

2023年6月作成(第1版)

日本標準商品分類番号

87 239

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤
ミリキズマブ(遺伝子組換え)注射液

オンボア®点滴静注 300 mg
オンボア®皮下注 100 mg オートインジェクター
オンボア®皮下注 100 mg シリンジ

Omvo® Intravenous Infusion
Omvo® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Omvo® Subcutaneous Injection Syringes

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オンボア点滴静注 300 mg: 1 バイアル中ミリキズマブ(遺伝子組換え)300 mg 含有 オンボア皮下注 100 mg オートインジェクター: 1 シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え)100 mg 含有 オンボア皮下注 100 mg シリンジ: 1 シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え)100 mg 含有
一般名	和名: ミリキズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Mirikizumab (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2023年3月27日 薬価基準収載年月日: 2023年5月24日 販売開始年月日: 2023年6月21日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社 販売: 持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40(土・日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987224037254



(01)14987224037308



(01)14987224037353

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	17
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	46
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	46
2. 一般名	4	2. 薬理作用	46
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	55
5. 化学名(命名法)又は本質	6	1. 血中濃度の推移	55
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	58
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	58
III. 有効成分に関する項目	7	4. 吸収	59
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	60
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	60
		8. トランスポーターに関する情報	60
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	60
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	61
2. 製剤の組成	9	11. その他	61
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	1. 警告内容とその理由	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63
9. 溶出性	10	5. 重要な基本的注意とその理由	63
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64
11. 別途提供される資材類	12	7. 相互作用	65
12. その他	12	8. 副作用	66
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
		10. 過量投与	69

11. 適用上の注意	70
12. その他の注意	71
IX. 非臨床試験に関する項目	72
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	72
X. 管理的事項に関する項目	75
1. 規制区分	75
2. 有効期間	75
3. 包装状態での貯法	75
4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	76
7. 国際誕生年月日	76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	76
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	76
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	76
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
XI. 文献	77
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	78
XII. 参考資料	79
1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	79
XIII. 備考	80
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	80
2. その他の関連資料	80

略語表

略語	略語内容
AI	オートインジェクター
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0時間から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{τ,ss}	定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積
C _{avg}	1投与間隔中の平均血清中濃度
CI	信頼区間
C _{max}	最高血清中濃度
C _{max,ss}	定常状態におけるC _{max}
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRP	C反応性タンパク
C _{trough}	次回投与前の血清中濃度
eCOA	電子臨床アウトカム評価
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IC ₅₀	50%阻害濃度
IgG	免疫グロブリンG
IL	インターロイキン
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内
JAK	ヤヌスキナーゼ
K _D	解離定数
mBOCF	ベースライン観測値の代入(修正版)
MedDRA	ICH国際医薬用語集
mITT	modified Intent-to-Treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMS	modified Mayoスコア
NRI	nonresponder imputation
NRS	numeric rating scale
PBMC	末梢血単核細胞
PFS	プレフィルドシリンジ
PGA	医師による全般的評価
PT	基本語
Q4W	4週ごと
Q12W	12週ごと
RMP	医薬品リスク管理計画書
SC	皮下
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SOC	器官別大分類
t _{1/2}	消失半減期
TEAE	治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象

略語	略語内容
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
ULN	基準範圍上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オンボー[一般名:ミリキズマブ(遺伝子組換え)]は米国イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された、インターロイキン(IL)-12には結合せずIL-23p19サブユニットに特異的に結合し、IL-23受容体との相互作用を阻害する¹⁾ヒト化IgG4モノクローナル抗体である。

IL-23はIL-12ファミリーに属する大腸粘膜の炎症に関与するサイトカインで、IL-23に特有のサブユニットであるp19と、IL-12と共通のサブユニットであるp40からなる。IL-12は抗腫瘍免疫を誘導すること及び細菌やウイルスによる感染の防御に重要な役割を果たしていることが示唆されている^{2)、3)}。したがって、IL-23のp19サブユニットのみを標的とすることで、IL-12による防御機能の維持が期待される^{4)、5)}。

潰瘍性大腸炎は、直腸及び結腸の炎症を特徴とする慢性疾患であり、「大腸粘膜を直腸側から連続性におかし、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症である」と定義される⁶⁾。特徴的な症状としては持続性又は反復性の、下血を伴うことのある下痢、血便及び腹痛である。また、直腸と結腸の機能障害により、便意を強く感じるために生じる便意切迫感[排便に対する切迫感(突然又は即時の必要性)]や便失禁及びしぶり腹(便意を感じても排便がない状態)なども認められる⁷⁾。潰瘍性大腸炎の病期は、活動期(血便が出現し、内視鏡的には血管透見像の消失、易出血性、びらん又は潰瘍などを認める状態)と寛解期(血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態)の2つに分類され⁸⁾、多くの潰瘍性大腸炎患者は、寛解と再燃を繰り返す。中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者における治療選択肢は近年増加したが、いまだ既存治療が効果不十分で日常生活に困っている患者が存在し、新しい作用機序を有する薬剤も必要とされてきた。

本邦では、日本を含む国際共同第III相試験[LUCENT-1(AMAN)試験:12週間の寛解導入試験、LUCENT-2(AMBG)試験:40週間の維持試験、長期継続投与試験であるLUCENT-3(AMAP)試験]において中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対するミリキズマブの有効性及び安全性を検討した結果に基づき、2023年3月に、点滴静注300mg、皮下注100mgオートインジェクター及び皮下注100mgシリンジの3製剤について、以下の効能又は効果にて承認された。

オンボー®点滴静注300mg:

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)

オンボー®皮下注100mgオートインジェクター/オンボー®皮下注100mgシリンジ:

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

2. 製品の治療学的特性

- (1) 潰瘍性大腸炎[※]の粘膜炎症に関与している IL-23 の p19 サブユニットに結合し、IL-23 受容体との相互作用を阻害するモノクローナル抗体製剤である。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者における寛解導入期の有効性[※][国際共同第 III 相試験 (LUCENT-1 試験: 寛解導入療法)]
 - ・12 週時点で臨床的寛解を達成した患者の割合において、プラセボ群に対する優越性が検証された。(主要評価項目)
 - ・12 週時点で臨床的改善を達成した患者の割合において、プラセボ群と比較して有意差が認められた。(重要な副次評価項目)
 - ・12 週時点の便意切迫感に関する numeric rating scale (NRS) スコアのベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して有意差が認められた。(重要な副次評価項目)(「V. 5. (4) 1) ① 国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-1 (AMAN) 試験: 寛解導入療法、日本人/外国人]」の項参照)
- (3) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者における維持期の有効性[※][国際共同第 III 相試験 (LUCENT-2 試験: 維持療法)]
 - ・維持療法 40 週時点で臨床的寛解を達成した患者の割合において、プラセボ群に対する優越性が検証された。(主要評価項目)
 - ・LUCENT-1 試験のベースラインで便意切迫感に関する NRS スコアが 3 以上の患者における維持療法 40 週時点で便意切迫感に関する NRS スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合において、プラセボ群と比較して有意差が認められた。(重要な副次評価項目/サブグループ解析)(「V. 5. (4) 1) ② 国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-2 (AMBG) 試験: 維持療法及び継続導入療法、日本人/外国人]」の項参照)
- (4) 安全性
 - ＜オンボ[®]点滴静注＞
重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症があらわれることがある。主な副作用(発現割合 1～5%未満)として、頭痛が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)
 - ＜オンボ[®]皮下注＞
重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症があらわれることがある。主な副作用(発現割合 1～10%未満)として、注射部位反応、上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染)、頭痛が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

3. 製品の製剤学的特性

<オンボア®点滴静注>

1 回使い切りのバイアル製剤である。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

<オンボア®皮下注>

オートインジェクターとシリンジの 2 種の注入器から選択が可能である。(「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「ⅩⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資料: オンボア®を使用される患者さんへ (「ⅩⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症	・肝障害 ・心血管系事象 ・悪性腫瘍 ・免疫原性	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要 通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施 追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査(重篤な感染症、肝障害、心血管系事象、悪性腫瘍)		リスク最小化計画の概要 通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成及び配布 ・患者向け資料の作成及び配布
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・該当なし		

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オンボール®点滴静注 300 mg

オンボール®皮下注 100 mg オートインジェクター

オンボール®皮下注 100 mg シリンジ

(2) 洋名

Omvo® Intravenous Infusion

Omvo® Subcutaneous Injection Autoinjectors

Omvo® Subcutaneous Injection Syringes

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ミリキズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Mirikizumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG
ATSLETGVPS RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK
```

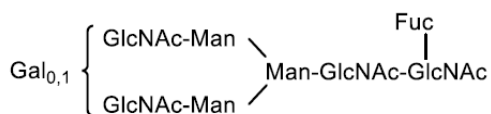
H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY
INPYNDGTNY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW
DTGLWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST LGTKTYTCNV
DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGSEF
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSL G
```

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N292: 糖鎖結合

L鎖 C214-H鎖 C129, H鎖 C221-H鎖 C221, H鎖 C224-H鎖 C224: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{6380}\text{H}_{9842}\text{N}_{1686}\text{O}_{2004}\text{S}_{48}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $\text{C}_{2152}\text{H}_{3321}\text{N}_{573}\text{O}_{670}\text{S}_{17}$

L鎖 $\text{C}_{1038}\text{H}_{1604}\text{N}_{270}\text{O}_{332}\text{S}_7$

分子量: 約 147,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: ミリキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト IL-23 α (p19) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 223、229 及び 230 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro、Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質(分子量: 約 147,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY3074828

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH 5.0～6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-65～-85°C	ポリエチレン容器 ポリカーボネート容器	36ヵ月	規格内
加速試験	2～8°C	ポリエチレン容器 ポリカーボネート容器	6ヵ月	規格内
光安定性試験	15°C 総照度:120万 lux・h以上 総近紫外光放射エネルギー: 200 Wh/m ² 以上	ポリカーボネート容器	—	対照試料と比較して、純度に変動が認められた。

測定項目:確認試験、純度試験、電荷不均一性、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:ペプチドマップ法、液体クロマトグラフィー、細胞アッセイ

定量法:紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

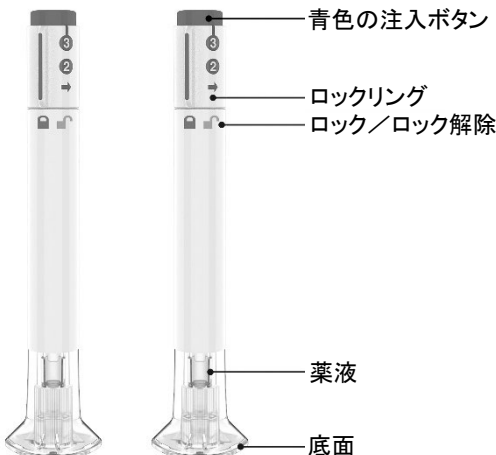
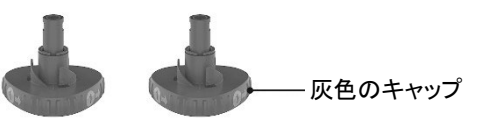
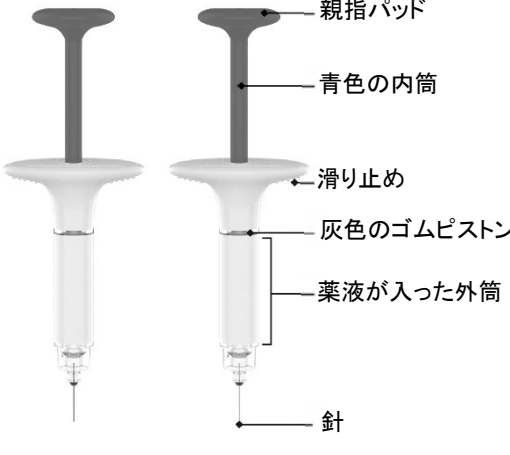

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	オンボ一点滴静注300 mg	オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	オンボ一皮下注100 mg シリンジ
区別	注射剤(溶液)	注射剤(溶液)	注射剤(溶液)
	バイアル製剤	固定注射針付きシリンジを注入器 にセットしたコンビネーション製品 (キット製品)	固定注射針付きシリンジにシリンジ 構成部品を付けたコンビネーション 製品(キット製品)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オンボ一点滴静注300 mg
性状	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

販売名	オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	オンボ一皮下注100 mg シリンジ
外観	<p>上側</p>  <p>青色の注入ボタン ロックリング ロック/ロック解除</p> <p>薬液 底面</p> <p>下側</p>  <p>灰色のキャップ</p>	<p>上側</p>  <p>親指パッド 青色の内筒 滑り止め 灰色のゴムピストン 薬液が入った外筒</p> <p>針</p> <p>下側</p>  <p>キャップ</p>
性状	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	オンボ一点滴静注300 mg	オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	オンボ一皮下注100 mg シリンジ
pH	5.0 ~ 6.0		
浸透圧比	約1.0 ~ 1.3		

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		オンボ一点滴静注300 mg	オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	オンボ一皮下注100 mg シリンジ
有効成分		1バイアル中ミリキズマブ (遺伝子組換え) 300 mg	1シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え) 100 mg	
添加剤	クエン酸ナトリウム 水和物	35.3 mg	2.35 mg	
	無水クエン酸	5.78 mg	0.385 mg	
	塩化ナトリウム	132 mg	8.77 mg	
	ポリソルベート80	7.5 mg	0.30 mg	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

<オンボ一点滴静注 300 mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C	ガラスバイアル	24ヵ月	規格内
加速試験	30°C/75%RH	ガラスバイアル	6ヵ月	切断体及び電荷バリエーションに変動が認められた。
光安定性試験	総照度: 120万 lux·hr以上 総近紫外放射エネルギー: 200 W·hr/m ² 以上	ガラスバイアル	--	純度及び凝集体に変動が認められた。

測定項目: 確認試験、純度試験、電荷不均一性、含量等

<オンボ一皮下注 100 mg オートインジェクター及びオンボ一皮下注 100 mg シリンジ>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C	ガラスシリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	30°C/65%RH	ガラスシリンジ	6ヵ月	電荷バリエーションに変動が認められた。
光安定性試験	総照度: 120万 lux·hr以上 総近紫外放射エネルギー: 200 W·hr/m ² 以上	ガラスシリンジ	--	純度、切断体及び凝集体に変動が認められた。

測定項目: 確認試験、純度試験、電荷不均一性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

<オンボ一点滴静注 300 mg>

15 mL × 1 バイアル

<オンボ一皮下注 100 mg オートインジェクター>

1 mL × 2 オートインジェクター

<オンボ一皮下注 100 mg シリンジ>

1 mL × 2 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<オンボ一点滴静注 300 mg>

バイアル: ガラス

ゴム栓: ハロブチルゴム

シール: アルミニウム

フリップキャップ: ポリプロピレン

<オンボ一皮下注 100 mg オートインジェクター>

シリンジ: ガラス

ゴムピストン: ハロブチルゴム

注射針: ステンレス鋼

構成部品(注入器やキャップ等): アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート(PC)、熱可塑性エラストマー

<オンボ一皮下注 100 mg シリンジ>

シリンジ: ガラス

ゴムピストン: ハロブチルゴム

注射針: ステンレス鋼

構成部品(外筒やキャップ等): アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート(PC)、熱可塑性エラストマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<オンボ一点滴静注>

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)

<オンボ一皮下注>

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

2. 効能又は効果に関連する注意

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[1.3 参照]

(解説)

効能又は効果の「既存治療で効果不十分な場合に限る」を明確にするため及び本剤の臨床試験の選択基準を基に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<オンボ一点滴静注>

通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 300 mg を4週間隔で3回(初回、4週、8週)点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回 300 mg を4週間隔で3回(12週、16週、20週)投与することができる。

また、ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回 300 mg を4週間隔で3回点滴静注することができる。

(解説)

本剤は1回使い切りのバイアル製剤であり、無菌的に希釈調製を行うこと。希釈液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のいずれかを用い、本剤のバイアル内の全量を50~250 mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈すること。本剤を他の電解質や薬剤と配合したりしないこと。本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

<オンボ一皮下注>

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として1回 200 mg を4週間隔で皮下投与する。

(解説)

本剤は、キット製品であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部、大

腿部又は上腕部)の皮下に投与すること。同一箇所へ繰り返し注射を行わないこと。200 mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<オンボ一点滴静注>

本剤の用法及び用量は中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした日本を含む国際共同第 II 相試験 (AMAC 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (LUCENT-1 試験) の寛解導入期における結果に基づいて設定した。

AMAC 試験の寛解導入期において、ミリキズマブの 50 mg、200 mg 又は 600 mg を 4 週ごと (Q4W) に静脈内 (IV) 投与した (IV50 mg 群及び IV200 mg 群では、曝露量に基づき投与 4 週及び 8 週時点で用量を調整したため、寛解導入期全体での平均用量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった)。曝露量は投与量に比例して増加したが、投与 12 週時点で、ミリキズマブ IV600 mg 群ではミリキズマブ IV200 mg 群より高い有効性は認められなかった。プラトー型 (高用量で意義のある有効性の上昇は得られない) を仮定した投与 12 週時点の MMS 変化に対する曝露-反応関係のモデルに基づく解析においては、200 mg を超える用量は曝露-反応曲線のプラトーにあると予想され、300 mg の用量で投与したときのミリキズマブの有効性は、最大の有効性の 87% に達すると予測された。以上より、第 III 相寛解導入試験である LUCENT-1 試験の用法・用量として、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与を選択した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

LUCENT-1 試験では、主要評価項目である投与 12 週時点での臨床的寛解において、プラセボ群と比較してミリキズマブ群 (300 mg を Q4W で静脈内投与) で統計学的に有意に達成率が高かった (ミリキズマブ群: 24.2%、プラセボ群: 13.3%) (多重性の調整あり、 $p=0.00006$ 、CMH 検定)。この結果は、AMAC 試験で観察された曝露-反応関係から想定された結果とおおむね一致していた。以上の結果を踏まえ、寛解導入療法の用法・用量として初回、4 週後、8 週後に、1 回 300 mg を点滴静注すると設定した。(「V. 5. (4) 1) ①国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-1 (AMAN) 試験: 寛解導入療法、日本人/外国人]」の項参照)

LUCENT-2 試験では、LUCENT-1 試験でのミリキズマブの寛解導入投与で臨床的改善を達成しなかった被験者における 53.7% (146/272 例) がミリキズマブの継続導入投与 (300 mg を Q4W で静脈内投与、3 回) により臨床的改善を達成した。この結果は、臨床的改善を得るまでに長期間の寛解導入投与を要する一部の患者が、ミリキズマブの継続導入投与により意味のある反応を達成できることを示唆している。このことから寛解導入療法開始 12 週時点において、患者に十分な治療効果が認められない場合は点滴静注を継続し、12 週後、16 週後及び 20 週後に本剤を投与することができると設定した。また、LUCENT-2 試験結果から、ミリキズマブの維持投与中に効果減弱が確認された被験者に、再導入投与としてミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの臨床的有効性が示唆されたため、ミリキズマブの維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができると設定した。(「V. 5. (4) 1) ②国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-2 (AMBG) 試験: 維持療法及び継続導入療法、日本人/外国人]」の項参照)

<オンボー皮下注>

本剤の用法及び用量は中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした日本を含む国際共同第 II 相試験 (AMAC 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (LUCENT-2 試験) の維持期における結果に基づいて設定した。

AMAC 試験の維持期では、ミリキズマブの寛解導入投与 12 週時点で臨床的改善を達成した被験者を対象に、ミリキズマブ 200 mg を Q4W 又は 12 週ごと (Q12W) に皮下 (SC) 投与した。その結果、投与 52 週時点 (皮下投与開始から 40 週時点) で有効性評価項目を達成した被験者の割合はミリキズマブ SC200 mg Q4W 群と Q12W 群で同程度であったが、ミリキズマブ SC200 mg Q4W 群で臨床的、症候的及び組織学的評価での有効性がより高くより安定している傾向が認められた。Mayo 症候的スコア [排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計] の経時変化の検討で、ミリキズマブ SC200 mg Q12W 群では投与と投与の間で効果減弱の傾向が見られた。また、ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したとき、AMAC 試験の寛解導入期において有効性が最も高かったミリキズマブ IV200 mg 群で投与 12 週時点で認められたのと同程度のトラフ濃度が得られた。したがって、第 III 相維持試験である LUCENT-2 試験の用法・用量として、200 mg を Q4W で皮下投与を選択した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

LUCENT-2 試験では、LUCENT-1 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者 (ミリキズマブ導入レスポンドー) を対象にミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与した結果、主要評価項目である投与 40 週時点での臨床的寛解において、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で統計的に有意に達成率が高かった (ミリキズマブ群: 49.9%、プラセボ群: 25.1%) (多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、CMH 検定)。以上より、維持療法の用法・用量として、寛解導入療法完了後に 1 回 200 mg を皮下投与し、以降は 4 週間隔で 1 回 200 mg を皮下投与すると設定した。(「V. 5. (4) 1) ② 国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-2 (AMBG) 試験: 維持療法及び継続導入療法、日本人/外国人]」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

<オンボー点滴静注>

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の 3 回目又は 6 回目投与の 4 週後に治療効果が得られた場合には、維持療法としてミリキズマブ (遺伝子組換え) 皮下投与用製剤の投与を開始すること (維持療法における用法及び用量は、ミリキズマブ (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)。本剤の 6 回目投与の 4 週間までに治療効果が得られない場合には、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。
- 7.2 ミリキズマブ (遺伝子組換え) 皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の 2 回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。
- 7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤と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。

(解説)

7.1、7.2 本剤及び皮下注製剤の用法及び用量に基づき設定した。また、漫然と投与することのないよう本剤の臨床試験における治療反応の結果に基づき、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。

7.3 本剤と他の生物製剤又はJAK阻害剤と併用して安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されていないため設定した。

<オンボー皮下注>

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の投与を再開すること(効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の電子添文を参照すること)。また、本剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の 2 回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。

7.2 ミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。

7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤と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。

(解説)

7.1 本剤及び点滴静注製剤の用法及び用量に基づき設定した。

7.2 本剤は 1 本あたり 100 mg を含有する製剤であり、200 mg を投与するためには 2 本投与する必要があることから設定した。

7.3 本剤と他の生物製剤又はJAK阻害剤と併用して安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されていないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

試験名	評価/ 参考	対象者 (日本人/外国人)	試験デザイン	試験の主な目的
第I相試験				
AMAE	○	健康被験者54例 (外国人)	単施設、無作為化、 非盲検、3群、並行群 間試験	ミリキズマブの凍結乾燥製剤に対するシリ ンジ充てん済み溶液製剤(PFS製剤)の相対的 バイオアベイラビリティを評価
AMAL	○	健康被験者67例 (外国人)	単施設、無作為化、 非盲検、並行群間、 単回投与試験	ミリキズマブ凍結乾燥製剤を皮下投与した ときに対する用時調製溶液製剤を皮下投与 したときの相対的バイオアベイラビリティを評価
AMBW	○	健康被験者240例 (外国人)	多施設共同、無作為 化、非盲検、2群、並 行群間、単回投与試 験	PFS又はAIを使用して、ミリキズマブ200 mgを 上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与したとき の生物学的同等性を評価
AMAD	◎	健康被験者51例 (日本人26例) (日本人/外国人)	単施設、無作為化、 被験者-治験担当医 師盲検、プラセボ対 照、単回投与試験	日本人及び白人の健康被験者を対象にミリ キズマブの安全性、忍容性及び薬物動態を 評価
AMAA	○	健康被験者5例及 び乾癬患者40例 (外国人)	多施設共同、並行群 間、被験者間用量漸 増、first-in-human、 単回投与試験	ミリキズマブの安全性、忍容性及び薬物動態 を評価
第II相試験				
AMAC	◎	中等症から重症 の活動性潰瘍性 大腸炎患者249例 (日本人31例) (日本人/外国人)	多施設共同、無作為 化、二重盲検、並行 群間、プラセボ対 照試験	寛解導入期:12週時点でのミリキズマブの有 効性及び安全性を評価 維持期:12週時点で臨床的改善を達成した被 験者を対象に、ミリキズマブの長期安全性、 臨床的改善及び臨床的寛解の持続性を評価 継続投与期:12週時点で臨床的改善を達成 しなかった被験者を対象に、非盲検のミリキ ズマブ追加投与の有効性及び安全性に対す る効果を評価
第III相試験				
AMAN LUCENT-1	◎	中等症から重症 の活動性潰瘍性 大腸炎患者1281 例(日本人137例) (日本人/外国人)	多施設共同、無作為 化、二重盲検、並行 群間、プラセボ対 照、寛解導入試験	寛解導入投与(12週間)でのミリキズマブの 有効性及び安全性を評価
AMBG LUCENT-2	◎	中等症から重症 の活動性潰瘍性 大腸炎患者1177 例(日本人123例) (日本人/外国人)	多施設共同、無作為 化、二重盲検、並行 群間、プラセボ対 照、維持試験	LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投 与を受けて臨床的改善を達成した被験者を 対象に、維持投与(40週間)でのミリキズマ ブの有効性及び安全性を評価
AMAP LUCENT-3	◎	中等症から重症 の活動性潰瘍性 大腸炎患者899例 (日本人105例) (日本人/外国人)	多施設共同、非盲 検、長期継続投与試 験	AMAC試験及びLUCENT-2試験を含む先行 試験に参加した被験者を対象に、ミリキズ マブの長期有効性及び安全性を評価

AI=オートインジェクター、PFS=プレフィルドシリンジ

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人及び白人健康成人を対象とした海外第I相単回投与臨床試験(AMAD試験、日本人/外国人)⁹⁾

目的: 国内臨床試験での適切な投与量を決定するため、日本人及び白人の健康被験者を対象にミリキズマブ単回静脈内投与又は単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン	第I相、単施設、無作為化、被験者-治験担当医師盲検、プラセボ対照、単回投与試験
対象	20歳以上64歳以下の健康被験者(日本人26例、白人25例)
試験方法	被験者はミリキズマブの静脈内投与、皮下投与又はプラセボ投与に無作為化された。静脈内投与に無作為化された被験者は、ミリキズマブ60、200、600、1200、2400 mgのいずれか又はプラセボを30分以上かけて単回静脈内投与された。皮下投与に無作為化された被験者は、ミリキズマブ200 mg又はプラセボを単回皮下投与された。
結果	ミリキズマブを投与された被験者の20.5%(8/39例)に治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象(TEAE)が認められ、日本人では25.0%(5/20例)、白人では15.8%(3/19例)に認められた。プラセボを投与された被験者では58.3%(7/12例)にTEAEが認められ、日本人では66.7%(4/6例)、白人では50.0%(3/6例)に認められた。プラセボを投与された日本人1例で認められた中等度の肉離れを除き、TEAEの重症度はすべて軽度であった。最も多く発現したTEAEは上気道感染(ミリキズマブ60 mg静脈内投与1例、ミリキズマブ200 mg静脈内投与1例、プラセボ投与2例)であり、次いで尿路感染(ミリキズマブ200 mg皮下投与1例、プラセボ投与1例)であった。試験期間中の死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEは認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図に治験薬に関連する安全性の所見は認められなかった。(薬物動態の結果は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。)

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 健康成人及び乾癬患者を対象とした海外第I相単回投与臨床試験(AMAA試験、外国人)¹⁰⁾

目的: 健康成人及び乾癬患者を対象にミリキズマブを単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン	第I相、多施設共同、並行群間、被験者間用量漸増、first-in-human、単回投与試験
対象	18歳以上65歳以下の健康被験者5例及び18歳以上のベースラインの前6か月以上にわたって慢性の尋常性乾癬と診断されている乾癬患者45例
試験方法	健康被験者はミリキズマブ120 mgを単回皮下投与された。乾癬患者はミリキズマブ又はプラセボの静脈内投与に無作為化されミリキズマブ5、20、60、120、200、350、600 mgのいずれか又はプラセボを少なくとも30分かけて単回静脈内投与された。
結果	TEAEはミリキズマブを投与された被験者の81.6%(31/38例)及びプラセボを投与された被験者の85.7%(6/7例)に認められた。重症度は、ミリキズマブの60 mgを静脈内投与された1例に発現した椎間板突出(グレード3、治験薬との因果関係なし)を除きいずれもグレード2以下であった。ミリキズマブ投与で発現割合が10%を超えたTEAEは、上咽頭炎(ミリキズマブ投与31.6%、プラセボ投与42.9%)及び頭痛(ミリキズマブ投与23.7%、プラセボ投与28.6%)であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEは、ミリキズマブを投与された被験者の18.4%(7/38例)及びプラセボを投与された被験者の14.3%(1/7例)に認められ、いずれもグレード1であった。内訳は、そう痒症1例(プラセボ投与)、下痢1例(ミリキズマブ5 mgを静脈内投与)、悪心2例(ミリキズマブ20 mgを静脈内投与)、頭痛1例(ミリキズマブ200 mgを静脈内投与)、注射部位疼痛3例(ミリキズマブ120 mgを皮下投与)であった。試験期間中の死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図に治験薬に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第II相臨床試験(AMAC試験、日本人/外国人)¹¹⁾

目的: 中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に寛解導入期、維持期におけるミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較検討する。

試験デザイン	第II相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 249例(日本人31例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に18歳以上75歳以下の、男性又は女性 ・ベースラインで潰瘍性大腸炎の診断歴を3か月以上有する患者 ・治験薬の初回投与前14日以内に、Mayoスコアが6から12かつ内視鏡所見サブスコアが2以上として定義される、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有している患者 ・潰瘍性大腸炎が直腸から口側の結腸に進展している所見を有する患者 ・以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> -過去に少なくとも一度は生物学的製剤の使用歴がある患者。治療の反応又は忍容性が不良であったかどうかは問わない。 -生物学的製剤の使用歴がなく、以下のうち少なくとも1つを満たしている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・経口又は静脈内投与のステロイド系薬剤又は免疫調節薬による従来治療の反応が不十分又は忍容性が不良である。 ・ステロイド依存性の既往を有する。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・inflammatory bowel disease unclassified、直腸に局限した潰瘍性大腸炎(肛門縁から15 cm未満の直腸のみの遠位疾患)又はクローン病と診断された患者 ・潰瘍性大腸炎の治療のために手術を受けたことがある又は試験期間中に潰瘍性大腸炎のために手術を必要とする可能性がある患者 ・潰瘍性大腸炎の治療のために以下のいずれかを受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> -スクリーニングの内視鏡検査前30日以内のシクロスポリン又はサリドマイドによる治療 -スクリーニングの内視鏡検査前30日以内のステロイド注腸剤、ステロイド坐薬又は5-ASAによる局所治療 -スクリーニングの内視鏡検査前2週間以内のアフェレーシス療法(例: Adacolumn apheresis) ・承認済み又は治験中の抗IL-23抗体の生物学的製剤(ウステキヌマブを含む)の投与歴がある患者
試験方法	<p>寛解導入期: 初回投与(ベースライン)から12週までの12週間 被験者を生物学的製剤の使用歴に基づいて層別化し、ミリキズマブIV600 mg群、200 mg群、50 mg群又はプラセボIV群に1:1:1:1の比で無作為に割り付け、ミリキズマブ3用量(600 mg、200 mg、50 mg)のいずれか又はプラセボをQ4W(初回、4週後及び8週後)で点滴静脈内投与した。</p> <p>ミリキズマブIV50 mg群及び200 mg群の被験者は、4週時点及び8週時点の推定トラフ濃度が事前に規定した閾値を下回った場合に投与量を増量した。閾値はミリキズマブIV50 mg群で0.5 µg/mL、200 mg群で2.0 µg/mLとし、これらの濃度はそれぞれの群で期待される曝露量よりも実際の曝露量が低い被験者に対して増量を行うために設定された。ミリキズマブIV600 mg群では、寛解導入期を通して固定用量で投与した。</p> <p>維持期: 12週から104週までの92週間 12週時点で臨床的改善を達成した被験者を対象に、ミリキズマブの長期安全性並びに臨床的改善及び臨床的寛解の持続性を評価した。寛解導入期にミリキズマブ静脈内投与を受けた被験者をミリキズマブSC Q4W群又はQ12W群に再度無作為に割り付け、ミリキズマブ200 mgをQ4W又はQ12Wで皮下投与した。寛解導入期にプラセボ静脈内投与を受けた被験者は、プラセボSC群に組み入れ、プラセボをQ4Wで皮下投与した。</p> <p>非盲検継続投与期: 92週間 12週時点で臨床的改善を達成しなかった被験者(プラセボ群の被験者を含む)は継続投与期への参加を選択できた。継続投与期は、継続投与期の初回投与から継続投与期の92週までの期間で、継続投与期の寛解導入期(ミリキズマブ600 mg又は1000 mgをQ4Wで静脈内投与)及び維持期(ミリキズマブ200 mgをQ4Wで皮下投与)からなる。</p>
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目: 12週時点での臨床的寛解*1 副次評価項目: 12週時点での臨床的改善*2、12週及び52週時点での内視鏡的寛解*3 等</p>

	<p>*1:以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・直腸出血サブスコアが0ポイント ・排便回数サブスコアが0又は1ポイント(かつベースラインから1ポイント低下) ・内視鏡所見サブスコアが0又は1ポイント <p>*2:以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MMSがベースラインから2ポイント以上低下かつ35%以上低下 ・直腸出血サブスコアが1ポイント以上低下、もしくは直腸出血サブスコアが0又は1 <p>*3:以下が達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡所見サブスコアが0ポイント <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
解析方法	<p>有効性解析はIntent-to-Treat (ITT) 解析対象集団を対象に実施した。ITT解析対象集団は割り付けられた投与を受けたか、正しく投与されたか又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化されたすべての被験者とした。主要評価項目は、グラフィカル多重検定手順に従って解析した。12週時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合を、下に示す3つの組み合わせで比較した。比較1で有意差が検出された場合に比較2の検定を実施し、さらに比較2で有意差が検出された場合に比較3の検定を実施することとした。いずれかの比較で有意差が検出されなかった場合には、以降の検定は実施しないこととした。検定は両側有意水準0.05で実施することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・比較1:ミリキズマブIV600 mg群とプラセボIV群の比較 ・比較2:ミリキズマブIV200 mg群とプラセボIV群の比較 ・比較3:ミリキズマブIV50 mg群とプラセボIV群の比較 <p>有効性の評価項目の二値変数の群間比較では、群、地域、生物学的製剤の使用歴及びVisitを説明変数としてモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。各評価項目の反応基準を達成しなかった被験者又はデータが欠測した被験者は、ノンレスポnderとして取り扱った(NRI)。</p> <p>安全性解析は安全性解析対象集団(無作為化され、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者)を対象とした。全有害事象、ベースライン、中止及びその他のカテゴリー別の安全性データの解析にはFisherの直接確率計算を用いた。有害事象はMedDRA version 22.0を用いて器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)別に示した。有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。</p>
結果(全体)	<p><解析対象> <u>寛解導入期:</u> ITT解析対象集団には249例(日本人31例)[ミリキズマブIV600 mg群61例(5例)、ミリキズマブIV200 mg群62例(13例)、ミリキズマブIV50 mg群63例(3例)、プラセボIV群63例(8例)]が含まれた。ミリキズマブIV600 mg群の1例(外国人)は治験担当医師の判断により治験薬の投与を一度も受けなかったため、安全性解析対象集団には含まれなかった。</p> <p><u>維持期:</u> 寛解導入期の12週時点で臨床的改善を達成した106例(日本人10例)[ミリキズマブIV600 mg群29例(3例)、ミリキズマブIV200 mg群37例(5例)、ミリキズマブIV50 mg群27例(2例)、プラセボIV群13例(0例)]が続く維持期に組み入れられ、治験薬を少なくとも1回投与された。 寛解導入期にミリキズマブの静脈内投与を受けた被験者は、ミリキズマブSC Q4W群に47例(4例)、ミリキズマブSC Q12W群に46例(6例)無作為に割り付けられた。寛解導入期にプラセボの静脈内投与を受けた被験者は、プラセボSC群に13例(0例)組み入れられた。</p> <p><u>非盲検継続投与期:</u> 寛解導入期の12週時点で臨床的改善を達成しなかった132例(日本人21例)[ミリキズマブIV600 mg群28例(2例)、ミリキズマブIV200 mg群23例(8例)、ミリキズマブIV50 mg群34例(3例)、プラセボIV群47例(8例)]のうち、128例(21例)が継続投与期に移行した。 継続投与期の寛解導入期にミリキズマブ600 mgの静脈内投与を受けた被験者は32例(25%)、ミリキズマブ1000 mgの静脈内投与を受けた被験者は96例(75%)であった。 継続投与期の寛解導入期の12週時点で臨床的改善を達成した68例(9例)が継続投与期の維持期に移行し、全例がミリキズマブ200 mg Q4Wの皮下投与を受けた。</p> <p><用量調節> ミリキズマブIV50 mg群及び200 mg群での用量調整の結果、寛解導入期全体での両群の平均用量はそれぞれ100 mg及び250 mgであった。用量調整の大部分は4週時点に行われた。用量が600 mgを超えた被験者はいなかった。</p>

<有効性>

寛解導入期:

・主要評価項目

多重性を調整した解析では、本試験の主要目的(12週時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解で優れているという仮説を検証すること)は達成されなかった。ミリキズマブIV600 mg群とプラセボIV群の比較(比較1)で統計学的な有意差が検出されなかった($p=0.142$)ため、続く解析であるミリキズマブIV200 mg群及び50 mg群とプラセボIV群の間の比較では多重性を調整する検定は実施しなかった。

主要評価項目である12週時点での臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブIV200 mg群では、プラセボIV群と比較して高かった($p=0.004$, ロジスティック回帰分析)。

表 12週時点の臨床的寛解の結果(NRI, ITT解析対象集団、寛解導入期)(AMAC試験)

	ミリキズマブIV 50 mg (N=63)	ミリキズマブIV 200 mg (N=62)	ミリキズマブIV 600 mg (N=61)	プラセボIV (N=63)
臨床的寛解を達成した被験者数(%)	10(15.9)	14(22.6)	7(11.5)	3(4.8)
プラセボ群との差 % (95%CI)	11.1 (0.7, 21.6)	17.8 (6.2, 29.5)	6.7 (-2.9, 16.3)	---
p値	0.066	0.004	0.142	---

ロジスティック回帰分析を用いて解析

・副次評価項目

ミリキズマブIV200 mg群では、寛解導入期の臨床的、症候的、内視鏡的及び組織学的指標の全体でミリキズマブの一貫した有効性が認められた。

表 12週時点の臨床的改善及び内視鏡的寛解の結果
(NRI, ITT解析対象集団、寛解導入期)(AMAC試験)

	ミリキズマブIV 50 mg (N=63)	ミリキズマブIV 200 mg (N=62)	ミリキズマブIV 600 mg (N=61)	プラセボIV (N=63)
臨床的改善を達成した被験者数(%)	26(41.3)	37(59.7)	30(49.2)	13(20.6)
プラセボ群との差 % (95%CI)	20.6 (4.9, 36.4)	39.0 (23.3, 54.8)	28.5 (12.5, 44.6)	---
p値	0.014	<0.001	0.001	---
内視鏡的寛解を達成した被験者数(%)	2(3.2)	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)
プラセボ群との差 % (95%CI)	1.6% (-3.7, 6.9)	1.6 (-3.7, 7.0)	0.1 (-4.4, 4.5)	---
p値	0.560	0.553	0.986	---

ロジスティック回帰分析を用いて解析

維持期:

・副次評価項目

維持期では、ミリキズマブSC Q4W群及びQ12W群とプラセボSC群の間の統計学的比較はせず、ミリキズマブSC Q4W群とQ12W群の間で統計学的比較を行った。ミリキズマブSC Q4W群とQ12W群の比較で統計学的に有意な差は認められなかった。ミリキズマブSC Q4W群では、ミリキズマブSC Q12W群と比較して臨床的、症候的及び組織学的評価項目全体で数値上高い効果を示し、より一貫した効果が認められた。

表 52週時点の臨床的寛解、臨床的改善及び内視鏡的寛解の結果
(ITT解析対象集団、維持期) (AMAC試験)

	ミリキズマブSC Q4W (N=47)	ミリキズマブSC Q12W (N=46)	プラセボSC (N=13)
臨床的寛解を達成した被験者数(%)	22(46.8)	17(37.0)	1(7.7)
ミリキズマブSC Q4W群との差(%) (95%CI)	---	-9.9 (-29.8, 10.1)	比較せず
p値	---	0.332	比較せず
臨床的寛解の持続を達成した被験者数 ^{a)} (%)	11/18(61.1)	5/13(38.5)	0/3
ミリキズマブSC Q4W群との差(%) (95%CI)	---	-22.6 (-57.4, 12.1)	比較せず
p値	---	0.154	比較せず
臨床的改善を達成した被験者数(%)	39(83.0)	35(76.1)	7(53.8)
ミリキズマブSC Q4W群との差(%) (95%CI)	---	-6.9 (-23.2, 9.5)	比較せず
p値	---	0.347	比較せず
臨床的改善の持続を達成した被験者数 ^{b)} (%)	39/47(83.0)	33/44(75.0)	7/13(53.8)
ミリキズマブSC Q4W群との差(%) (95%CI)	---	-8.0 (-24.7, 8.7)	比較せず
p値	---	0.299	比較せず
内視鏡的寛解を達成した被験者数(%)	7(14.9)	13(28.3)	1(7.7)
ミリキズマブSC Q4W群との差(%) (95%CI)	---	13.4 (-3.2, 29.9)	比較せず
p値	---	0.121	比較せず

a) 52週時点で臨床的寛解を達成した被験者数/12週時点で臨床的寛解を達成した被験者数

b) 52週時点で臨床的改善を達成した被験者数/12週時点で臨床的改善を達成した被験者数
ロジスティック回帰分析を用いて解析

非盲検継続投与期:

・副次評価項目

継続投与期の寛解導入期にミリキズマブ600 mg又は1000 mgの静脈内投与を受けた被験者の53%が継続投与期の12週時点で臨床的改善を達成し、継続投与期の維持期にミリキズマブ皮下投与を受けた被験者の75%が継続投与期の40週時点で臨床的改善を示した。

<安全性>

有害事象

寛解導入期:

・TEAEの発現割合は、ミリキズマブIV50 mg群で57.1% (36/63例)、200 mg群で51.6% (32/62例)、600 mg群で53.3% (32/60例) 及びプラセボIV群で54.0% (34/63例)であった。全群合わせて5%以上の被験者に認められたTEAEは上咽頭炎[ミリキズマブIV50 mg群7.9% (5/63例)、200 mg群4.8% (3/62例)、600 mg群8.3% (5/60例) 及びプラセボIV群9.5% (6/63例)]であった。

・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブIV50 mg群で19.0% (12/63例)、200 mg群で11.3% (7/62例)、600 mg群で20.0% (12/60例) 及びプラセボIV群で15.9% (10/63例)であった。そのうちいずれかの群で5%以上発現した事象は頭痛[ミリキズマブIV50 mg群1.6% (1例)、200 mg群0%、600 mg群5.0% (3例) 及びプラセボIV群1.6% (1例)]であった。

・死亡例はなかった。

・重篤な有害事象は、ミリキズマブIV200 mg群で2例、600 mg群で3例及びプラセボIV群で2例に認められ、ミリキズマブIV50 mg群では認められなかった。このうち、ミリキズマブIV200 mg群の1例で認められた潰瘍性大腸炎(治験薬投与中止、9日で回復)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

・有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、ミリキズマブIV200 mg群で2例、600 mg群で2

例及びプラセボIV群で3例に認められ、ミリキズマブIV50 mg群では認められなかった。このうちミリキズマブIV200 mg群の1例及びプラセボIV群の1例の潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

維持期:

- ・TEAEの発現割合は、ミリキズマブSC Q4W群で80.9%(38/47例)、Q12W群で71.7%(33/46例)及びプラセボSC群で84.6%(11/13例)であった。全群合わせて10%以上の被験者に認められたTEAEは潰瘍性大腸炎[ミリキズマブSC Q4W群8.5%(4/47例)、Q12W群15.2%(7/46例)及びプラセボSC群53.8%(7/13例)]、上咽頭炎[ミリキズマブSC Q4W群12.8%(6/47例)、Q12W群17.4%(8/46例)及びプラセボSC群7.7%(1/13例)]、上気道感染[ミリキズマブSC Q4W群10.6%(5/47例)、Q12W群6.5%(3/46例)及びプラセボSC群23.1%(3/13例)]であった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブSC Q4W群で38.3%(18/47例)、Q12W群で15.2%(7/46例)及びプラセボSC群で30.8%(4/13例)であった。そのうち、いずれかの群で10%以上発現した事象は上気道感染[ミリキズマブSC Q4W群2.1%(1例)、Q12W群0%及びプラセボSC群15.4%(2例)]、潰瘍性大腸炎[ミリキズマブSC Q4W群0%、Q12W群2.2%(1例)及びプラセボSC群15.4%(2例)]、注射部位疼痛[ミリキズマブSC Q4W群6.4%(3例)、Q12W群4.3%(2例)及びプラセボSC群15.4%(2例)]であった。
- ・死亡例はなかった。
- ・重篤な有害事象は、ミリキズマブSC Q4W群で2例、Q12W群で1例、プラセボSC群で2例に認められた。このうち、プラセボSC群の1例で発現した虫垂炎及びレンサ球菌性菌血症(治験薬投与継続、2日及び8日で回復)は治験薬との因果関係が否定されなかった。
- ・有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、ミリキズマブSC Q12W群で2例に認められ、このうち、1例の注射部位過敏反応は治験薬との因果関係が否定されなかった。

非盲検継続投与期:

- ・継続投与期の寛解導入期におけるTEAEの発現割合は、ミリキズマブIV600 mg群で53.1%(17/32例)、1000 mg群で46.9%(45/96例)であった。継続投与期の維持期のミリキズマブSC Q4W群におけるTEAEの発現割合は、73.5%(50/68例)であった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、継続投与期のミリキズマブIV600 mg群で12.5%(4/32例)、1000 mg群で13.5%(13/96例)及びミリキズマブSC Q4W群で30.9%(21/68例)であった。
- ・死亡例はなかった。
- ・重篤な有害事象は、継続投与期の寛解導入期で6例(4.7%)、継続投与期の維持期で3例(4.4%)に認められ、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。
- ・有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、継続投与期の寛解導入期に4例(ミリキズマブIV1000 mg群)認められ、このうちの1例の注入に伴う反応は治験薬との因果関係が否定されなかった。継続投与期の維持期には、2例(ミリキズマブSC Q4W群)が有害事象により治験薬投与を中止し、このうちの1例の潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値

試験全体:

バイタルサイン及び臨床検査値で臨床的に重要な変化は認められなかった。

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

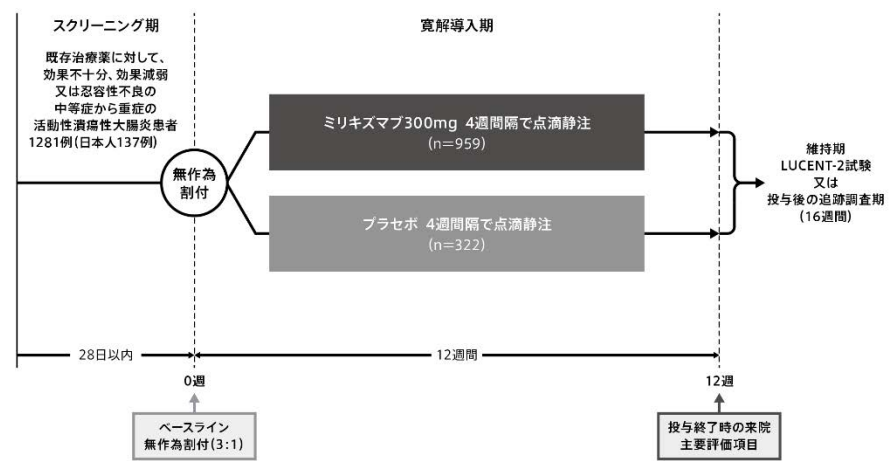
Mayoスコア及びMMSによる評価はV章文末の「参考:評価指標」参照。

(4) 検証的試験

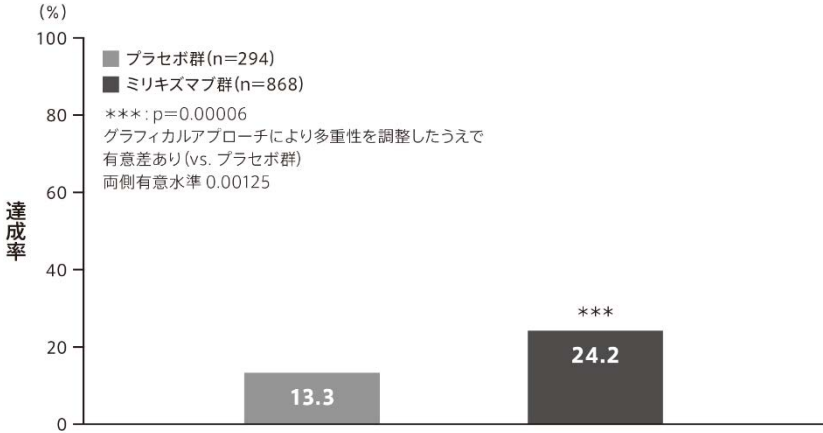
1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相臨床試験[LUCENT-1 (AMAN)試験:寛解導入療法、日本人/外国人]¹²⁾

目的: 中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、寛解導入期でのミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	既存治療薬[ステロイド系薬剤、免疫調節薬、生物学的製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)又はJAK阻害薬(トファシチニブ)のうち少なくとも1剤]に対して、効果不十分、効果減弱又は忍容性不良の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 1281例(日本人137例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に18歳以上80歳以下の、男性又は女性 ・ベースラインで潰瘍性大腸炎の診断歴を3ヵ月以上有する患者 ・潰瘍性大腸炎の内視鏡所見を有する患者 ・潰瘍性大腸炎の診断を裏付ける病理組織検査報告書を有する患者 ・ベースラインの前14日以内の内視鏡検査で、MMSが4~9かつ内視鏡所見サブスコアが2以上の患者 ・潰瘍性大腸炎の所見が直腸から口側の結腸に進展している患者 ・従来の治療薬(ステロイド系薬剤又は免疫調節薬)、生物学的製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)又はJAK阻害薬(トファシチニブ)に対する治療反応が不良であった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・直腸に局限した潰瘍性大腸炎の患者 ・inflammatory bowel disease unclassified ・潰瘍性大腸炎様の大腸炎を引き起こす免疫不全症候群を有する患者 ・広範な大腸切除術を受けたことのある患者 ・小腸又は大腸内の狭窄の所見を有する患者 ・中毒性巨大結腸症の所見を有する患者 ・未切除の大腸腺腫を有する患者 ・大腸粘膜の異形成を有する患者 ・消化器癌の既往歴又は合併症を有する患者 ・潰瘍性大腸炎に対する3種類以上の生物学的製剤(トファシチニブは除く)に対する治療反応が不良であった患者
試験方法	<p>本試験は、最長28日間のスクリーニング期、12週間の寛解導入期及び16週間の追跡調査期からなる。被験者を生物学的製剤に対する治療反応不良の状況(あり/なし)、ベースラインのステロイド系薬剤の使用(あり/なし)、ベースラインの疾患活動性(MMS 4~6/7~9)及び地域(北米/欧州/その他)に基づいて層別化し、ミリキズマブ群又はプラセボ群に3:1の比で無作為に割り付け、ミリキズマブ300 mg又はプラセボをQ4W(初回投与、4週後及び8週後)で3回点滴静脈内投与した。</p>  <p>図 試験デザイン(LUCENT-1試験)</p>

主要評価項目	<p>12週時点で臨床的寛解*が認められた被験者の割合</p> <p>* :MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0、又は1かつベースラインからの1ポイント以上の低下 ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く)
副次評価項目	<p><有効性></p> <p>重要な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12週時点で代替臨床的寛解*1が認められた被験者の割合 ・12週時点で臨床的改善*2が認められた被験者の割合 ・12週時点で内視鏡的改善*3が認められた被験者の割合 ・4週時点及び12週時点で症候的寛解*4が認められた被験者の割合 ・生物学的製剤に対する治療反応が不良な被験者集団を対象として、12週時点で臨床的改善*2が認められた被験者の割合(サブグループ解析) ・12週時点での便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの変化量 ・12週時点での粘膜の組織学的及び内視鏡的改善*5が認められた被験者の割合 <p>*1 :MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0又は1 ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*2 :MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MMSがベースラインから2ポイント以上低下かつ30%以上低下 ・直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下、もしくは直腸出血サブスコアが0又は1 <p>*3 :MMSに基づく評価で以下が達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*4 :MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0、又は1かつベースラインから1ポイント以上の低下 ・直腸出血サブスコアが0 <p>*5 :以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Geboesスコアに基づく組織学的改善 : Grade 3.1以下 ・MMSに基づく内視鏡的改善 : 内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>その他の副次評価項目 健康関連QOL、炎症バイオマーカー 等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
解析方法	<p><有効性></p> <p>有効性の解析は、mITT解析対象集団[無作為割付されて治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者(被験者が正しい投与を受けたか又は治験実施計画書を遵守したかを問わない)。ポーランド及びトルコで発生した電子臨床アウトカム評価(eCOA)エラーの影響を受けた被験者は除外。]を対象として実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目では、事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、両側有意水準0.00125で全体の第1種の過誤の確率を制御し、両側99.875%CIを示した。</p> <p>主要評価項目等の二値変数の有効性評価項目の解析では、CMH検定を実施した。CMH検定では、生物学的製剤に対する治療反応不良の状況(あり/なし)、ベースラインのステロイド系薬剤の使用(あり/なし)、ベースライン疾患活動性(MMS 4~6/7~9)、地域(北米/欧州/その他)を共変量の調整因子とした。便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの変化量等の連続量は、事前に規定された時点を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。MMRMでは、投与群、ベースライン値、時期、ベースライン値と時期の交互作用、投与群と時期の交互作用及びCMH検定で使用した因子と同じ共変量をモデルに含めた。</p> <p>欠測データは、二値変数の有効性評価項目の解析では、NRI法で補完した。被験者が臨床的改善の基準を満たしていない場合、評価時点で臨床的改善データが欠測している場合、その被験者をノンレスポンドとみなした。連続量では、ランダムな欠測を仮定したMMRMを主要解析に用いた。</p>

	<p>二値変数の有効性評価項目の投与群比較は、共通リスク差（群間差）の推定値を使用し、両側CIも記載した。連続量の有効性評価項目の投与群比較は、MMRMを使用した。投与群間の統計的比較には、最小二乗平均値のType III平方和を用いた。特に規定しない限り、最小二乗平均値の差、標準誤差、p値及び95%CIを記載した。</p> <p>なお、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、サブグループ解析^{注)}を行うことを事前に規定した。</p> <p>注)以下の部分集団で解析を実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人 ・生物学的製剤及びJAK阻害薬の使用歴がない患者 (BIO・JAK naive) ・1種類以上の生物学的製剤又はJAK阻害薬に対する治療反応が不良な患者 (BIO・JAK failure) ・ベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3以上の患者 <p><安全性></p> <p>安全性データの解析は、安全性解析対象集団（正しく投与されたか又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化され、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者）を対象に、別途規定する場合を除き、Fisherの直接確率計算を用いた。</p> <p>有害事象はMedDRA version 24.0を用いてSOC及びPT別に示した。有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。</p>										
<p>結果 (全体)</p>	<p><解析対象></p> <p>1281例が無作為化され、ITT解析対象集団に含まれた。そのうち1162例（ミリキズマブ群868例、プラセボ群294例）がmITT解析対象集団に含まれた。また、安全性解析対象集団は1279例（ミリキズマブ群958例、プラセボ群321例）であった。</p> <p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <p>ミリキズマブ群では、プラセボ群と比較して12週時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合が有意に高かった（多重性の調整あり、$p=0.00006$、CMH検定）。</p> <p style="text-align: center;">表 12週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (NRI、mITT解析対象集団) (LUCENT-1試験)</p> <table border="1" data-bbox="504 1146 1425 1339"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解 (%)</th> <th rowspan="2">プラセボ群との差 (99.875%CI) p値</th> </tr> <tr> <th>ミリキズマブ (N=868)</th> <th>プラセボ (N=294)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>210/868 (24.2)</td> <td>39/294 (13.3)</td> <td>11.1 (3.2, 19.1) 0.00006^{注1), 注2)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) CMH検定を用いて解析 注2) 有意水準両側0.00125</p>  <p style="text-align: center;">図 12週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (NRI、mITT解析対象集団) (LUCENT-1試験)</p>		臨床的寛解 (%)		プラセボ群との差 (99.875%CI) p値	ミリキズマブ (N=868)	プラセボ (N=294)	全体集団	210/868 (24.2)	39/294 (13.3)	11.1 (3.2, 19.1) 0.00006 ^{注1), 注2)}
	臨床的寛解 (%)		プラセボ群との差 (99.875%CI) p値								
	ミリキズマブ (N=868)	プラセボ (N=294)									
全体集団	210/868 (24.2)	39/294 (13.3)	11.1 (3.2, 19.1) 0.00006 ^{注1), 注2)}								

重要な副次評価項目

臨床的改善、内視鏡的改善、症候的寛解(4週及び12週時点)、並びに粘膜の組織学的及び内視鏡的改善のすべてで、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた(多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、CMH検定)。

便意切迫感に関するNRSスコアの平均(標準偏差)は、ベースラインで6.2(2.2)であった。便意切迫感に関するNRSスコアの12週時点での変化量の平均(標準偏差)は、ミリキズマブ群で-2.6(0.1)、プラセボ群で-1.6(0.1)であり、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で統計学的に有意に大きくスコアが減少した(多重性の調整あり、 $p < 0.00001$ 、MMRM)。

表 重要な副次評価項目の結果概要(mITT解析対象集団)(LUCENT-1試験)

	ミリキズマブ (N=868)	プラセボ (N=294)	p値 ^a
12週時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	222(25.6)	43(14.6)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	11.1(3.0, 19.3)		0.00007
12週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	551(63.5)	124(42.2)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	21.4(10.8, 32.0)		<0.00001
12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	315(36.3)	62(21.1)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	15.4(6.3, 24.5)		<0.00001
4週時点で症候的寛解が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	189(21.8)	38(12.9)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	9.2(1.4, 16.9)		0.00064
12週時点で症候的寛解が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	395(45.5)	82(27.9)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	17.5(7.5, 27.6)		<0.00001
生物学的製剤に対する治療反応が不良な被験者集団を対象として、12週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合(サブグループ解析)			
被験者数(%)	197/361(54.6)	35/118(29.7)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	25.0(9.0, 41.1)		<0.00001
12週時点での便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの変化量			
最小二乗平均値(標準偏差)	-2.59(0.08)	-1.63(0.14)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^c	-0.95(-1.47, -0.44)		<0.00001
12週時点での粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	235(27.1)	41(13.9)	
プラセボ群との差(99.875%CI) ^b	13.4(5.5, 21.4)		<0.00001

a: グラフィカルアプローチにより多重性を調整

b: CMH検定を用いて解析

c: MMRMを用いて解析

その他の副次評価項目

・健康関連QOL

ヘルスアウトカム及び健康関連QOLを評価した結果、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して、炎症性腸疾患に特化した方法及び炎症性腸疾患に特化しない方法のいずれでも健康関連QOLの改善が示された。

炎症性腸疾患に特化しないSF-36*身体的側面のサマリースコア及び精神的側面のサマリースコアの12週時点でのベースラインからの変化量は、ミリキズマブ群でプラセボ群より有意に改善した(身体的側面: $p < 0.001$ 、精神的側面: $p = 0.002$ 、mBOCFを使用したANCOVA解析)。

*: 36項目の被験者回答式尺度であり、短時間で多目的に健康状態を評価できるように設計されている。被験者は、項目ごとの様々な長さのLikertスケールを使用して回答する。

・炎症性バイオマーカー

「VI. 2. (2) 9 炎症性バイオマーカー[便中カルプロテクチン及びC反応性タンパク(CRP)]への影響」の項参照

	<p><安全性> 有害事象 ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p>表 有害事象の発現割合(安全性解析対象集団、寛解導入期)(LUCENT-1試験)</p> <table border="1" data-bbox="507 383 1422 577"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリズマブ (N=958)</th> <th>プラセボ (N=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>426(44.5)</td> <td>148(46.1)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>27(2.8)</td> <td>17(5.3)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>15(1.6)</td> <td>23(7.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最も発現割合の高かったTEAEは、ミリズマブ群では上咽頭炎4.1%(39例)であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎7.5%(24例)であった。 ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリズマブ群で10.3%(99例)、プラセボ群で10.9%(35例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリズマブ群で頭痛1.4%(13例)、そう痒症0.8%(8例)、上咽頭炎0.6%(6例)、輸注関連過敏反応0.4%(4例)、プラセボ群で潰瘍性大腸炎1.6%(5例)、頭痛1.2%(4例)、そう痒症0.9%(3例)であった。 ・2例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は、ミリズマブ群で潰瘍性大腸炎8例(0.8%)、肺炎2例(0.2%)、プラセボ群で潰瘍性大腸炎10例(3.1%)であった。 ・因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ミリズマブ群で潰瘍性大腸炎、深部静脈血栓症及びクレブシエラ感染がそれぞれ1例、プラセボ群で潰瘍性大腸炎が3例、陰茎静脈血栓症及び副鼻腔炎がそれぞれ1例であった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリズマブ群で0.5%(5例)、プラセボ群で5.9%(19例)であった。 <p>バイタルサイン及び臨床検査値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のベースラインからの変化について、ミリズマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。 ・アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が基準値上限(ULN)の3倍及び5倍以上の値に上昇した被験者の割合は、ミリズマブ群で0.4%(4/958例)及び0.1%(1/958例)、プラセボ群で0.6%(2/321例)及び0.3%(1/321例)であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNの3倍及び5倍以上の値に上昇した被験者の割合は、ミリズマブ群で0.4%(4/958例)及び0.2%(2/958例)、プラセボ群で0%及び0%であった。 ・ミリズマブ群ではプラセボ群と比較して、白血球数、好中球数及び血小板数の平均値が低下し、クレアチニンキナーゼの平均値は増加したが、臨床的に意味があるとは考えられなかった。 		ミリズマブ (N=958)	プラセボ (N=321)	TEAE	426(44.5)	148(46.1)	死亡	0	0	重篤な有害事象	27(2.8)	17(5.3)	投与中止に至った有害事象	15(1.6)	23(7.2)
	ミリズマブ (N=958)	プラセボ (N=321)														
TEAE	426(44.5)	148(46.1)														
死亡	0	0														
重篤な有害事象	27(2.8)	17(5.3)														
投与中止に至った有害事象	15(1.6)	23(7.2)														
<p>結果 (日本人)</p>	<p><解析対象> 日本人被験者137例が無作為化され、全例(ミリズマブ群102例、プラセボ群35例)がmITT解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。</p> <p><有効性> 主要評価項目 12週時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は以下のとおりであった。</p> <p>表 12週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (NRI、mITT解析対象集団)(日本人集団)(LUCENT-1試験)</p> <table border="1" data-bbox="507 1720 1422 1883"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)</th> <th rowspan="2">プラセボ群との差 (99.875%CI)</th> </tr> <tr> <th>ミリズマブ (N=102)</th> <th>プラセボ (N=35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本人集団</td> <td>33/102 (32.4)</td> <td>1/35 (2.9)</td> <td>30.0 (11.5, 48.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>重要な副次評価項目 全体集団と同様に、良好な有効性が日本人集団でも認められた。 日本人被験者の結果概要は以下のとおりであった。</p>		臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (99.875%CI)	ミリズマブ (N=102)	プラセボ (N=35)	日本人集団	33/102 (32.4)	1/35 (2.9)	30.0 (11.5, 48.5)					
	臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (99.875%CI)													
	ミリズマブ (N=102)	プラセボ (N=35)														
日本人集団	33/102 (32.4)	1/35 (2.9)	30.0 (11.5, 48.5)													

表 重要な副次評価項目の結果概要 (mITT解析対象集団)
(日本人集団) (LUCENT-1試験)

	ミリキズマブ (N=102)	プラセボ (N=35)
12週時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	35 (34.3)	2 (5.7)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	28.2 (7.7, 48.8)	
12週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	73 (71.6)	8 (22.9)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	45.0 (15.9, 74.1)	
12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	42 (41.2)	3 (8.6)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	31.6 (9.4, 53.8)	
4週時点で症候的寛解が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	27 (26.5)	1 (2.9)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	23.5 (5.4, 41.7)	
12週時点で症候的寛解が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	56 (54.9)	4 (11.4)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	40.4 (14.9, 66.0)	
生物学的製剤に対する治療反応が不良な被験者集団を対象として、12週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合 (日本人集団のサブグループ解析)		
被験者数 (%)	28/40 (70.0)	3/15 (20.0)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	44.5 (0.3, 88.8)	
12週時点での便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの変化量		
最小二乗平均値 (標準誤差)	-2.21 (0.239)	-0.84 (0.416)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^b	-1.36 (-2.91, 0.19)	
12週時点での粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	33 (32.4)	2 (5.7)
プラセボ群との差 (99.875%CI) ^a	26.4 (6.7, 46.2)	

a: CMH検定を用いて解析

b: MMRMを用いて解析

<安全性>

有害事象

・日本人被験者における有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団、寛解導入期)
(日本人集団) (LUCENT-1試験)

	ミリキズマブ (N=102)	プラセボ (N=35)
TEAE	48 (47.1)	19 (54.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象	3 (2.9)	3 (8.6)
投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	6 (17.1)

例数 (%)

・最も発現割合の高かったTEAEは、ミリキズマブ群では上咽頭炎9.8% (10例) であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎14.3% (5例) であった。
 ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブ群で9.8% (10例)、プラセボ群で5.7% (2例) であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群で頭痛2.9% (3例)、そう痒症2.0% (2例)、プラセボ群で副鼻腔炎、潰瘍性大腸炎がそれぞれ2.9% (1例) であった。
 ・重篤な有害事象は、ミリキズマブ群で潰瘍性大腸炎2例及び肺炎1例、プラセボ群で潰瘍性大腸炎、副鼻腔炎及び深部静脈血栓症がそれぞれ1例に認められた。そのうち、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ミリキズマブ群で潰瘍性大腸炎が1例、プラセボ群で副鼻腔炎が1例であった。

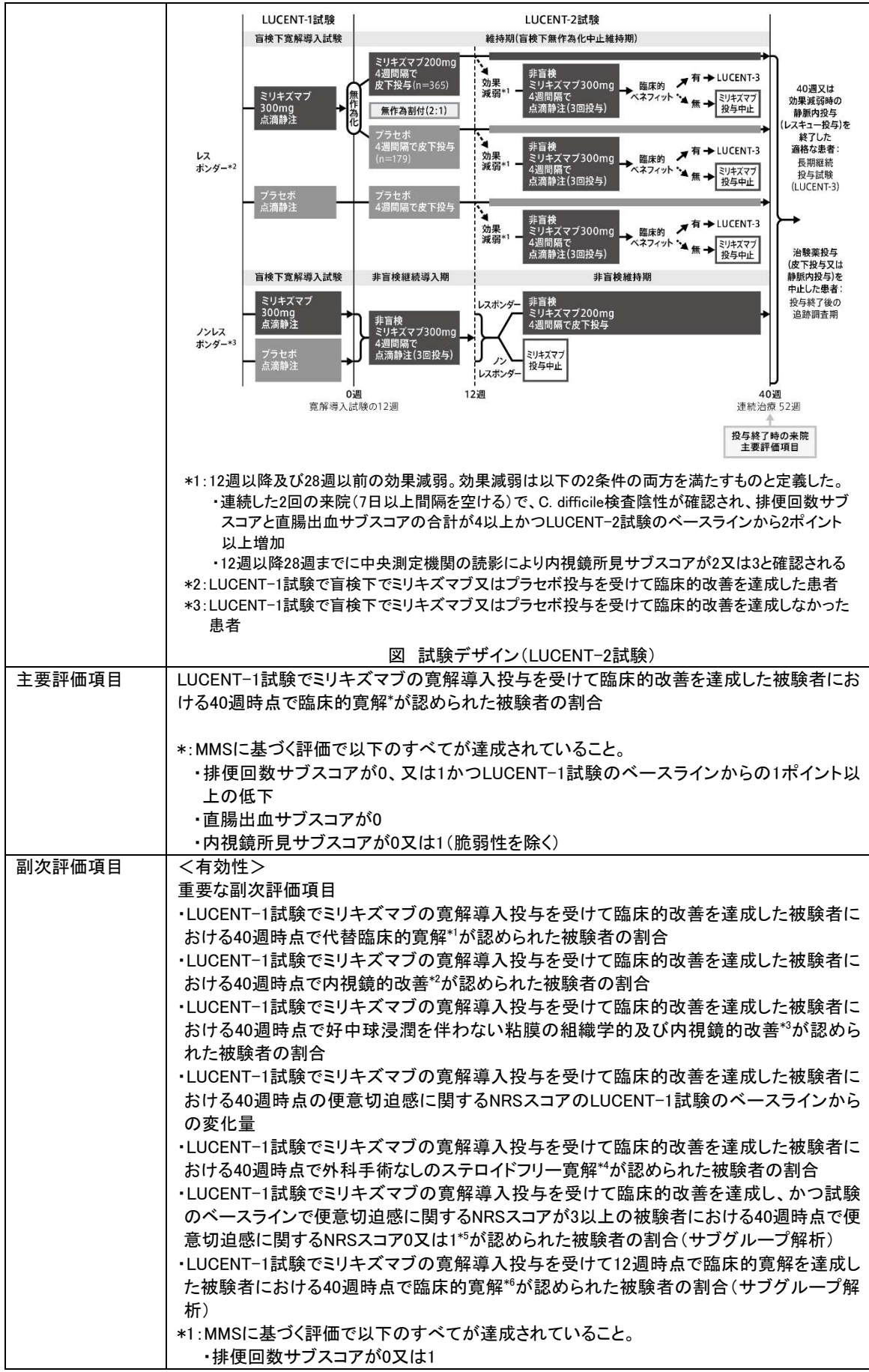
	・治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ群で2.0%(2例)、プラセボ群で11.4%(4例)であった。
--	--

MMS、NRSスコア、Geboesスコアによる評価はV章文末の《参考：評価指標》参照。

② 国際共同第 III 相臨床試験[LUCENT-2(AMBG)試験：維持療法及び継続導入療法、日本人／外国人]¹³⁾

目的：LUCENT-1 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した潰瘍性大腸炎患者を対象に、維持期でのミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。さらに、LUCENT-1 試験で臨床的改善を達成しなかった患者を対象に、継続導入期でのミリキズマブの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照
対象	寛解導入試験であるLUCENT-1試験を完了した、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 1177例(日本人123例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 ・LUCENT-1試験で治験薬を少なくとも1回投与され、試験を完了した患者 ・LUCENT-1試験の完了時に必要なすべてのMMS評価を有する患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・LUCENT-1試験中にクローン病又はinflammatory bowel disease unclassifiedと診断された患者 ・LUCENT-1試験中に潰瘍性大腸炎の治療のために腸切除等の手術を受けた又はLUCENT-2試験中に手術が必要となる可能性がある患者 ・維持期ベースライン(LUCENT-1試験12週時点)で結腸異形成(平坦粘膜の異形成、異形成関連病変又は腫瘤を含む)が確認された患者又はLUCENT-1試験中に消化管癌と診断された患者 ・切除していない腺腫性ポリープがある患者。なお、切除後、局所組織検査で異形成や悪性腫瘍が認められなかった場合は試験への参加は可能。
試験方法	<p>本試験は、LUCENT-1試験の12週時点の治療反応及び本試験中の治療反応に基づいて以下のように被験者を割り付けた。</p> <p>維持期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者(ミリキズマブ導入レスポナー)を対象に生物学的製剤に対する治療反応不良の状況(あり/なし)、寛解導入投与による臨床的寛解の状況、ベースラインのステロイド系薬剤の使用(あり/なし)、ベースラインの疾患活動性(MMS 4~6/7~9)及び地域(北米/欧州/その他)に基づいて層別化し、ミリキズマブ群(ミリキズマブ200 mgをQ4Wで皮下投与)又はプラセボ群(ミリキズマブ投与を中止しプラセボをQ4Wで皮下投与)に2:1の比で再無作為化した。原則、40週(LUCENT-1試験での寛解導入投与を含めるとミリキズマブ群でのミリキズマブ投与期間は52週間)まで盲検下でミリキズマブ又はプラセボを継続して投与されたが、効果減弱が確認された被験者は途中で非盲検再導入期に移行した。 ・LUCENT-1試験でプラセボ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者(プラセボ導入レスポナー)を対象に、原則、40週まで盲検下でプラセボを継続して投与されたが、効果減弱が確認された被験者は途中で非盲検再導入期に移行した。 <p>非盲検継続導入期及び非盲検維持期</p> <p>LUCENT-1試験でミリキズマブ又はプラセボ投与を受けて臨床的改善を達成しなかった被験者(ミリキズマブ導入ノンレスポナー、プラセボ導入ノンレスポナー)を対象に、非盲検でミリキズマブの継続導入投与(ミリキズマブ300 mgをQ4Wで点滴静脈内投与)を3回実施した(非盲検継続導入期)。非盲検継続導入期中に臨床的改善を達成した被験者は非盲検維持期に移行し、非盲検で40週までミリキズマブ200 mgをQ4Wで7回皮下投与された。非盲検維持期中に効果減弱が確認された被験者は投与を中止した。</p> <p>非盲検再導入期</p> <p>ミリキズマブ導入レスポナー及びプラセボ導入レスポナーのうち維持期中に効果減弱が確認された被験者は、非盲検再導入期に移行し、非盲検下でミリキズマブの再導入投与(ミリキズマブ300 mgをQ4Wで点滴静脈内投与)を3回受けた。</p>



主要評価項目

LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点で臨床的寛解^{*}が認められた被験者の割合

*: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。
 ・排便回数サブスコアが0、又は1かつLUCENT-1試験のベースラインからの1ポイント以上の低下
 ・直腸出血サブスコアが0
 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く)

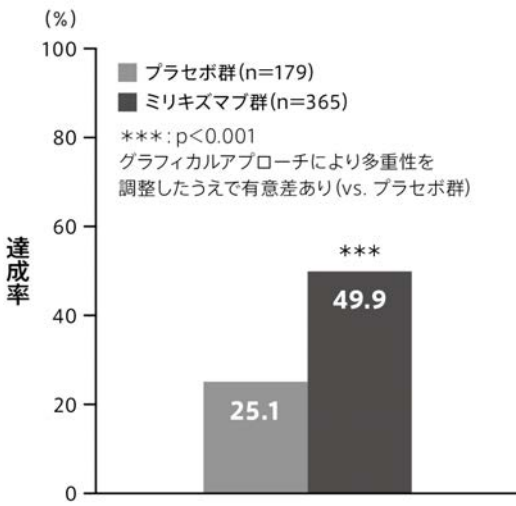
副次評価項目

<有効性>
重要な副次評価項目

- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点で代替臨床的寛解^{*1}が認められた被験者の割合
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点で内視鏡的改善^{*2}が認められた被験者の割合
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点で好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善^{*3}が認められた被験者の割合
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点の便意切迫感に関するNRSスコアのLUCENT-1試験のベースラインからの変化量
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者における40週時点で外科手術なしのステロイドフリー寛解^{*4}が認められた被験者の割合
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成し、かつ試験のベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3以上の被験者における40週時点で便意切迫感に関するNRSスコア0又は1^{*5}が認められた被験者の割合(サブグループ解析)
- ・LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて12週時点で臨床的寛解を達成した被験者における40週時点で臨床的寛解^{*6}が認められた被験者の割合(サブグループ解析)

*1: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。
 ・排便回数サブスコアが0又は1

	<ul style="list-style-type: none"> ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*2: MMSに基づく評価で以下が達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*3: 以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球浸潤を伴わない組織学的改善(定義: Geboesスコアに基づき、Grade 2B.0以下) ・MMSに基づく内視鏡的改善: 内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*4: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・40週時点での臨床的寛解 ・28週時点での症候的寛解 ・40週時点の前12週間以上にワタリステロイド系薬剤の使用なし <p>*5: 便意切迫感に関するNRSスコアに基づく評価で以下が達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・便意切迫感に関するNRSスコアが0又は1 <p>*6: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0、又は1かつLUCENT-1試験のベースラインからの1ポイント以上の低下 ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>その他の副次評価項目 健康関連QOL、炎症バイオマーカー 等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
解析方法	<p><有効性></p> <p>有効性の解析は、mITT解析対象集団[無作為割付されて治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者(被験者が正しい投与を受けたか又は治験実施計画書を遵守したかを問わない)。ポーランド及びトルコで発生したeCOAエラーの影響を受けた被験者は除外。]を対象として実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目では、事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、両側有意水準0.05で全体の第1種の過誤の確率を制御し、両側95%CIを示した。</p> <p>主要評価項目等の二値変数の有効性評価項目の解析では、CMH検定を実施した。CMH検定では、生物学的製剤に対する治療反応不良の状況(あり/なし)、LUCENT-1試験のベースラインのステロイド系薬剤の使用(あり/なし)、地域(北米/欧州/その他)、寛解導入投与による臨床的寛解の状況(あり/なし)を共変量の調整因子とした。便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの変化量等の連続量は、事前に規定された時点を含む繰り返し測定値に関するMMRMを用いて解析した。MMRMでは、投与群、ベースライン値、時期、ベースライン値と時期の交互作用、投与群と時期の交互作用及びCMH検定で使用した因子と同じ共変量をモデルに含めた。</p> <p>欠測データは、二値変数の有効性評価項目の解析ではNRI法で補完した。被験者が臨床的改善の基準を満たしていない場合、評価時点で臨床的改善データが欠測している場合又は評価時点より前にミキズマブをレスキュー投与した場合、その被験者をノンレスポンドとみなした。連続量では、ランダムな欠測を仮定したMMRMを主要解析に用いた。レスキュー投与後に収集されたデータは、主要解析では打ち切りとした。</p> <p>二値変数の有効性評価項目の投与群比較は、共通リスク差(群間差)の推定値を使用し、両側CIも記載した。連続量の有効性評価項目の投与群比較は、MMRMを使用した。投与群間の統計的比較には、最小二乗平均値のType III平方和を用いた。特に規定しない限り、最小二乗平均値の差、標準誤差、p値及び95%CIを記載した。</p> <p>なお、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、サブグループ解析^{注)}を行うことを事前に規定した。</p> <p>注)以下の部分集団で解析を実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人 ・生物学的製剤及びJAK阻害薬の使用歴がない患者(BIO・JAK naive) ・1種類以上の生物学的製剤又はJAK阻害薬に対する治療反応が不良な患者(BIO・JAK failure) ・LUCENT-1試験でミキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的寛解を達成した患者 ・LUCENT-1試験のベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3以上の患者

	<p><安全性> 安全性データの解析は、安全性解析対象集団(正しく投与されたか又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての割り付けられた被験者)を対象に行った。 有害事象はMedDRA version 24.1を用いてSOC及びPT別に示した。有害事象のうち、ベースライン後に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。</p>										
<p>結果 (全体)</p>	<p><解析対象> 1177例がITT解析対象集団に含まれた。そのうち1073例[ミリキズマブ導入レスポンドー544例(ミリキズマブ群365例、プラセボ群179例)、プラセボ導入レスポンドー124例、導入ノンレスポンドー405例(ミリキズマブ導入ノンレスポンドー272例、プラセボ導入ノンレスポンドー133例)]がmITT解析対象集団に含まれた。 安全性解析対象集団は1177例(ミリキズマブ導入レスポンドー581例(ミリキズマブ群389例、プラセボ群192例)、プラセボ導入レスポンドー135例、導入ノンレスポンドー461例(ミリキズマブ導入ノンレスポンドー313例、プラセボ導入ノンレスポンドー148例)であった。</p> <p><有効性> <u>維持期</u> <u>主要評価項目</u> ミリキズマブ導入レスポンドーでは、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して主要評価項目である40週(寛解導入試験での投与期間を含めると52週)時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合が統計学的に有意に高かった(多重性の調整あり、$p < 0.001$、CMH検定)。</p> <p style="text-align: center;">表 40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (ミリキズマブ導入レスポンドー)(NRI、mITT解析対象集団)(LUCENT-2試験)</p> <table border="1" data-bbox="507 974 1412 1164"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)</th> <th rowspan="2">プラセボ群との差 (95%CI) p値</th> </tr> <tr> <th>ミリキズマブ (N=365)</th> <th>プラセボ (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>182/365 (49.9)</td> <td>45/179 (25.1)</td> <td>23.2 (15.2, 31.2) <0.001^{注1)、注2)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) CMH検定を用いて解析 注2) 有意水準両側0.05</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">図 40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (ミリキズマブ導入レスポンドー)(NRI、mITT解析対象集団)(LUCENT-2試験)</p> <p><u>重要な副次評価項目</u> 臨床的寛解の持続(LUCENT-1試験で臨床的寛解を達成した被験者を対象に評価)、内視鏡的改善、ステロイドフリー寛解、並びに好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合のすべてで、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた(多重性の調整あり、いずれも$p < 0.001$、CMH検定)。 LUCENT-1試験で臨床的改善を達成したLUCENT-2試験の被験者の便意切迫感に関する</p>		臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (95%CI) p値	ミリキズマブ (N=365)	プラセボ (N=179)	全体集団	182/365 (49.9)	45/179 (25.1)	23.2 (15.2, 31.2) <0.001 ^{注1)、注2)}
	臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (95%CI) p値								
	ミリキズマブ (N=365)	プラセボ (N=179)									
全体集団	182/365 (49.9)	45/179 (25.1)	23.2 (15.2, 31.2) <0.001 ^{注1)、注2)}								

NRSスコアの平均(標準偏差)は、LUCENT-1試験のベースラインで6.1(2.1)であった。便意切迫感に関するNRSスコアの40週時点での変化量の平均(標準誤差)は、ミキズマブ群で-3.8(0.14)、プラセボ群で-2.7(0.20)であり、プラセボ群と比較してミキズマブ群で統計学的に有意に大きくスコアが減少した(多重性の調整あり、 $p < 0.001$, MMRM)。また、LUCENT-1試験のベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3ポイント以上の被験者では、ミキズマブ群の42.9%が40週時点の便意切迫感に関するNRSスコア0又は1を達成した。

表 重要な副次評価項目の結果(ミキズマブ導入レスポナー)
(mITT解析対象集団、維持期)(LUCENT-2試験)

	ミキズマブ (N=365)	プラセボ (N=179)	p値 ^a
40週時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合 ^{注)}			
被験者数(%)	189(51.8)	47(26.3)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	24.1(16.0, 32.2)		<0.001
LUCENT-1試験でミキズマブの寛解導入投与を受けて12週時点で臨床的寛解を達成した被験者における40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合(サブグループ解析)			
被験者数(%)	91/143(63.6)	24/65(36.9)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	24.8(10.4, 39.2)		<0.001
40週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合 ^{注)}			
被験者数(%)	214(58.6)	52(29.1)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	28.5(20.2, 36.8)		<0.001
40週時点で外科手術なしのステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合 ^{注)}			
被験者数(%)	164(44.9)	39(21.8)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	21.3(13.5, 29.1)		<0.001
40週時点で好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合 ^{注)}			
被験者数(%)	158(43.3)	39(21.8)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	19.9(12.1, 27.6)		<0.001
40週時点の便意切迫感に関するNRSスコアのLUCENT-1試験のベースラインからの変化量 ^{注)}			
最小二乗平均値(標準誤差)	-3.80(0.139)	-2.74(0.202)	
プラセボ群との差(95%CI) ^c	-1.06(-1.51, -0.61)		<0.001
LUCENT-1試験のベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3以上の被験者における40週時点で便意切迫感に関するNRSスコア0又は1が認められた被験者の割合(NRI)(サブグループ解析) ^{注)}			
被験者数(%)	144/336(42.9)	43/172(25.0)	
プラセボ群との差(95%CI) ^b	18.1(9.8, 26.4)		<0.001

a: グラフィカルアプローチにより多重性を調整

b: CMH検定を用いて解析

c: MMRMを用いて解析

注) LUCENT-1試験でミキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を対象に評価

非盲検継続導入期

ミキズマブ導入ノンレスポナーは本試験の非盲検継続導入期にミキズマブ継続導入投与(300 mgをQ4Wで静脈内投与)を受け、LUCENT-2試験の12週時点で53.7%(146/272例)が臨床的改善を達成し、11.4%(31/272例)が臨床的寛解を達成した。

非盲検維持期

非盲検継続導入期に臨床的改善を達成し非盲検維持期(ミキズマブ200 mgをQ4Wで皮下投与)に移行した被験者のうち、LUCENT-2試験の40週時点で、ミキズマブ導入ノンレスポナーの72.2%(104/144例)が臨床的改善を維持し、36.1%(52/144例)が臨床的寛解を達成した。

非盲検再導入期

LUCENT-2試験の維持期において、ミリキズマブ群に無作為に割り付けられたミリキズマブ導入レスポナーでは、維持期に効果減弱が確認されてミリキズマブ再導入投与(300 mgをQ4Wで静脈内投与、3回)を受けた被験者のうち63.2%(12/19例)が症候的改善*7を達成し、36.8%(7/19例)が症候的寛解*8を達成した。

*7: 排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計がベースラインから30%以上低下

*8: 排便回数サブスコアが1以下かつベースラインから1以上低下、直腸出血サブスコアが0

<安全性>

維持期、非盲検継続導入期、非盲検維持期及び非盲検再導入期で確認された安全性プロファイルは、先行試験で確認されたミリキズマブの安全性プロファイルと一致していた。

維持期

有害事象(ミリキズマブ導入レスポナー)

・維持期での有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の発現割合(ミリキズマブ導入レスポナー)
(安全性解析対象集団、維持期)(LUCENT-2試験)

	ミリキズマブ (N=389)	プラセボ (N=192)
TEAE	251(64.5)	132(68.8)
死亡	0	1(0.5)
重篤な有害事象	13(3.3)	15(7.8)
投与中止に至った有害事象	6(1.5)	16(8.3)

例数(%)

・最も発現割合の高かったTEAEは、ミリキズマブ群では上咽頭炎7.2%(28例)であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎20.8%(40例)であった。

・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブ群で16.7%(65例)、プラセボ群で16.7%(32例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群で注射部位疼痛4.1%(16例)、注射部位反応2.6%(10例)、注射部位紅斑2.1%(8例)、帯状疱疹、疲労及び過敏症がそれぞれ0.8%(3例)、プラセボ群で注射部位疼痛3.1%(6例)、潰瘍性大腸炎2.6%(5例)であった。

・本試験(LUCENT-1試験において、盲検下でミリキズマブ寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した患者を対象とした解析セット)では、プラセボ群1例にCOVID-19による死亡が報告されたが、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。

・2例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は、ミリキズマブ群では認められず、プラセボ群で潰瘍性大腸炎6例(3.1%)であった。

・因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ミリキズマブ群では認められず、プラセボ群で失神寸前の状態、皮下組織膿瘍、自己免疫性甲状腺炎及びアナフィラキシー反応がそれぞれ1例に認められた。

・治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ群で0.5%(2例)、プラセボ群で5.7%(11例)であった。

バイタルサイン及び臨床検査値

ミリキズマブ導入レスポナーのうち、体重増加が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群で23.3%(86/369例)、プラセボ群で10.9%(18/165例)であった。また、ALT及びASTのそれぞれがULNの3倍及び5倍以上の値に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かった[ALTがULNの3倍及び5倍:ミリキズマブ群0.8%(3/389例)及び0.8%(3/389例)、プラセボ群0.5%(1/192例)及び0%、ASTがULNの3倍及び5倍:ミリキズマブ群1.0%(4/389例)及び0.8%(3/389例)、プラセボ群0.5%(1/192例)及び0%]。維持期中にHy's Lawの基準を満たす被験者はいなかったが、非盲検継続導入期にHy's Lawの基準を満たす被験者が1例報告された。

	<p>非盲検継続導入期 LUCENT-2試験の非盲検継続導入期において、ミリキズマブ投与(300 mgをQ4Wで静脈内投与、3回)を受けたミリキズマブ導入ノンレスポonderのTEAEの発現割合は、38.3%(120/313例)であり、因果関係が否定できないTEAEの発現割合は7.3%(23/313例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、頭痛1.0%(3例)、筋肉痛及びそう痒症がそれぞれ0.6%(2例)であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、免疫性血小板減少症、直腸癌及び虫垂炎がそれぞれ1例に認められた。死亡は認められなかった。</p> <p>非盲検再導入期 LUCENT-2試験の維持期において、ミリキズマブ群に無作為に割り付けられたミリキズマブ導入レスポonderでは、維持期に効果減弱が確認されてミリキズマブ再導入投与(300 mgをQ4Wで静脈内投与、3回)を受けた被験者のTEAEの発現割合は31.6%(6/19例)であり、因果関係が否定できないTEAEの発現割合は5.3%(1/19例)であった。因果関係が否定できないTEAEは同一症例1例に白血球減少症、好中球減少症、2型糖尿病(すべて非重篤)が認められた。死亡は認められなかった。</p>										
<p>結果 (日本人)</p>	<p><解析対象> 日本人123例[ミリキズマブ導入レスポonderは72例(ミリキズマブ群47例、プラセボ群25例)、プラセボ導入レスポonder8例、導入ノンレスポonder43例(ミリキズマブ導入ノンレスポonder25例、プラセボ導入ノンレスポonder18例)]がmITT解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。</p> <p><有効性> 維持期 主要評価項目 40週(寛解導入試験での投与期間を含めると52週)時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合 (ミリキズマブ導入ノンレスポonder) (NRI、mITT解析対象集団)(日本人集団)(LUCENT-2試験)</p> <table border="1" data-bbox="504 1160 1393 1317"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)</th> <th rowspan="2">プラセボ群との差 (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>ミリキズマブ (N=47)</th> <th>プラセボ (N=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本人集団</td> <td>23/47 (48.9)</td> <td>7/25 (28.0)</td> <td>16.2 (-6.8, 39.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>重要な副次評価項目 全体集団と一貫した有効性が日本人集団でも認められた。 日本人被験者の結果概要は以下のとおりであった。</p>		臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (95%CI)	ミリキズマブ (N=47)	プラセボ (N=25)	日本人集団	23/47 (48.9)	7/25 (28.0)	16.2 (-6.8, 39.2)
	臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (95%CI)								
	ミリキズマブ (N=47)	プラセボ (N=25)									
日本人集団	23/47 (48.9)	7/25 (28.0)	16.2 (-6.8, 39.2)								

表 重要な副次評価項目の結果(ミリキズマブ導入レスポナー)
(mITT解析対象集団、維持期)(日本人集団)(LUCENT-2試験)

	ミリキズマブ (N=47)	プラセボ (N=25)
40週時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合 ^{注)}		
被験者数(%)	24(51.1)	7(28.0)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	18.8(-4.1, 41.7)	
LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて12週時点で臨床的寛解を達成した被験者における40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合(日本人集団のサブグループ解析)		
被験者数(%)	13/22(59.1)	5/11(45.5)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	8.9(-28.1, 46.0)	
40週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合 ^{注)}		
被験者数(%)	27(57.4)	7(28.0)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	27.0(4.0, 49.9)	
40週時点で外科手術なしのステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合 ^{注)}		
被験者数(%)	21(44.7)	7(28.0)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	13.0(-10.4, 36.4)	
40週時点で好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合 ^{注)}		
被験者数(%)	23(48.9)	6(24.0)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	24.5(2.6, 46.4)	
40週時点の便意切迫感に関するNRSスコアのLUCENT-1試験のベースラインからの変化量 ^{注)}		
最小二乗平均値(標準誤差)	-3.20(0.327)	-2.18(0.459)
プラセボ群との差(95%CI) ^b	-1.02(-2.07, 0.03)	
LUCENT-1試験のベースラインで便意切迫感に関するNRSスコアが3以上の被験者における40週時点で便意切迫感に関するNRSスコア0又は1が認められた被験者の割合(日本人集団のサブグループ解析) ^{注)}		
被験者数(%)	16/40(40.0)	6/22(27.3)
プラセボ群との差(95%CI) ^a	9.2(-18.0, 36.3)	

a: CMH検定を用いて解析

b: MMRMを用いて解析

注) LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を対象に評価

<安全性>

維持期

有害事象(ミリキズマブ導入レスポナー)

・日本人被験者における有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の発現割合(ミリキズマブ導入レスポナー)
(安全性解析対象集団、維持期)(日本人集団)(LUCENT-2試験)

	ミリキズマブ (N=47)	プラセボ (N=25)
TEAE	42(89.4)	22(88.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	2(4.3)	2(8.0)
投与中止に至った有害事象	2(4.3)	3(12.0)

例数(%)

・最も発現割合の高かったTEAEは、ミリキズマブ群では上咽頭炎21.3%(10例)であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎24.0%(6例)であった。

・因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群で21.3%(10例)、プラセボ群で12.0%(3例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群で注射部位疼痛6.4%(3例)、プラセボ群で副鼻腔炎、注射部位紅斑及び自己免疫性甲状腺炎でそれぞれ4.0%(1例)であった。

	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例はなかった。 ・重篤な有害事象は、ミリキズマブ群で2例(鼠径ヘルニア1例、胃癌1例)、プラセボ群で2例(自己免疫性甲状腺炎及び潰瘍性大腸炎が同一症例にそれぞれ1件、潰瘍性大腸炎1例)に認められ、そのうちプラセボ群の自己免疫性甲状腺炎は因果関係が否定されなかった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎でありプラセボ群で12.0%(3例)に認められ、ミリキズマブ群では認められなかった。
--	---

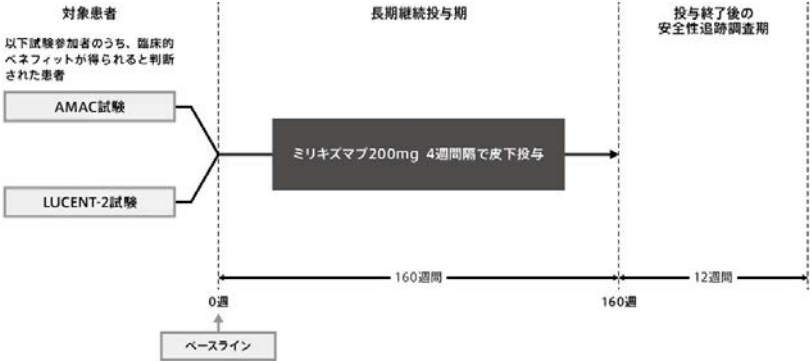
MMS、NRSスコア、Geboesスコアによる評価はV章文末の《参考：評価指標》参照。

2) 安全性試験

国際共同第 III 相臨床試験 [LUCENT-3 (AMAP) 試験：維持療法、日本人／外国人] [中間報告(継続中)]¹⁴⁾

目的：AMAC 試験及び LUCENT-2 試験で維持投与を完了した潰瘍性大腸炎患者を対象に、ミリキズマブの維持投与を継続し、長期有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	第III相、多施設共同、非盲検、単一群、長期継続投与試験
対象	AMAC試験及びLUCENT-2試験を含む先行試験に参加した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 899例(日本人105例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・AMAC試験の参加者のうち、以下のいずれかを満たし、治験担当医師の判断によりミリキズマブ投与で臨床的ベネフィットが得られると判断された患者 <ul style="list-style-type: none"> -AMAC試験の維持期の52週時点の来院を完了した患者 -AMAC試験の継続投与期の維持期の40週時点で内視鏡検査を含む評価を完了した患者 ・LUCENT-2試験の参加者のうち、以下のいずれかを満たし、治験担当医師の判断によりミリキズマブ投与で臨床的ベネフィットが得られると判断された患者 <ul style="list-style-type: none"> -LUCENT-2試験中に盲検皮下投与を受け、効果減弱が認められることなく40週時点の来院を完了した患者 -LUCENT-2試験でミリキズマブの継続導入投与に反応を示した後、ミリキズマブの非盲検皮下投与を受け、40週時点の来院を完了した患者 -LUCENT-2試験で効果減弱が認められ再導入投与を受けた後、早期中止時来院を完了した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・LUCENT-2試験に参加したが、治験担当医師により、効果減弱のために実施された再導入投与の臨床的ベネフィットが得られなかったと判断された又は継続投与期の寛解導入期におけるミリキズマブ静脈内投与後に臨床的改善を達成できなかった患者 ・先行試験で重篤な有害事象が発現した又は先行試験の基準に照らしてミリキズマブ投与に不適格となるようなその他の症状が本試験の初回投与時の来院前に発現した患者 ・先行試験で治験薬の投与を中止又は中断し、治験担当医師又は治験依頼者により、LUCENT-3試験に参加してミリキズマブ投与を再開することにより容認できないリスクが生じる可能性があるとして判断された患者
試験方法	<p>被験者は先行試験の投与状況(盲検ミリキズマブ投与、非盲検ミリキズマブ投与又は盲検プラセボ投与)に関わらず、非盲検下でミリキズマブ投与を受ける。3年又は被験者の居住する国でミリキズマブが製造販売されるまでのいずれか早い時点までミリキズマブ 200 mgをQ4Wで皮下投与する。実施医療機関の担当者による投与又は自己投与により、ミリキズマブ100 mgを含有する単回使用の1 mLプレフィルドシリンジ(PFS)又は1 mLオートインジェクター(AI)で2回連続注射した。本試験では、効果減弱が認められた場合のミリキズマブの再導入投与は実施しない。</p> <p>本試験では、3つの被験者コホートを設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1：LUCENT-2試験でミリキズマブの皮下投与を受け、40週時点の来院を完了した被験者 ・コホート2：コホート1及びAMAC試験でミリキズマブの皮下投与を受けて52週時点の来院を完了した被験者 ・コホート3：上記以外のすべての被験者

	 <p style="text-align: center;">図 試験デザイン(LUCENT-3試験)</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>コホート1のうち、52週時点で臨床的寛解*を達成した被験者の割合</p> <p>*: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0、又は1かつ寛解導入期のベースラインからの1ポイント以上の低下 ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く)
<p>副次評価項目</p>	<p><有効性></p> <p><u>コホート1を対象とした評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・100週又は160週時点で臨床的寛解*¹を達成した被験者の割合 ・52週、100週又は160週時点で、内視鏡的改善*²、ステロイド系薬剤からの離脱*³及び内視鏡所見サブスコア=0を達成した被験者の割合 ・排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアの推移 ・本試験参加時にステロイド系薬剤を使用していなかった被験者の、潰瘍性大腸炎治療を目的としたステロイド系薬剤の初回使用までの期間 ・52週、100週又は160週時点でのステロイド系薬剤の使用量 <p><u>コホート2及び3を対象とした評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・52週、100週又は160週時点で以下を達成した被験者の割合 -臨床的寛解*¹ -内視鏡的改善及び内視鏡所見サブスコア=0 -本試験参加時にステロイド系薬剤を使用していた被験者でのステロイド系薬剤からの離脱*³ ・排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアの推移 <p><u>コホート1及び2を対象とした評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・52週、100週又は160週時点で、好中球浸潤を伴わない組織学的改善及び内視鏡的改善*⁴の両方を達成した被験者の割合 <p>*1: MMSに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排便回数サブスコアが0、又は1かつ寛解導入期のベースラインからの1ポイント以上の低下 ・直腸出血サブスコアが0 ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*2: MMSに基づく評価で以下が達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p>*3: LUCENT-3試験参加時にステロイド系薬剤を使用していた被験者で、以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床的寛解*¹ ・52週、100週又は160週時点の前12週間以上にわたりステロイド系薬剤の使用なし <p>*4: 以下のすべてが達成されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球浸潤を伴わない組織学的改善(定義: Geboesスコアに基づき、Grade 2B.0以下) ・MMSに基づく内視鏡的改善: 内視鏡所見サブスコアが0又は1(脆弱性を除く) <p><安全性></p>

	有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等										
解析方法	<p><安全性> 安全性の解析には安全性解析対象集団 (mITT解析対象集団と同一) を用いた。 有害事象はMedDRA version 24.1を用いてSOC及びPT別に示した。有害事象のうち、ベースライン後に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。</p>										
結果	<p>中間報告の結果を記載する。</p> <p><解析対象> mITT解析対象集団及び安全性解析対象集団には、データカットオフ時点で899例が含まれた。899例のうち、AMAC試験からの移行は141例、LUCENT-2試験からの移行は751例であり、ポーランド及びトルコで例外的にLUCENT-1試験から7例が本試験に移行した。</p> <p><有効性> 試験継続中</p> <p><安全性> データカットオフ時点の平均曝露期間 (標準偏差) は395.8 (269.3) 日であり、総曝露期間は974.2人年であった。</p> <p>有害事象 ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団) (LUCENT-3試験)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ミリキズマブ (N=899)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td style="text-align: center;">531 (59.1)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">40 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td style="text-align: center;">1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象 (死亡を含む)</td> <td style="text-align: center;">22 (2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p> <p>・最も発現割合の高かったTEAEは潰瘍性大腸炎 10.6% (95例) であり、次いで、上咽頭炎 6.6% (59例)、COVID-19 6.0% (54例) であった。</p> <p>・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は10.8% (97例) であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、注射部位疼痛 2.2% (20例)、注射部位反応 1.6% (14例)、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎及び注射部位紅斑がそれぞれ 0.7% (6例) であった。</p> <p>・死亡が1例 (COVID-19による両側性肺炎) が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。</p> <p>・重篤な有害事象で最も発生割合の高かった事象は、子宮平滑筋腫 0.8%* (3例) であり、次いで虫垂炎 0.3% (3例) であった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。</p> <p>・因果関係が否定できない重篤な有害事象は、小脳卒中及び小脳症候群 (同一症例にそれぞれ1件) であった。</p> <p>・治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎 1.6% (14例) であった。</p> <p>バイタルサイン及び臨床検査値 ・バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に意味のある所見は認められなかった。</p>		ミリキズマブ (N=899)	TEAE	531 (59.1)	重篤な有害事象	40 (4.4)	死亡	1 (0.1)	投与中止に至った有害事象 (死亡を含む)	22 (2.4)
	ミリキズマブ (N=899)										
TEAE	531 (59.1)										
重篤な有害事象	40 (4.4)										
死亡	1 (0.1)										
投与中止に至った有害事象 (死亡を含む)	22 (2.4)										

* 女性特有な事象に対する分母: N=364

MMS、Geboesスコアによる評価はV章文末の《参考: 評価指標》参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈製造販売後データベース調査〉

目的:

- ・重要な特定されたリスク: 重篤な感染症の発現頻度を本剤群と対照群で比較し、評価を行う。
- ・重要な潜在的リスク: 肝障害、心血管系事象、悪性腫瘍の発現頻度を本剤群と対照群で比較し、本剤とこれらの事象の関連を検討する。

調査対象集団	データベース上で特定される潰瘍性大腸炎患者
データソース	未定
調査デザイン	コホートデザイン
データ集積期間	未定
使用するデータ項目	ICD-10コード、治療薬処方、入院等の診療及び処置・検査項目等
安全性検討事項	重篤な感染症、肝障害、心血管系事象、悪性腫瘍

詳細については疫学相談を踏まえて検討する

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

免疫原性¹⁵⁾(「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

1) 抗ミリキズマブ抗体陽性率

抗ミリキズマブ抗体は、ベースライン時の抗薬物抗体評価結果があり、治験薬投与後の抗薬物抗体評価結果を1時点以上有する被験者(抗ミリキズマブ抗体評価可能例)を対象に評価した。

① 第I相臨床試験(AMAA試験、AMAD試験)

抗ミリキズマブ抗体の発現頻度は低～中程度であった。AMAD試験の結果において、日本人健康被験者では外国人健康被験者より抗ミリキズマブ抗体の発現割合が高く[日本人 55.0%(11/20例)、外国人 10.5%(2/19例)]、抗ミリキズマブ抗体陽性の場合の抗体価が高かった(日本人の最大抗体価 1:20～1:5120、外国人の最大抗体価 1:40～1:160)。しかし、これらの第I相試験では、被験者数の少なさ及び単回投与の試験デザインなどにより、抗ミリキズマブ抗体の影響を結論づけることはできなかった。

試験名	投与群	抗ミリキズマブ抗体陽性例/評価可能例(%)
AMAA試験	プラセボIV	0/7
	ミリキズマブIV/SC	3/38(7.9)
AMAD試験	プラセボIV/SC	0/11
	ミリキズマブIV/SC	13/39(33.3)

②第 II 相臨床試験 (AMAC 試験)

寛解導入期

寛解導入期の 12 週間で、治験薬を投与され評価可能であった 240 例のうち、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 10.4% (25 例) であった。中和抗体陽性の被験者は 21 例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの 11.7% (21/179 例)、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの 87.5% (21/24 例) であった。ベースライン後の最大抗体価は 1:20 から 1:320 の範囲内であった。

抗ミリキズマブ抗体陽性 25/240例 (10.4%)	9/59*例 (15.3%)	ミリキズマブ600 mg 静脈内投与
	8/59*例 (13.6%)	ミリキズマブ200 mg 静脈内投与 (曝露量に基づいた用量調整を行った可能性がある)
	7/61*例 (11.5%)	ミリキズマブ50 mg 静脈内投与 (曝露量に基づいた用量調整を行った可能性がある)
	1/61*例 (1.6%)	プラセボ静脈内投与

*各群の抗ミリキズマブ抗体が評価可能だった被験者数を分母としている。

寛解導入期及び維持期

寛解導入期及び維持期を通じた 104 週間で、ミリキズマブを投与され評価可能であった 90 例のうち、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 47.8% (43 例) であった。中和抗体陽性の被験者は 41 例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの 45.6% (41/90 例)、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの 95.3% (41/43 例) であった。ベースライン後の最大抗体価は 1:20 から 1:320 の範囲内であった。

抗ミリキズマブ抗体陽性 43/90*例 (47.8%)	26/45*例 (57.8%)	ミリキズマブQ4W皮下投与
	17/45*例 (37.8%)	ミリキズマブQ12W皮下投与

*各群の抗ミリキズマブ抗体が評価可能だった被験者数を分母としている。

③UC Treatment Regimen 併合解析セット (第 III 相臨床試験: LUCENT-1 試験、LUCENT-2 試験)

LUCENT-1 試験でミリキズマブ寛解導入投与 (300 mg を Q4W で静脈内投与) を受けミリキズマブ導入レスポンドーとなり、LUCENT-2 試験でミリキズマブ維持投与 (200 mg を Q4W で皮下投与) に再割り付けされた被験者を対象とし、ミリキズマブの用法及び用量で 52 週間 (寛解導入投与 12 週間と維持投与 40 週間) 投与したときの免疫原性を評価した。

全体集団

抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった 378 例のうち、LUCENT-1 試験及び LUCENT-2 試験を通じた 52 週間で抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 88 例 (23.3%) であった。中和抗体陽性の被験者は 82 例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの 21.7% (82/378 例)、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの 93.2% (82/88 例) であった。抗ミリキズマブ抗体陽性の被験者の 62.5% (55/88 例) で、投与期間中の最大抗体価は 1:160 未満であった。

日本人集団

抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった日本人被験者 47 例のうち、LUCENT-1 試験及び LUCENT-2 試験を通じた 52 週間で抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 25 例 (53.2%) であった。中和抗体陽性の被験者は 23 例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの 48.9% (23/47 例)、

抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの92.0%(23/25例)であった。抗ミリキズマブ抗体陽性の被験者の40.0%(10/25例)で、投与期間中の最大抗体価が1:160未満であった。

④ UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット(第 III 相臨床試験:LUCENT-1 試験、LUCENT-2 試験、LUCENT-3 試験)

ミリキズマブを投与したすべての潰瘍性大腸炎患者での免疫原性を評価するため、LUCENT-1 試験、LUCENT-2 試験及び LUCENT-3 試験でミリキズマブを投与されたすべての被験者(1159例)を対象に免疫原性の評価を行った。

全体的に、UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの抗ミリキズマブ抗体及び中和抗体の発現割合は低く、UC Treatment Regimen 併合解析セットと同じ傾向であった。

全体集団

抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった1159例のうち、LUCENT-1 試験、LUCENT-2 試験及び LUCENT-3 試験でミリキズマブを投与されて抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は210例(18.1%)であった。中和抗体陽性の被験者は198例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの17.1%(198/1159例)、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの94.3%(198/210例)であった。抗ミリキズマブ抗体陽性の被験者の54.3%(114/210例)で、投与期間中の最大抗体価は1:160未満であった。

日本人集団

抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった日本人被験者126例のうち、LUCENT-1 試験、LUCENT-2 試験及び LUCENT-3 試験でミリキズマブを投与されて抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は48例(38.1%)であった。また、中和抗体陽性の被験者は45例であり、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者のうちの35.7%(45/126例)、抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者のうちの93.8%(45/48例)であった。抗ミリキズマブ抗体陽性の被験者の41.7%(20/48例)で、投与期間中の最大抗体価が1:160未満であった。

2) 薬物動態及び有効性に対する抗ミリキズマブ抗体の影響

UC Treatment Regimen 併合解析セットを用いて抗ミリキズマブ抗体とミリキズマブの薬物動態との関連性を評価した結果、抗ミリキズマブ抗体最大抗体価が1:160以上の被験者32例のうち、10例で曝露量の低下が認められた。この関連をさらに探索的に解析するために、UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット(UC Treatment Regimen 併合解析セットの被験者のうち、抗ミリキズマブ抗体の評価が可能かつ有効性評価で mITT 解析対象集団に含まれる被験者)を用いて LUCENT-1 試験及び LUCENT-2 試験での臨床的寛解及び臨床的改善と抗ミリキズマブ抗体との関連を、12週時点(LUCENT-1 試験終了時)と LUCENT-2 試験の最終来院時までの有効性の減弱を含めて評価した。この評価では、LUCENT-1 試験で臨床的寛解を達成したが、LUCENT-2 試験では達成しなかった被験者を、有効性減弱と判断した。また、LUCENT-1 試験で臨床的改善を達成した被験者は、LUCENT-2 試験で臨床的寛解又は臨床的改善を達成した場合に、有効性が維持されたと判断した。その結果、曝露量の低下が認められた10例のうち7例は、LUCENT-1 試験終了時点でミリキズマブ導入レスポнда

一と評価されていたが、LUCENT-2 試験終了時点では有効性減弱と判断した。

以上のように、LUCENT-1 試験でミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与し、LUCENT-2 試験で 200 mg を Q4W で皮下投与した被験者の 2.0% (7/356 例) で、高い抗ミリキズマブ抗体価と薬物動態の低下及び有効性の減弱との関連性が認められた。

3) 第 III 相試験での免疫原性の安全性に及ぼす影響

抗ミリキズマブ抗体陽性被験者と抗ミリキズマブ抗体陰性被験者との間で、過敏症反応、注射部位反応及び注入部位反応の発現割合に臨床的に問題となる差は認められなかった。

《参考：評価指標》

・Mayo スコア¹⁶⁾

潰瘍性大腸炎の重症度を評価するための臨床的及び内視鏡的指標を組み合わせたものであり、潰瘍性大腸炎の臨床試験及び診療で広く使用されている。

Mayo スコアは以下の 4 つのサブスコアで構成される。各サブスコアは 0～3 の範囲であり、Mayo スコアの合計は 0～12 の範囲となる。

また、MMS は、排便回数サブスコア、直腸出血サブスコア及び内視鏡所見サブスコアを合計して算出され、0～9 の範囲となる。

表 Mayoスコア

1. 排便回数 ^{*1}	スコア	3. 内視鏡所見	スコア
正常回数	0	正常又は非活動性所見	0
正常回数より1～2回/日多い	1	軽症(発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱) ^{*3}	1
正常回数より3～4回/日多い	2	中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん)	2
正常回数より5回/日以上多い	3	重症(自然出血、潰瘍)	3
2. 直腸出血 ^{*2}	スコア	4. 医師による全般的評価(PGA) ^{*4}	スコア
血便なし	0	正常	0
排便時の半数以下でわずかに血液が付着(縞状)する	1	軽症	1
ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる	2	中等症	2
大部分が血液である	3	重症	3

※点数は3日間の所見に基づく。

*1 排便回数は各々の被験者で正常回数を設定し、スコア化する。

*2 直腸出血スコアは1日の内で最も高度な血便状態を記録する。

*3 ミリキズマブの臨床試験(AMAC試験、LUCENT-1試験、LUCENT-2試験、LUCENT-3試験)では、内視鏡所見サブスコア1の評価から脆弱性を除外した。

*4 PGAは、他の3つの評価基準(排便回数、直腸出血、内視鏡所見)、腹部不快感、全身状態、主治医所見及び被験者の印象等を参考に記録する。

・便意切迫感に関する NRS スコア¹⁷⁾

過去 24 時間における患者の排便に対する切迫感(突然又は即時の必要性)の重症度を評価する患者報告アウトカムツールである。0(便意切迫感なし)から 10(考えられる最も悪い便意切迫感)の 11 ポイントの範囲になっており、7 日間の電子日誌に記録されたすべてのデータを平均して算出する。

・Geboes スコア¹⁸⁾

「粘膜の組織学的及び内視鏡的改善」の組織学的活動性評価の指標。Geboes スコアの Grade は以下のとおりである。

表 Geboesスコア

Grade 0 陰窩構造不整		Subgrade	Grade 3 上皮への好中球浸潤	Subgrade
なし		0.0	なし	3.0
軽度		0.1	< 5%の陰窩	3.1
軽度もしくは中等度びまん性又は多巣性		0.2	< 50%の陰窩	3.2
高度びまん性又は多巣性		0.3	> 50%の陰窩	3.3
Grade 1 粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤			Grade 4 陰窩破壊	
増加なし		1.0	なし	4.0
軽度増加		1.1	疑い(陰窩の一部に高度の好中球浸潤あり)	4.1
中程度増加		1.2	疑い(陰窩の高度萎縮・消失)	4.2
高度増加		1.3	あり	4.3
Grade 2 粘膜固有層の好中球と好酸球浸潤			Grade 5 びらん・潰瘍	
2A好酸球浸潤	増加なし	2A.0	なし	5.0
	軽度増加	2A.1	再生上皮と近傍の炎症細胞浸潤	5.1
	中程度増加	2A.2	疑い(表層上皮の部分剥離)	5.2
	高度増加	2A.3	びらん	5.3
2B好中球浸潤	増加なし	2B.0	潰瘍又は肉芽組織	5.4
	軽度増加	2B.1		
	中程度増加	2B.2		
	高度増加	2B.3		

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体

一般名: ウステキヌマブ(遺伝子組換え)

(参考)

ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体

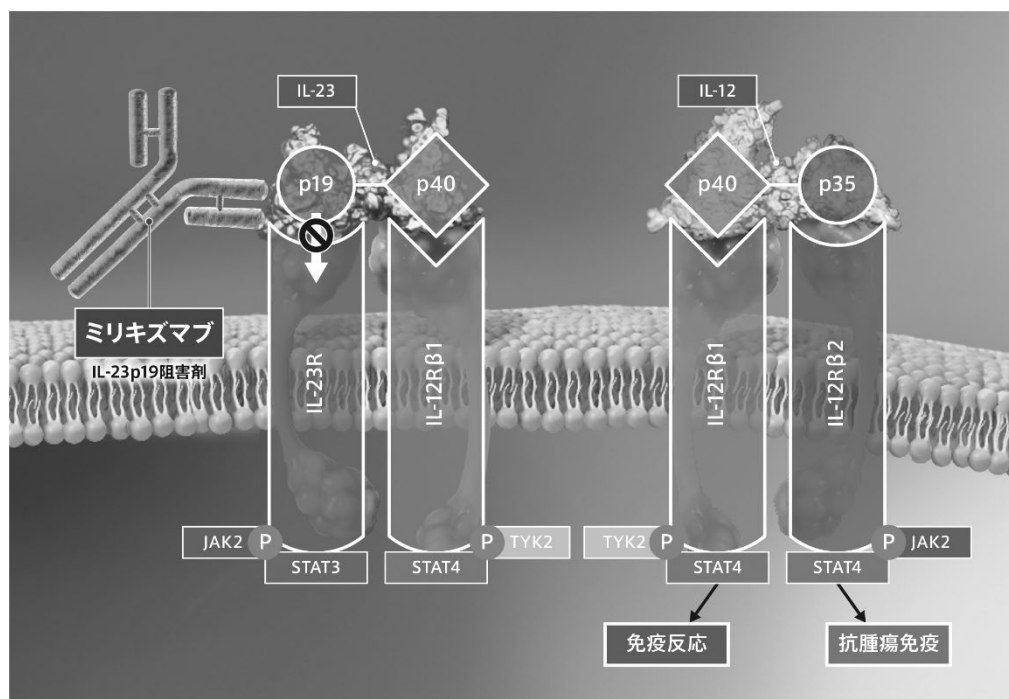
一般名: リサンキズマブ(遺伝子組換え)、グセルクマブ(遺伝子組換え)、チルドラキズマブ(遺伝子組換え)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミリキズマブは、抗 IL-23 ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、IL-23 に特有のサブユニットである p19 サブユニットに特異的に結合し、IL-23 受容体との相互作用を阻害する。他の IL-12 ファミリーメンバー(IL-12、IL-27 及び IL-35)との交差反応性は認められていない¹⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁾

1) ヒト IL-23 及びその他の IL-12 ファミリーメンバーに対する結合動態及び親和性 (*in vitro*)

ミリキズマブのヒト及びカニクイザル IL-23 に対する結合親和性を、表面プラズモン共鳴分析法を用いて評価した。結合親和性の測定は 37°C で行った。また、ヒト IL-23 以外の IL-12 ファミリーメンバー(IL-12、IL-27 及び IL-35)並びにマウス、ラット及びウサギ IL-23 に対する結合親和性も評価した。

ミリキズマブは、ヒト及びサル IL-23 に濃度依存的に結合し、ヒト及びサル IL-23 に対する解離定数 (K_D)

はそれぞれ 21 pM 及び 55 pM であった。一方、ウサギ IL-23 に対する K_D は 53000 pM であり、その他のヒト IL-12 ファミリーメンバー並びにマウス及びラット IL-23 に対する結合は認められなかった。

表 ヒト及びサル IL-23 並びに IL-12 ファミリーメンバーに対する
ミキズマブの結合動態及び親和性

抗原	k_{on} $M^{-1}s^{-1}(10^6)$	k_{off} $s^{-1}(10^{-4})$	K_D pM
ヒト IL-12 ^a			結合せず
ヒト IL-23	2.43	0.52	21
ヒト IL-27 ^b			結合せず
ヒト IL-35 ^b			結合せず
カニクイザル IL-23	1.28	0.7	55
ウサギ IL-23	0.09	47.9	53000
マウス IL-23 ^c			結合せず
ラット IL-23 ^c			結合せず

K_D =解離定数 (k_{off}/k_{on} の式から算出)、 k_{on} =結合速度、 k_{off} =解離速度

データは平均値を示す (n=2)。ブランクモニタリング緩衝液に対する結合は認められなかった。

a: IL-12 は、IL-23 の検出可能濃度の 400 倍の濃度で検討した。

b: IL-27 及び IL-35 は、IL-23 の検出可能濃度の 800 倍の濃度で検討した。

c: マウス及びラットの IL-23 は、ヒト IL-23 の検出可能濃度のそれぞれ 500 倍及び 300 倍の濃度で検討した。

2) ミキズマブによる IL-23 の IL-23 受容体への結合阻害 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴法を用いて、ミキズマブ/ヒト IL-23 複合体と IL-23R 又は IL-12R β 1 の細胞外ドメインとの結合を評価した。遺伝子組換えヒト IL-23R/Fc、ヒト IL-12R β 1/Fc 又は IgG1/Fc (対照) をバイオセンサーチップ上に固定化/捕捉した後、ミキズマブの存在下又は非存在下で遺伝子組換えヒト IL-23 を 90 分間プレインキュベートしてフローセルに添加した。ヒト IgG1/Fc はセンサーチップに対する IL-23 の非特異的結合をモニタリングするために使用した。その結果、ミキズマブは IL-23 と IL-23R との結合を阻害したが、IL-23 と IL-12R β 1 との結合には影響を及ぼさなかった。

表 ミキズマブによる IL-23 の IL-23R への結合阻害

サイトカイン	抗体	IL-23R への結合	IL-12R β 1 への結合
IL-23	なし	あり	あり
IL-23	抗 p40 サブユニット抗体	あり	なし
IL-23	ミキズマブ	なし	あり

3) ヒト及びカニクイザル IL-23 に対するミキズマブの中和作用 (*in vitro*)

マウスの脾臓細胞を用いた *in vitro* アッセイにおいて、ミキズマブ (又は IgG4 対照) と IL-23 を混合し、IL-2 により活性化させたマウス脾臓細胞とともにインキュベートし、マウス IL-17 産生の用量依存的な減少によりミキズマブの IL-23 中和作用を評価した。ヒト及びカニクイザル IL-23 のそれぞれについて 2 回アッセイを行い、50% 阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果、ミキズマブはヒト及びサルの IL-23 を完全に中和した。ヒト及びサル IL-23 に対する IC_{50} 値 (平均値、n=2) は、それぞれ 82 及び 120 pM であった。

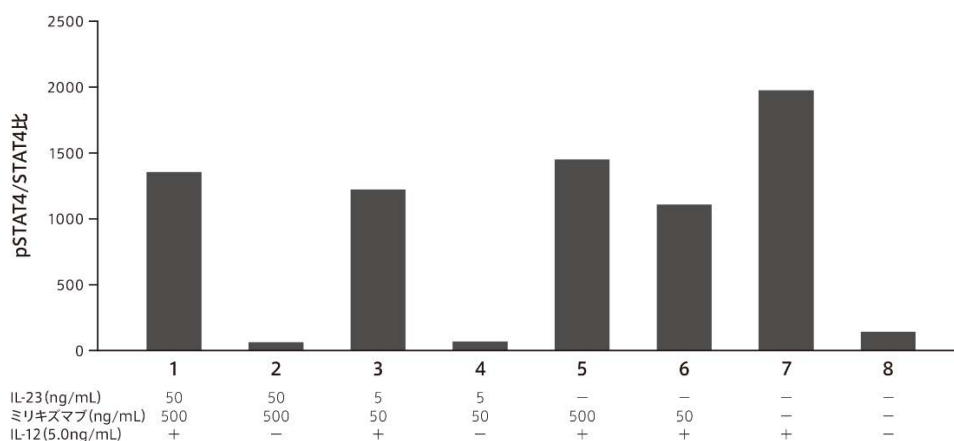
ヒト PBMC を用いた *in vitro* アッセイにおいて、ミキズマブを漸増添加したときのヒト IL-23 の中和作用を、IL-17 産生の用量依存的な減少によって評価した。20 例 (Prep 1) 又は 29 例 (Prep 2) のドナーの全血から PBMC を分離し、100000 個の PBMC を組織培養プレートに播種した後、ミキズマブを 10 段階の

濃度(各点 n=8)で添加し、プレインキュベート後、抗ヒト CD3 抗体、抗ヒト CD28 抗体及びヒト IL-23 を添加することにより IL-17 の分泌を刺激した。37°C で 48 時間インキュベートした後、上清中の IL-17 を ELISA で分析し、各 Prep に対してそれぞれ IC₅₀ 値を算出した。ミリキズマブは抗 CD3/抗 CD28 抗体と共刺激したヒト PBMC からの IL-23 刺激 IL-17 分泌を完全に阻害した。PBMC Prep 1 及び Prep 2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 22 ng/mL 及び 29 ng/mL であった(平均値:25 ng/mL)。この結果から、ミリキズマブのヒト IL-23 中和作用がヒト PBMC でも確認された。

4) ミリキズマブ/IL-23 複合体の IL-12 シグナル伝達への影響 (*in vitro*)

IL-12 及び IL-23 はいずれも受容体サブユニット IL-12Rβ1 に結合し、ミリキズマブ/IL-23 複合体も IL-12Rβ1 に結合するため、IL-12 シグナル伝達に対する影響について検討した。IL-12 受容体(IL-12Rβ1 及び IL-12Rβ2)を発現し、IL-12 に対する反応として STAT4 のリン酸化が認められる 2 種類のヒト培養細胞株(KIT-225 及び TALL-104)を IL-23 の存在下又は非存在下でミリキズマブとともにインキュベートした後、IL-12 で刺激した。刺激後に細胞を回収して溶解し、タンパク質を採取して SDS-PAGE ウエスタンブロット解析でリン酸化 STAT4 タンパク質の有無を評価した。

その結果、ミリキズマブ/IL-23 複合体はいずれの細胞株においても STAT4 を介した IL-12 シグナル伝達を阻害しなかった。



pSTAT=リン酸化 STAT

pSTAT4 及び STAT4 のシグナルをアクチンシグナルに対して補正し、比(×10³)で表した。

pSTAT4/STAT4 比=(pSTAT4/アクチン)/(STAT4/アクチン)×1000

N=2

図 IL-12刺激KIT-225細胞におけるpSTAT4/STAT4シグナル比

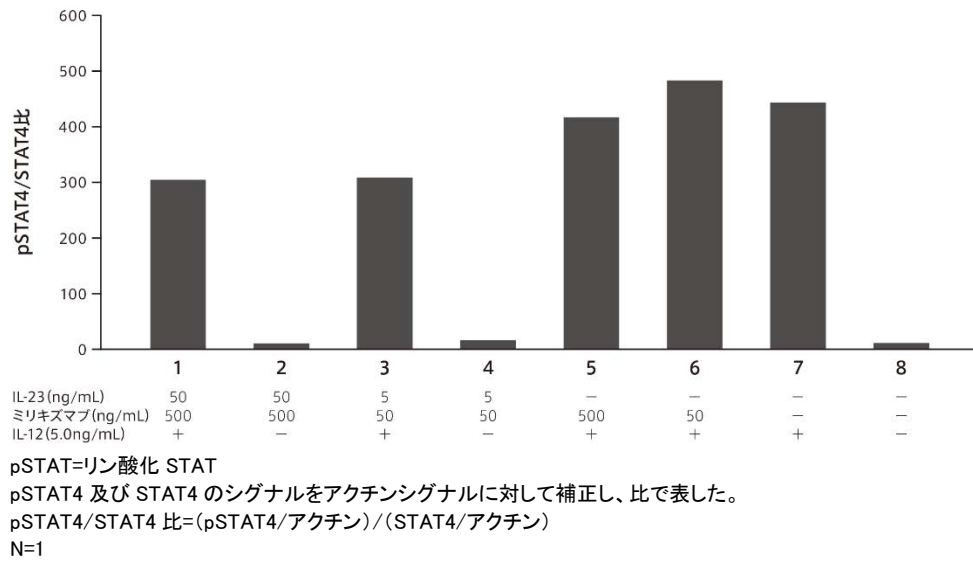


図 IL-12刺激TALL-104細胞におけるpSTAT4/STAT4シグナル比

5) ミリキズマブの Fc 受容体及び補体に対する結合 (*in vitro*)

In vitro 結合アッセイを用いて、ミリキズマブのヒト Fc γ 受容体 I、IIa 及び IIIa (それぞれ CD64、CD32a 及び CD16a) 並びに補体成分 C1q に対する結合能を評価した。

ヒスチジンタグ標識 Fc γ 受容体 I、IIa 及び IIIa 並びに C1q を固相化したプレートにミリキズマブ、ヒト IgG4 (陰性対照抗体) 又はヒト IgG1 (陽性対照抗体) を添加し、室温で 2 時間 (CD64 は 1 時間) インキュベートした。ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 標識ヤギ抗ヒト IgG F(ab')₂ 抗体を用いて吸光度を測定した。各抗体は、CD64 では 0.001~300 mg/mL、CD32a、CD16a 及び C1q では 6.25~200 mg/mL の濃度範囲で検討した。

その結果、CD64、CD32a、CD16a 又は C1q に対するミリキズマブの結合はいずれも陰性対照抗体と同程度であった。一方、陽性対照抗体はいずれの分子にも結合した。以上より、ミリキズマブが Fc 受容体又は補体を介した生物学的作用を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

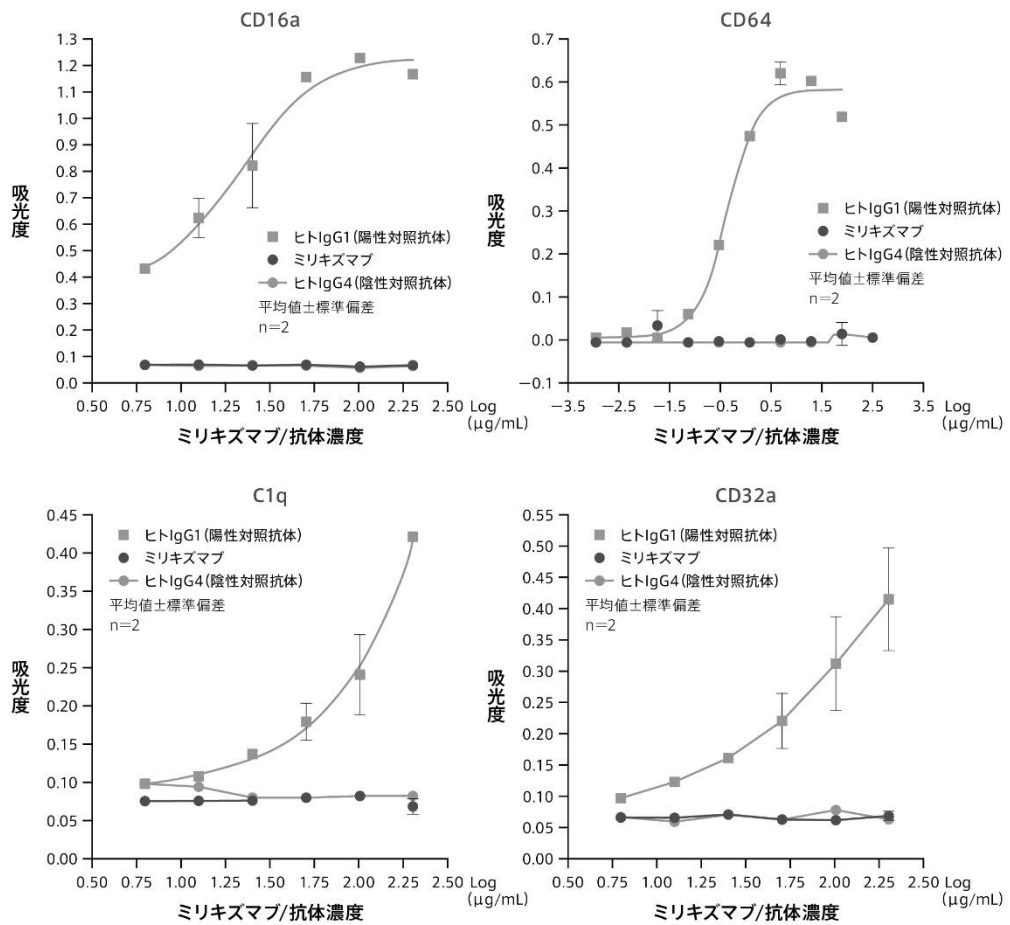
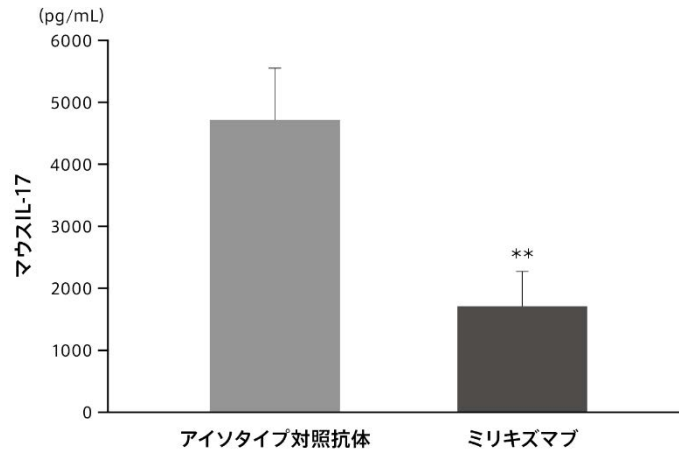


図 ミリキズマブのFc γ 受容体及び補体に対する結合

6) ヒト IL-23 に対するミリキズマブの *in vivo* 中和作用(全身性)(マウス)

げっ歯類にヒト IL-23 及び IL-2 を同時に腹腔内投与し、脾臓細胞を採取して *ex vivo* で再刺激すると、IL-17 が産生される。この試験系を用いて、マウス(n=4/群)にミリキズマブ又はアイソタイプ(IgG4)対照抗体(1.5 mg/マウス)を腹腔内に投与することによりヒト IL-23 が中和され、*ex vivo* 脾臓細胞活性化アッセイにおいてマウス IL-17 の産生が阻害されるか否かを検討した。この試験は 2 回実施した。

ヒト IL-23 及び IL-2 を *in vivo* で反復腹腔内投与したマウスの脾臓細胞を *ex vivo* で抗 CD3/抗 CD28 抗体により再刺激すると、大量のマウス IL-17 が産生された。ミリキズマブの腹腔内投与は *in vivo* でヒト IL-23 を中和し、細胞再刺激下でのマウス IL-17 の産生を有意に阻害した(p<0.01, t 検定)。



図は2回の試験のうち1試験を示し、データは平均値+標準偏差を示す(n=4/群)。
**p<0.01(t検定)

図 ヒトIL-23によるマウスのIL-17産生に対する
ミリキズマブの*in vivo*中和作用

7) ヒトIL-23 に対するミリキズマブの *in vivo* 中和作用(局所性)(マウス)

ミリキズマブの全身投与により、ヒト IL-23 投与に対する局所反応が中和されるか否かを検討するため、マウス(n=10/群)にミリキズマブ又はアイソタイプ(IgG4)対照抗体(0.54 mg/マウス)を単回皮下投与した。その2日後に、マウスの背部の片側1カ所に1μgのヒトIL-23を皮内投与した。溶媒対照として無菌の生理食塩液を反対側の背部に投与した。IL-23の投与24時間後にマウスの皮膚検体を採取し、IL-17A、IL-17F及びケラチン-16のmRNAの相対量を算出した(各マウスのmRNAを単離し、逆転写はtriplicateで実施した)。試験は2回実施した。

溶媒を投与した皮膚では、検出可能なレベルのIL-17A及びIL-17Fは認められなかった。一方、ヒトIL-23を投与するとIL-17A及びIL-17FのmRNA発現が誘導され、これはミリキズマブの投与により阻害された。アイソタイプ対照抗体の投与では阻害されなかった。

ミリキズマブの投与により、ケラチン-16の誘導は有意に阻害された(p=0.0003、対応のないt検定)。

表 ヒトIL-23によるマウス皮膚のIL-17A及びIL-17F mRNA発現に対する
ミリキズマブの*in vivo*中和作用

	Ct値			
	溶媒投与側の皮膚		IL-23投与側の皮膚	
	IL-17A	IL-17F	IL-17A	IL-17F
アイソタイプ対照抗体	≥40	≥40	35.4	31.6
ミリキズマブ	≥40	≥40	≥40	≥40

Ct(threshold cycle)

Ct値は検出されたmRNAの相対量(Ctが多いほどmRNA量は少ない)を表す。

2回の試験のうち1試験のデータを示す(平均値、n=10)。

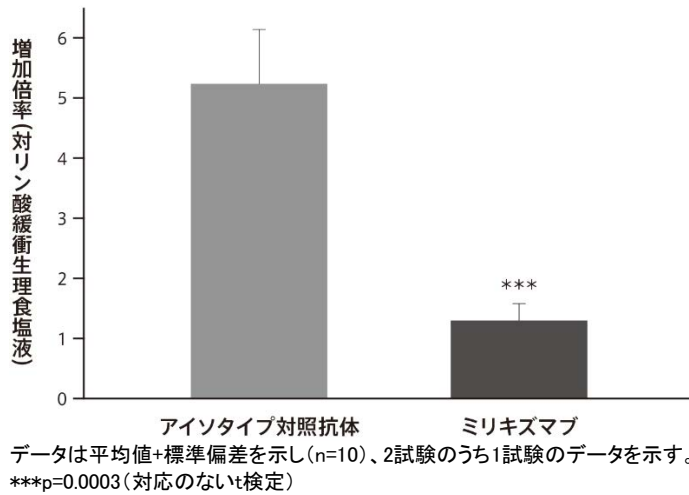


図 IL-23による皮膚ケラチン-16の発現誘導に対する
ミリキズマブの*in vivo*中和作用

8) マウスサロゲート抗体*の Maus炎症性腸疾患モデルでの有効性(マウス)

重症複合免疫不全マウスに同系のナイーブ CD4⁺T 細胞(CD45RB^{hi})を腹腔内移植することにより炎症性腸疾患を誘発した。陰性対照として CD4⁺CD45RB^{low}細胞を移植した。29 日後に T 細胞の生着を確認し、マウスを投与群(マウスサロゲート抗体を 1、3、10 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を週 1 回皮下投与)に無作為に割り付け(n=7~8/群)、投与を開始した。このモデルでの重要な臨床的特徴は、結腸の炎症及び下痢による体重減少である。

その結果、マウスサロゲート抗体の 1 mg/kg 群において、アイソタイプ対照抗体と比較して、体重減少の進行が有意に抑制された(p<0.02、反復測定二元配置 ANOVA 後 Bonferroni の事後検定)。また、マウスサロゲート抗体の 1 及び 3 mg/kg 群において、アイソタイプ対照抗体と比較して、結腸の組織学的スコア(単核細胞浸潤、上皮過形成及びムチン減少の複合スコア)の有意な改善も認められた(p≤0.05、ANOVA 後 Dunnett の事後検定)。

* :ミリキズマブはマウス IL-23 と交差反応しないため、マウスを用いた本試験では、マウス IL-23p19 に対するミリキズマブのサロゲート抗体を使用した。

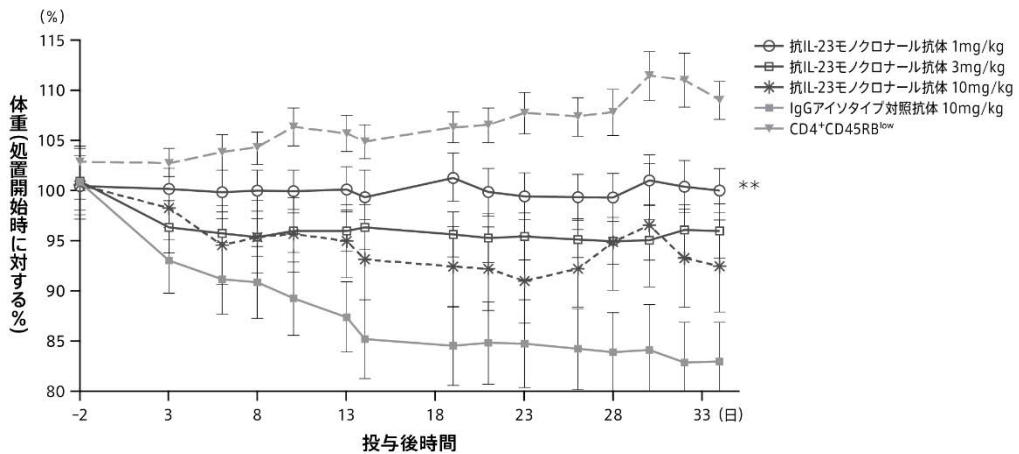


図 サロゲート抗IL-23抗体のT細胞養子移植炎症性腸疾患モデルでの有効性

表 同系T細胞移植による炎症性腸疾患モデルにサロゲート抗IL-23抗体を治療的に投与したときの結腸病態に対する作用

	CD45RB ^{low}	IgGアイソタイプ 対照抗体	抗IL-23モノクローナル抗体		
			1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
重量/長さ (mg/cm)	21.3±0.8*	56.9±6.5	39.9±4.1*	35.3±1.9*	43.4±0.9
組織学的スコア	0.3±0.7*	11.0±5.0	6.4±3.5*	6.4±2.4*	11.1±1.8

データは平均値±標準誤差で示す(n=7~8/群)。

* p<0.05(アイソタイプ対照抗体との比較、ANOVA後Dunnnettの事後検定)

9) 炎症性バイオマーカー[便中カルプロテクチン及びC反応性タンパク(CRP)]への影響¹⁹⁾

①国際共同第III相臨床試験:LUCENT-1試験(寛解導入療法、日本人/外国人)

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者1162例に、ミリキズマブ300mg又はプラセボをQ4Wで点滴静脈内投与し、12週時点の便中カルプロテクチン及びCRPを測定した。

便中カルプロテクチンの12週時点の最小二乗平均値(MMRM)は、ミリキズマブ群でベースラインからの明らかな低下(-1875 mg/kg)が認められ、プラセボ群(-940 mg/kg)と比較して統計学的に有意な低下であった(最小二乗平均差 -936、p<0.001、mBOCFを使用したANCOVA解析)。

CRPの12週時点の最小二乗平均値は、ミリキズマブ群でベースラインからの明らかな低下(-4.6 mg/L)が認められ、プラセボ群(-0.9 mg/L)と比較して統計学的に有意な低下であった(最小二乗平均差 -3.7、p<0.001、mBOCFを使用したANCOVA解析)。

(「V. 5. (4) 1) ① 国際共同第III相臨床試験[LUCENT-1(AMAN)試験:寛解導入療法、日本人/外国人]」の項参照)

表 便中カルプロテクチン及びCRPの絶対値(mITT解析対象集団)(LUCENT-1試験)

	便中カルプロテクチン値(mg/kg)		CRP値(mg/L)	
	ミリキズマブ (N=868)	プラセボ (N=294)	ミリキズマブ (N=868)	プラセボ (N=294)
ベースライン				
n	722	243	837	279
最小二乗平均 (標準誤差)	3121(176.1)	2970(303.5)	9.25(0.53)	9.44(0.91)
中央値	1556	1465	4.04	4.25
12週時				
n	722	243	837	279
最小二乗平均 (標準誤差)	1222(129.9)	2386(206.9)	4.68(0.35)	8.42(0.57)
中央値	398	1040	1.70	3.13

mBOCFを使用したANCOVAを用いて解析

②国際共同第III相臨床試験:LUCENT-2試験(維持療法、日本人/外国人)

寛解導入試験であるLUCENT-1試験において、ミリキズマブ投与により12週時点で臨床的改善が認められた544例に、維持投与としてミリキズマブ200mg又はプラセボをQ4W皮下投与し、40週時点(LUCENT-1試験でのミリキズマブ治療開始から52週時点)の便中カルプロテクチン及びCRPを測定した。

便中カルプロテクチンの 40 週時点の最小二乗平均値は、LUCENT-2 試験のミリキズマブ群ではプラセボ群より大きく低下した(それぞれ-1995 mg/kg 及び-1156 mg/kg) (最小二乗平均差-840、 $p<0.001$ 、mBOCF を使用した ANCOVA 解析)。

CRP の 40 週時点の最小二乗平均値は、LUCENT-2 試験のミリキズマブ群ではプラセボ群より大きく低下した(それぞれ-4.7 mg/L 及び-1.4 mg/L) (最小二乗平均差 -3.3、 $p<0.001$ 、mBOCF を使用した ANCOVA 解析)。

(「V. 5. (4) 1) ② 国際共同第 III 相臨床試験[LUCENT-2 (AMBG) 試験: 維持療法及び継続導入療法、日本人/外国人]」の項参照)

表 便中カルプロテクチン及びCRPの絶対値(ミリキズマブ導入レスポナー)
(mITT解析対象集団、維持期)(LUCENT-2試験)

	便中カルプロテクチン値 (mg/kg)		CRP値 (mg/L)	
	ミリキズマブ (N=365)	プラセボ (N=179)	ミリキズマブ (N=365)	プラセボ (N=179)
ベースライン時(LUCENT-1試験の初回投与時)				
n	302	156	359	178
最小二乗平均 (標準誤差)	2884 (263.8)	3279 (367.0)	8.88 (0.78)	7.28 (1.01)
中央値	1472	1750	3.79	3.04
40週時(LUCENT-1試験でのミリキズマブ治療開始から52週時)				
n	302	156	359	178
最小二乗平均 (標準誤差)	1023 (172.4)	1863 (221.4)	3.63 (0.55)	6.95 (0.73)
中央値	155	496	1.35	1.64

mBOCFを使用したANCOVAを用いて解析

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験[海外第 I 相試験 (AMAD 試験)](日本人/外国人)⁹⁾

<オンボ一点滴静注>

健康成人 6 例(日本人及び白人各 3 例)にミリキズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中ミリキズマブ濃度は約 10 日の消失半減期で低下した。本剤 60~2400 mg を健康成人 32 例(日本人 17 例、白人 15 例)に静脈内投与したときの曝露量は用量に比例して増加した。

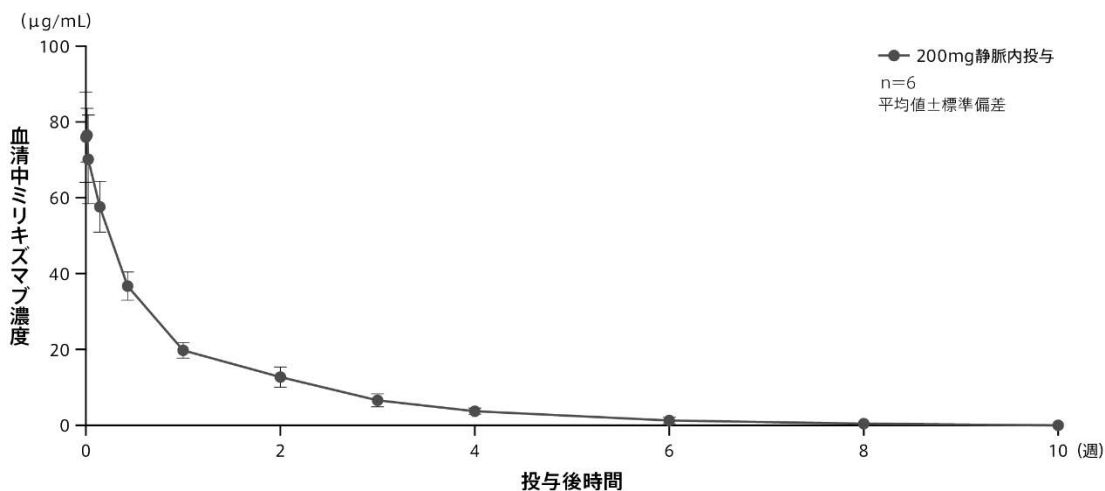
表 日本人及び白人の健康成人にミリキズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (L/day)	V _z (L)
200 mg 静脈内投与 (N=6)	78.8 (13)	0.57 (0.52-2.00)	9.99 (17)	539 (12)	0.371 (12)	5.34 (18)

CL=全身クリアランス、V_z=終末相における分布容積

幾何平均値(変動係数%)

a) 中央値(範囲)



n=6(日本人及び白人各3例)

図 健康成人にミリキズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移

<オンボー皮下注>

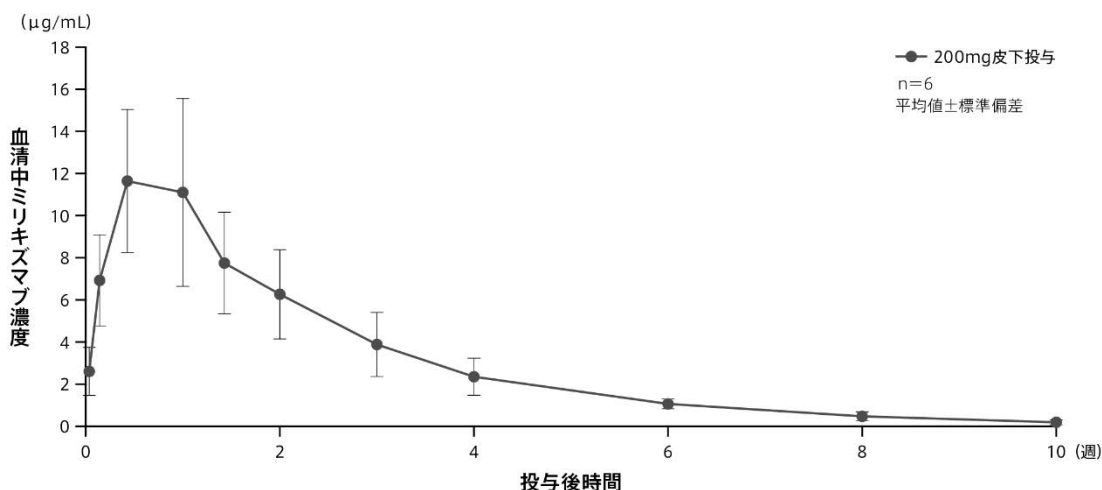
健康成人 6 例(日本人及び白人各 3 例)にメリキズマブ 200 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中メリキズマブ濃度は投与 3 日後に最高濃度に達した後、約 11 日の消失半減期で低下した。

表 日本人及び白人の健康成人にメリキズマブ200 mgを単回皮下投与したときの血清中メリキズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-∞} (μ g·day/mL)	CL/F (L/day)	V _z /F (L)
200 mg皮下投与 (N=6)	11.8 (39)	72.00 (72.00-168.00)	10.8 (13)	210 (29)	0.951 (29)	14.8 (28)

CL/F=見かけの全身クリアランス、V_z/F=終末相における見かけの分布容積幾何平均値(変動係数%)

a) 中央値(範囲)



n=6(日本人及び白人各3例)

図 健康成人にメリキズマブ200 mgを単回皮下投与したときの血清中メリキズマブ濃度推移

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 反復投与(母集団薬物動態モデル)(日本人/外国人)²⁰⁾

<オンボ一点滴静注>

反復投与

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者(121 例及び 1008 例)に、メリキズマブを用法及び用量(300 mg を Q4W)に従って静脈内投与したときの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった。

表 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブ300 mgをQ4W静脈内投与したときの薬物動態パラメータ推定値

薬物動態パラメータ	日本人 (N=121)	外国人 (N=1008)
AUC _{τ,ss} (μg・day/mL)	664(31)	529(33)
C _{avg,ss} (μg/mL)	24.0(31)	19.2(33)
C _{max,ss} (μg/mL)	110(14)	98.9(19)
C _{trough,ss} (μg/mL)	4.20(95)	2.58(115)

幾何平均値(変動係数%)

<オンボー皮下注>

反復投与

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者(121例及び1008例)に、ミリキズマブを用法及び用量(200 mgをQ4W)に従って皮下投与したときの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった。血清中ミリキズマブ濃度は皮下投与開始後8週目までに定常状態に達した。ミリキズマブを4週ごとに皮下投与したとき、顕著な蓄積は認められなかった。

表 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブ200 mgをQ4W皮下投与したときの薬物動態パラメータ推定値

薬物動態パラメータ	日本人 (N=121)	外国人 (N=1008)
AUC _{τ,ss} (μg・day/mL)	205(43)	158(49)
C _{avg,ss} (μg/mL)	7.30(43)	5.64(49)
C _{max,ss} (μg/mL)	12.4(36)	10.1(42)
C _{trough,ss} (μg/mL)	2.46(70)	1.65(81)
t _{max,ss} (day)*	5.17(4.08-5.92)	5.00(3.33-6.42)

幾何平均値(変動係数%)

*:中央値(範囲)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V.1. 効能又は効果」及び「V.3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響²⁰⁾

潰瘍性大腸炎患者を対象としたミリキズマブの薬物相互作用試験は実施していないが、ミリキズマブはモノクローナル抗体であるため未変化体として尿中に排出されないこと及びCYP酵素で代謝されないことを踏まえると、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

また、母集団薬物動態解析の結果、5-アミノサリチル酸、ステロイド及び免疫調節薬等の併用薬剤[アザチオプリン、メルカプトプリン、Tioguanine(国内未承認)及びメトトレキサートを含む]は有意な共変量ではなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ²⁰⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析(「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブを投与したときの全身クリアランスの幾何平均値(幾何変動係数%)は 0.0229 L/hr(34%)であり、消失半減期の幾何平均値(幾何変動係数%)は約 9.3 日(40%)と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブを投与したときの分布容積の幾何平均値(幾何変動係数%)は 4.83 L(21%)と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析²⁰⁾

(1) 解析方法

一次吸収及び線形クリアランスを仮定した 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態モデルは、国際共同第 II 相 AMAC 試験(233 例)のデータを用いて構築し、その後、国際共同第 III 相 LUCENT-1 試験及び LUCENT-2 試験[1129 例(日本人 121 例)]で得られた患者の併合データを用いて更新した。

母集団薬物動態解析に基づくと、ミリキズマブの薬物動態は線形クリアランスを伴うモデルで最もよく記述され、薬物動態は用量に対して線形であることが示された。アルブミン濃度はミリキズマブのクリアランス、体重はミリキズマブのクリアランス及び分布容積、BMI はバイオアベイラビリティに対して有意な共変量であった。アルブミン濃度は、潰瘍性大腸炎の病態が重症な被験者では低くなる傾向があり、アルブミン濃度が低い被験者ではミリキズマブの AUC が低くなる傾向があった。また、体重が軽い被験者ほど、クリアランスの値が小さく、中心及び末梢コンパートメントの分布容積が小さい傾向が認められ、BMI が低い被験者ほど皮下投与後のバイオアベイラビリティが高いことが示された。しかし、ミリキズマブの曝露量はアルブミン濃度及び体重

の四分位数によって被験者を層別化したときアルブミン濃度グループ間及び体重グループ間で、また体格の層ごとでも別の層と広い範囲の重複が認められた。以上より、アルブミン濃度、体重及び BMI がミリキズマブ曝露量に及ぼす影響は曝露量の個体間差を上回るものではないことから、潰瘍性大腸炎の病態の重症度、体重及び BMI に基づくミリキズマブの用量調節が必要ないことを示している。

4. 吸収

潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブを皮下投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は 2～3 日で最高濃度に達した²⁰⁾。

絶対的バイオアベイラビリティ²⁰⁾

母集団薬物動態解析の結果、潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブ 200 mg を皮下投与（上腕部、大腿部又は腹部）したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（幾何変動係数%）は 44%（34%）と推定された。

投与部位（上腕部、大腿部又は腹部）の違いによる影響^{20)、21)}

母集団薬物動態解析の結果、注射部位の違いによる臨床的に意味のある薬物動態の差は認められなかった。また外国人健康成人を対象にミリキズマブ 200 mg を PFS 又は AI で上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した AMBW 試験の結果では、PFS 又は AI における曝露量は腹部に皮下投与したときに比べて上腕部でそれぞれ最大 18%又は 9%小さく、大腿部で最大 15%又は 22%大きかった。いずれも投与部位間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。これらの曝露量の差は潰瘍性大腸炎患者のミリキズマブの被験者間変動（第 III 相母集団薬物動態解析結果に基づく、静脈内投与及び皮下投与したときの AUC の CV%:34.4%及び 57.6%）の範囲内であり、临床上重要な影響はないと考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考）

ミリキズマブの胎盤移行性に関する試験は実施しなかったが、サルを用いた試験で出生後の新生児においてミリキズマブが測定されたことから、ミリキズマブは胎盤移行すると推測された²²⁾。IgG 抗体は胎盤を通過し、胎児が曝露されることが示されている²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（参考）

乳汁移行試験は実施しなかったが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行することが示されている²⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(参考)

ミリキズマブの分子量はアルブミンより大きいため、血清タンパク質とは結合しないと予想されることから、タンパク結合に関する試験は実施していない。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミリキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路により低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、CYP 酵素により代謝されないと予想される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

(参考)

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられることから、排泄に関する試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

1. 警告

1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、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。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌、真菌等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し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。[5.参照]

(解説)

1.1 本剤の使用にあたり、緊急時に十分に対応可能な医療体制のもとで、リスクを上回る有益性が見込まれる患者のみに使用する必要があるため注意喚起として設定した。重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあり、結核の既往歴を有する患者では結核の活動化の可能性がある。また、本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている。これらを踏まえ、本剤の有効性及び危険性について患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があるため設定した。

1.2 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあるため設定した。

1.3 本剤の治療開始前に既存の薬物治療の適用を考慮する必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

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、9.1.1、11.1.1 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。][1.1、8.2、9.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1、2.2 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあるため設定した。

2.3 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、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。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当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、11.1.1 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。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。
- 8.4 他の生物製剤又はJAK阻害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。
- 8.5 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ(ALT、AST)上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に ALT 上昇又は AST 上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。
- 8.6 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、15.1.2 参照]

(解説)

- 8.1 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあることから設定した。
- 8.2 本剤投与により結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、本剤の投与前及び投与中の検査、並びに抗結核薬投与等に関する注意喚起を設定した。
- 8.3 本剤投与中は感染症発現のリスクを否定することができないため、生ワクチン接種に関する注意喚起を設定した。
- 8.4 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあることより、他の生物製剤からの変更時の注意喚起として設定した。

8.5 本剤の臨床試験において、ALT、AST の上昇が認められていることから、肝障害の兆候や症状の発現に注意する必要があるため設定した。

8.6 本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されていることから悪性腫瘍への注意喚起として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

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)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1 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

結核の発現に十分に注意すること。[1.1、2.2、8.2 参照]

(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。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び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。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

・胸部画像検査で陳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

(解説)

9.1.1 本剤は IL-23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫調節作用により感染症が悪化する可能性を完全には否定できないことから設定した。

9.1.2 結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、結核の発現に十分に注意する必要があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

＜オンボ一点滴静注＞＜オンボ一皮下注＞

9.5 妊婦

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。妊娠サルを用いた発生毒性試験において、本剤の胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった²⁵⁾。

(解説)

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験成績から胎児及び出生児へのリスクは低いと考えられるが、妊婦は臨床試験から除外されており、ヒトでの影響を評価するための十分な情報が得られていないため設定した。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

＜オンボ一点滴静注＞＜オンボ一皮下注＞

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。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明である。

(解説)

本剤の乳汁中への移行を検討した試験はなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。

(7) 小児等

＜オンボ一点滴静注＞＜オンボ一皮下注＞

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

<オンボ一点滴静注>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.1%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

類薬で知られる重大な副作用(重篤な感染症、重篤な過敏症)についても本剤投与が引き起こす可能性を否定できないことから記載した。

<オンボ一皮下注>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(頻度不明)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

類薬で知られる重大な副作用(重篤な感染症、重篤な過敏症)についても本剤投与が引き起こす可能性を否定できないことから記載した。

(2) その他の副作用

<オンボ一点滴静注>

11.2 その他の副作用		
副作用分類	1～5%未満	0.1～1%未満
免疫系障害		注入に伴う過敏反応
感染症及び寄生虫症		上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染)
臨床検査		ALT上昇、AST上昇
神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹)

(解説)

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を設定した。なお、事象の頻度は、潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 III 相試験(LUCENT-1 試験)に基づき算出した。

<オンボ一皮下注>

11.2 その他の副作用		
副作用分類	1～10%未満	0.1～1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応	
感染症及び寄生虫症	上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染)	
臨床検査		ALT上昇、AST上昇
神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹)

(解説)

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を設定した。なお、事象の頻度は、潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 III 相試験(LUCENT-1 試験及び LUCENT-2 試験)に基づき算出した。

◆副作用頻度一覧表

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (LUCENT-1 試験: 寛解導入療法、LUCENT-2 試験: 維持療法及び継続導入療法) において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。LUCENT-2 試験は、LUCENT-1 試験でミキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者に維持療法を行ったときに認められた結果を記載した。

表 LUCENT-1 試験 (寛解導入期) 及び LUCENT-2 試験 (維持期) における副作用一覧 (全体集団)

器官別大分類 基本語	LUCENT-1 試験 (寛解導入期)	LUCENT-2 試験 (維持期)
	ミキズマブ 300 mg IV Q4W (n=958)	ミキズマブ 200 mg SC Q4W (n=389*)
発現症例数 (%)	99 (10.3)	65 (16.7)
感染症および寄生虫症	18 (1.9)	12 (3.1)
上咽頭炎	6 (0.6)	1 (0.3)
上気道感染	0	2 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0
鼻炎	1 (0.1)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.1)	0
咽頭炎	0	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.1)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)
バルトリン腺腫瘍* ^a	1 (0.3)	0
膿疱性皮膚疹	1 (0.1)	0
カンピロバクター感染	1 (0.1)	0
帯状疱疹	1 (0.1)	3 (0.8)
腸結核	1 (0.1)	0
クレブシエラ感染	1 (0.1)	0
食道カンジダ症	1 (0.1)	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.3)
膿疱	1 (0.1)	0
股部白癬	1 (0.1)	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)
外陰腔真菌感染* ^a	0	1 (0.6)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)
胃腸障害	12 (1.3)	2 (0.5)
潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	0
悪心	5 (0.5)	1 (0.3)
腹痛	1 (0.1)	0
上腹部痛	2 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0
嘔吐	1 (0.1)	0
口の錯感覚	1 (0.1)	0
口腔粘膜下線維症	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	9 (0.9)	2 (0.5)
リンパ球減少症	3 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	5 (0.5)	0
白血球増加症	1 (0.1)	0
血小板増加症	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (2.3)	7 (1.8)

器官別大分類 基本語	LUCENT-1 試験 (寛解導入期)	LUCENT-2 試験 (維持期)
	ミキズマブ 300 mg IV Q4W (n=958)	ミキズマブ 200 mg SC Q4W (n=389*)
そう痒症	8 (0.8)	2 (0.5)
ざ瘡	1 (0.1)	0
脱毛症	1 (0.1)	0
紅斑	2 (0.2)	0
発疹	3 (0.3)	2 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.1)	0
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)	0
湿疹	1 (0.1)	0
多汗症	2 (0.2)	0
水疱	1 (0.1)	0
皮膚炎	0	1 (0.3)
特異性蕁麻疹	1 (0.1)	0
皮膚臭異常	1 (0.1)	0
皮膚潰瘍	1 (0.1)	0
乾癬	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (0.8)	4 (1.0)
関節痛	5 (0.5)	2 (0.5)
筋肉痛	0	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.1)	0
四肢痛	2 (0.2)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.3)
神経系障害	16 (1.7)	3 (0.8)
頭痛	13 (1.4)	2 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.1)	0
味覚不全	2 (0.2)	0
精神運動亢進	2 (0.2)	0
記憶障害	1 (0.1)	0
灼熱感	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.8)	38 (9.8)
発熱	1 (0.1)	0
疲労	3 (0.3)	3 (0.8)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.3)
悪寒	1 (0.1)	0
胸部不快感	0	1 (0.3)
注入部位疼痛	1 (0.1)	0
注入部位異常感覚	1 (0.1)	0
注入部位そう痒感	1 (0.1)	0
顔面腫脹	1 (0.1)	0

器官別大分類 基本語	LUCENT-1 試験 (寛解導入期)	LUCENT-2 試験 (維持期)
	ミリキズマブ 300 mg IV Q4W (n=958)	ミリキズマブ 200 mg SC Q4W (n=389*)
注射部位疼痛	0	16 (4.1)
注射部位反応	0	10 (2.6)
注射部位紅斑	0	8 (2.1)
注射部位内出血	0	1 (0.3)
注射部位そう痒感	0	2 (0.5)
注射部位皮膚炎	0	1 (0.3)
注射部位血腫	0	1 (0.3)
注射部位過敏反応	0	1 (0.3)
注射部位浮腫	0	1 (0.3)
注射部位知覚異常	0	1 (0.3)
注射部位発疹	0	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.3)
臨床検査	11 (1.1)	4 (1.0)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	1 (0.3)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)
体重増加	1 (0.1)	0
白血球数減少	3 (0.3)	2 (0.5)
好中球数減少	2 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.1)	0
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.3)
体重減少	1 (0.1)	0
平均赤血球容積増加	0	1 (0.3)
単球数減少	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	4 (0.4)	3 (0.8)
咳嗽	1 (0.1)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語	LUCENT-1 試験 (寛解導入期)	LUCENT-2 試験 (維持期)
	ミリキズマブ 300 mg IV Q4W (n=958)	ミリキズマブ 200 mg SC Q4W (n=389*)
呼吸困難	1 (0.1)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.1)	0
咽頭の炎症	0	1 (0.3)
咽喉刺激感	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.1)	0
高尿酸血症	1 (0.1)	0
低血糖	0	1 (0.3)
食欲亢進	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合 併症	3 (0.3)	0
注入に伴う反応	3 (0.3)	0
血管障害	3 (0.3)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0
潮紅	1 (0.1)	0
ほてり	1 (0.1)	0
眼障害	2 (0.2)	0
眼部不快感	2 (0.2)	0
精神障害	5 (0.5)	1 (0.3)
不眠症	3 (0.3)	1 (0.3)
不安	2 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.1)	0
動悸	1 (0.1)	0
免疫系障害	4 (0.4)	3 (0.8)
輸注関連過敏反応	4 (0.4)	0
過敏症	0	3 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.1)	0
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.3)

LUCENT-1試験: MedDRA/J ver24.0 LUCENT-2試験: MedDRA/J ver24.1

※LUCENT-1試験で盲検下でミリキズマブ寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者

* a: 女性特異的な事象に対する分母: N=367 (LUCENT-1試験ミリキズマブ300 mg IV Q4W)、N=160 (LUCENT-2試験ミリキズマブ200 mg SC Q4W)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<オンボー点滴静注>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 バイアル内の薬液は無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈すること、異物が認められないことを確認すること。

14.1.3 希釈液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のいずれかを用いること。本剤のバイアル内の全量(15 mL、300 mg)を注射針(18～21 ゲージ推奨)を用いて抜き取り、50～250 mL の希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈すること。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。

14.1.4 点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしないこと。

14.1.5 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け2～8℃で保存し、48時間以内に使用すること。48時間のうち5時間までは、25℃を超えない温度で保存することができる。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

14.2.2 本剤投与終了後は、本剤と同じ点滴速度で点滴ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にてフラッシュすること。

(解説)

本剤の正しい使用方法を説明するため、調製方法及び投与時の注意を設定した。

<オンボー皮下注>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

・注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。同一箇所へ繰り返し注射を行わないこと。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位には注射しないこと。

・投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として4週間隔で投与すること。

(解説)

本剤の正しい使用方法を説明するため、投与前の準備及び投与時の注意を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<オンボ一点滴静注><オンボ一皮下注>

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ミリキズマブを 12 ヶ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%(88/378 例)でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 93.2%(82/88 例)は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%(25/47 例)でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 92.0%(23/25 例)は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。

15.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験(第 II 相及び第 III 相試験)の併合解析の結果(例数:1442 例、総曝露期間:2250.9 人年)、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は 0.7/100 人年(発現割合:1.1%、16/1442 例)であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率(0.33~1.34/100 人年)の範囲内であった^{26)、27)}。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.2/100 人年(発現割合:0.3%、4/1442 例)であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率(0.28~0.33/100 人年)と同程度であった^{27)、28)}。[1.1、8.6 参照]

(解説)

国際共同第 III 相試験における抗ミリキズマブ抗体及び中和抗体の陽性率並びに抗体価に基づき設定した。

15.1.2 本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されていることから悪性腫瘍への注意喚起として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁾

試験項目	動物種/系統 性別及び動物数	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
心血管系					
心電図	カニクイザル (雌雄各3~5/群)	週1回 4週間(計5回)	皮下	0、1、30	影響なし
			静脈内	100	
	カニクイザル (雌雄各4/群)	週1回 6か月間	皮下	0、10、100	影響なし
	カニクイザル (雌雄各4/群)	週2回 6か月間	静脈内	0、100、300	影響なし
中枢神経系					
全身姿勢及び行動、 歩行、体位の反応、脳 神経機能、脊髄神経 機能、直腸温	カニクイザル (雌雄各3~5/群)	週1回 4週間(計5回)	皮下	0、1、30	影響なし
			静脈内	100	
呼吸系					
呼吸深度、呼吸数	カニクイザル (雌雄各3~5/群)	週1回 4週間(計5回)	皮下	0、1、30	影響なし
			静脈内	100	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、サルを用いた6ヵ月反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、ミリキズマブの急性毒性を評価した。

表 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量(mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
雌雄 カニクイザル	皮下	0、10、100	特記所見なし	> 100
雌雄 カニクイザル	静脈内	0*、100、300	特記所見なし	> 300

*: 10 mmol/Lクエン酸ナトリウム、150 mmol/L塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート80を含む溶液(pH 5.5)

(2) 反復投与毒性試験

サルを用いた最長 6 カ月の反復投与毒性試験が実施された。ミリキズマブ投与に起因した溶血性変化が認められたが、当該所見はバイオ医薬品で散発的に認められる免疫反応を介した変化であり²⁹⁾、ヒトへの外挿性に乏しいと判断した。

サルに 6 カ月反復静脈内投与したときの無毒性量は 100 mg/kg(2 回/週)であった。無毒性量におけるミリキズマブの AUC_{0-96h} は 55000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、潰瘍性大腸炎患者に対する導入期におけるミリキズマブの臨床用量である 300 mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときの AUC(538 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) 及び維持期におけるミリキズマブの臨床用量である 200 mg を 4 週間間隔で皮下投与したときの AUC(160 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) と投与間隔を補正して比較すると、約 30 倍及び約 100 倍であった。

表 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)
雌雄 カニクイザル	皮下	4週 (1回/週)	0、1、30	≥1: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤	30 ^a
	静脈内	+ 休薬8週	100	特記所見なし	100
雌雄 カニクイザル	皮下	6ヵ月 (1回/週)	0、10、100	≥10: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤	100 ^b
雌雄 カニクイザル	静脈内	6ヵ月 (2回/週)	0 ^c 、100、 300	300: 赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値の低値(雌)、網状赤血球数の増加(雌)、軽度の赤血球凝集・形態学的変化(赤血球大小不同、小赤血球、多染性赤血球)(雌)、血中グルコース(雄)・コレステロール値の高値、ビリルビン値の高値(雌)、脾臓重量の高値(雌)、骨髄の軽微な赤血球系細胞数増加(雌)、鼠径リンパ節の髓外造血(雌)、脾臓の赤血球貪食/ヘモジデリン沈着及び肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素(雌)	100

a: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤は、重症度に用量依存性は認められず、軽微な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断した。また、当該所見の回復性を評価する群は設定しなかった。

b: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤は軽微から軽度の変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

c: 10 mmol/Lクエン酸ナトリウム、150 mmol/L塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート80を含む溶液(pH 5.5)

(3) 遺伝毒性試験

ミリキズマブは核膜を通過せず細胞内の DNA 及び他の染色体に直接作用しないと考えられるモノクローナル抗体であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

ミリキズマブはマウス及びラットの IL-23 には結合しないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。以下の点よりミリキズマブの IL-23 阻害作用に関連したがん原性リスクは低いと考えられる。

・IL-23p19 欠損マウスでは化学発がん物質による腫瘍発生率の低下が認められることが知られている³⁰⁾等、IL-23 は腫瘍微小環境内での局所的炎症の増加、免疫監視システムの抑制、血管新生促進因子の発現上昇、並びに腫瘍の浸潤性及び転移能の亢進等を介して腫瘍増殖及び進行を促進する作用を有す

ることが示唆されており、ミリキズマブの IL-23 阻害作用に起因してミリキズマブはがん原性リスクに対して抑制的に作用することが想定される。

- ・ミリキズマブは IL-23 以外のサイトカインへの結合や組織交差反応性は認められず(「VI. 2. (2) 1)ヒト IL-23 及びその他の IL-12 ファミリーメンバーに対する結合動態及び親和性 (*in vitro*)」及び「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照)、サルを用いた反復投与毒性試験においてミリキズマブのオフターゲット作用を示唆する変化は認められなかった。
- ・ミリキズマブのサルを用いた反復投与毒性試験において、細胞増殖亢進を示唆する所見及び免疫系への影響は認められなかった。
- ・ミリキズマブ及びミリキズマブと同様に IL-23 阻害作用を有する薬剤(チルドラキズマブ、リサンキズマブ、グセルクマブ及びウステキヌマブ)の臨床試験成績において、ミリキズマブ投与例における悪性腫瘍の発現率は類薬を上回らなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した。胚・胎児への影響は認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量は 300 mg/kg(2 回/週)であった。無毒性量におけるミリキズマブの AUC_{0-96h} は 127000 μg·h/mL であり、潰瘍性大腸炎患者に対する導入期におけるミリキズマブの臨床用量である 300 mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときの AUC(538 μg·day/mL) 及び維持期におけるミリキズマブの臨床用量である 200 mg を 4 週間間隔で皮下投与したときの AUC(160 μg·day/mL) と投与間隔を補正して比較すると、約 69 倍及び約 232 倍であった。

表 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性 カニクイザル	静脈内	母動物: 妊娠21日～分娩 (2回/週)	0*, 300	母動物: 特記所見なし F1出生児: 特記所見なし	母動物(一般毒性) :300 F1出生児の発生 :300

*: 10 mmol/Lクエン酸ナトリウム、150 mmol/L塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート80を含む溶液(pH 5.5)

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ミリキズマブは皮下投与及び静脈内投与時に局所刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験において、特異的な染色像は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: オンボ一点滴静注 300 mg、オンボ一皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボ一皮下注 100 mg シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ミリキズマブ(遺伝子組換え)

生物由来成分

2. 有効期間

<オンボ一点滴静注> <オンボ一皮下注>

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

<オンボ一点滴静注> <オンボ一皮下注>

2～8℃で冷蔵保存

4. 取扱い上の注意

<オンボ一点滴静注>

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.3 激しく振とうしないこと。

<オンボ一皮下注>

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.3 冷蔵庫から出した後は 30℃を超えない場所で保存し、2 週間以内に使用すること。

20.4 激しく振とうしないこと。

20.5 上記の保存条件を満たさない場合は廃棄すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他患者向け資料: オンボ[®]を使用される患者さんへ(追加のリスク最小化活動として作成されている資料、

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2023年3月27日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オンボ一点滴静注 300 mg	2023年3月27日	30500AMX00118	2023年5月24日	2023年6月21日
オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	2023年3月27日	30500AMX00119	2023年5月24日	2023年6月21日
オンボ一皮下注100 mg シリンジ	2023年3月27日	30500AMX00120	2023年5月24日	2023年6月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2023年3月27日～2033年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
オンボ一点滴静注 300 mg	2399407A1021	2399407A1021	1992403010101	629924001
オンボ一皮下注100 mg オートインジェクター	2399407G2020	2399407G2020	1992410010101	629924101
オンボ一皮下注100 mg シリンジ	2399407G1024	2399407G1024	1992427010101	629924201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | PMID |
|--|------------|
| 1) 社内資料:ミリキズマブの薬理試験(2023年3月27日承認、CTD2.6.2) | |
| 2) Hamza T, et al.: <i>Int J Mol Sci.</i> 2010; 11(3): 789–806 | (20479986) |
| 3) Tugues S, et al.: <i>Cell Death Differ.</i> 2015; 22(2): 237–246 | (25190142) |
| 4) Kurtz S. L, et al.: <i>PLoS One.</i> 2014; 9(10): e109898 | (25296161) |
| 5) Teng M. W. L, et al.: <i>Nat Med.</i> 2015; 21(7): 719–729 | (26121196) |
| 6) 日本消化器病学会 編: 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020 (改訂第 2 版). 南江堂, 2020 | |
| 7) 日比紀文, 久松理一.: IBD を日常診療で診る 炎症性腸疾患を疑うべき症状と、患者にあわせた治療法. 羊土社, 2017 | |
| 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和 4 年度分担研究報告書 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 (令和 4 年度 改訂版), 2023 | |
| 9) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象としたミリキズマブの第 I 相試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2) | |
| 10) 社内資料: 健康成人及び乾癬患者を対象とした海外第 I 相試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.6) | |
| 11) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (AMAC 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.7、2.7.3.2.2.1) | |
| 12) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験: 寛解導入療法) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.8) | |
| 13) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AMBG 試験: 維持療法) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.9) | |
| 14) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AMAP 試験: 維持療法) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.10) | |
| 15) 社内資料: ミリキズマブの免疫原性 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.4) | |
| 16) Schroeder K. W, et al.: <i>N Engl J Med.</i> 1987; 317(26): 1625–1629 | (3317057) |
| 17) 社内資料: 便意切迫感に関する NRS (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.3.1.3) | |
| 18) Geboes K, et al.: <i>Gut.</i> 2000; 47(3): 404–409 | (10940279) |
| 19) 社内資料: ミリキズマブの薬力学的特性 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.2.2) | |
| 20) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.3) | |
| 21) 社内資料: 外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.1.3.2) | |
| 22) 社内資料: ミリキズマブの非臨床薬物動態試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4) | |
| 23) Kane S. V, et al.: <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009; 104(1): 228–233 | (19098873) |
| 24) Koenig A, et al.: <i>J Hum Lact.</i> 2005; 21(4): 439–443 | (16280560) |
| 25) 社内資料: ミリキズマブの毒性試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.6.1) | |
| 26) Biancone L, et al.: <i>J. Crohns. Colitis.</i> 2016; 10(8): 913–924 | (26933032) |
| 27) Taborelli M, et al.: <i>PLoS One.</i> 2020; 15(6): e0235142 | (32574216) |
| 28) van den Heuvel T. R. A, et al.: <i>Int. J. Cancer.</i> 2016; 139(6): 1270–1280 | (27170593) |
| 29) Everds N. E, et al.: <i>Toxicol Pathol.</i> 2013; 41(2): 280–302 | (23471185) |
| 30) Langowski J. L, et al.: <i>Nature.</i> 2006; 442(7101): 461–465 | (16688182) |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミリキズマブ製剤は海外では発売されていない(2023年6月時点)

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

該当資料なし

＜小児等への投与に関する情報＞

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

持田製薬株式会社 医療関係者向けホームページ: <https://med.mochida.co.jp/>

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、追加のリスク最小化活動として作成されている資料(医療従事者向け資料:適正使用ガイド、患者向け資料:オンボーを使用される患者さんへ)などを掲載