

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

<p>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 200 mg オートインジェクター オンボア®皮下注 100 mg シリンジ オンボア®皮下注 200 mg シリンジ Omvoh® Intravenous Infusion Omvoh® Subcutaneous Injection Autoinjectors Omvoh® Subcutaneous Injection Syringes</p>					
--	--	--	--	--	--

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	オンボア皮下注 100 mg		オンボア皮下注 200 mg	
	1 バイアル中	オート インジェクター	シリンジ	オート インジェクター	シリンジ
		1 シリンジ中		1 シリンジ中	
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	点滴静注 300 mg 皮下注 100 mg オートイン ジェクター	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	
	皮下注 100 mg シリンジ	2023 年 3 月 27 日	2023 年 5 月 24 日	2023 年 6 月 21 日	
	皮下注 200 mg オートイン ジェクター	2025 年 3 月 27 日	2025 年 5 月 21 日	2025 年 6 月 23 日	
	皮下注 200 mg シリンジ			2025 年 8 月 25 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 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/				

本 IF はオンボア®点滴静注 300 mg の 2025 年 3 月改訂及びオンボア®皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボア®皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボア®皮下注 100 mg シリンジ、オンボア®皮下注 200 mg シリンジの 2025 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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	17
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	17
2. 製品の治療学的特性	3	2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 製品の製剤学的特性	4	3. 用法及び用量	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	4. 用法及び用量に関連する注意	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	5. 臨床成績	25
6. RMPの概要	5		
II. 名称に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	85
1. 販売名	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	85
2. 一般名	6	2. 薬理作用	85
3. 構造式又は示性式	7		
4. 分子式及び分子量	7	VII. 薬物動態に関する項目	95
5. 化学名(命名法)又は本質	8	1. 血中濃度の推移	95
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	99
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	100
III. 有効成分に関する項目	9	4. 吸収	101
1. 物理化学的性質	9	5. 分布	101
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	6. 代謝	102
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	7. 排泄	102
		8. トランスポーターに関する情報	102
IV. 製剤に関する項目	11	9. 透析等による除去率	102
1. 剤形	11	10. 特定の背景を有する患者	102
2. 製剤の組成	13	11. その他	102
3. 添付溶解液の組成及び容量	13		
4. 力価	13	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	103
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	1. 警告内容とその理由	103
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	2. 禁忌内容とその理由	103
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	104
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	104
9. 溶出性	14	5. 重要な基本的注意とその理由	104
10. 容器・包装	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	106
11. 別途提供される資材類	16	7. 相互作用	108
12. その他	16	8. 副作用	108
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	115
		10. 過量投与	115

11. 適用上の注意	115
12. その他の注意	117
IX. 非臨床試験に関する項目	119
1. 薬理試験	119
2. 毒性試験	119
X. 管理的事項に関する項目	122
1. 規制区分	122
2. 有効期間	122
3. 包装状態での貯法	122
4. 取扱い上の注意	122
5. 患者向け資材	123
6. 同一成分・同効薬	123
7. 国際誕生年月日	123
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	123
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	123
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	124
11. 再審査期間	124
12. 投薬期間制限に関する情報	124
13. 各種コード	124
14. 保険給付上の注意	124
XI. 文献	126
1. 引用文献	126
2. その他の参考文献	127
XII. 参考資料	128
1. 主な外国での発売状況	128
2. 海外における臨床支援情報	132
XIII. 備考	137
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	137
2. その他の関連資料	137

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
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau, ss}$	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
CDAI	クローン病活動指数
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
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
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
EHO	Efficacy and Health Outcomes
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
PRO	CDAIの排便回数及び腹痛スコアの2項目で定義した患者報告アウトカム
PT	基本語
Q4W	4週ごと
Q8W	8週ごと
Q12W	12週ごと
RMP	医薬品リスク管理計画書

略語	略語内容
SC	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
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
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
ULN	基準範囲上限

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腸管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〉

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)]や便失禁及びしづり腹(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は「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)」、皮下注100mgオートインジェクター及び皮下注100mgシリンジは「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)」の効能又は効果にて承認された。自己投与については、皮下注製剤が2024年6月に在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加された。

〈クローン病〉

クローン病は、口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に生じる全層性炎症を特徴とする、多因子の慢性免疫介在性疾患である。ほとんどの場合、再燃と寛解を繰り返し、活動性疾患の症状が臨床的休止期間(寛解)と交互に現れる⁹⁾。クローン病の活動期には、しばしば下痢、胃腸出血、腹痛、体重減少、発熱、疲労、便意切迫感及び貧血が生じる。皮膚、筋骨格又は眼などの腸管外合併症を認めることもある¹⁰⁾。クローン病の治療と管理の目標は、寛解を誘導し、長期的に治療反応を維持することで粘膜治癒を達成することである。クローン病に対して利用可能な治療選択肢は増えているが、いまだ日常生活に困っている患者が存在し、有効な治療選択肢が追加されることはベネフィットにつながる。

本邦では、日本を含む国際共同第 III 相試験[VIVID-1 (AMAM)試験]において、中等症から重症の活動性クローン病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、2025 年 3 月に、点滴静注 300 mg、皮下注 100 mg オートインジェクター/皮下注 200 mg オートインジェクター(剤形追加)、皮下注 100 mg シリンジ/皮下注 200 mg シリンジ(剤形追加)の 5 製剤について、「中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能又は効果にて承認された。

〈添加剤変更製剤〉

オンボール[®]皮下注 100 mg オートインジェクター及びオンボール[®]皮下注 100 mg シリンジについては、注射部位疼痛緩和を目指し、クエン酸塩を含まない製剤(クエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤)に変更するため、製造販売承認事項一部変更申請を行い、2025 年 3 月に承認された。剤形追加したオンボール[®]皮下注 200 mg オートインジェクター及び皮下注 200 mg シリンジはクエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤である。

2025 年 3 月時点での効能又は効果は以下の通りである。

オンボール[®]点滴静注 300 mg

- 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)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

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

- 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)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

オンボール[®]皮下注 200 mg オートインジェクター

オンボール[®]皮下注 200 mg シリンジ

- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(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^{*1}及びクローン病^{*1}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^{*1}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(多重性の調整あり、 $p=0.00006$ 、NRI を用いた CMH 検定)。(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(多重性の調整あり、 $p<0.00001$ 、CMH 検定)。(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(多重性の調整あり、 $p<0.00001$ 、MMRM)。(重要な副次評価項目)(「V. 5. (4) 1) <潰瘍性大腸炎> 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^{*1}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(多重性の調整あり、 $p<0.001$ 、NRI を用いた CMH 検定)。(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(多重性の調整あり、 $p<0.001$ 、CMH 検定)。(重要な副次評価項目/サブグループ解析)(「V. 5. (4) 1) <潰瘍性大腸炎> 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) 中等症から重症の活動性クローン病患者^{*1}における有効性[国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験:日本人/外国人)]
 - ・12 週時点で Crohn's Disease Activity Index (CDAI) の排便回数及び腹痛スコアの 2 項目で定義した患者報告アウトカム(PRO)による臨床的改善^{*2}及び 52 週時点で内視鏡的改善^{*3}が認められた被験者の割合並びに 12 週時点で PRO による臨床的改善^{*2}及び 52 週時点で CDAI による臨床的寛解^{*4}が認められた被験者の割合において、いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された(多重性の調整あり、 $p<0.000001$ 、NRI を用いた CMH 検定)。(主要評価項目)
 - ・プラセボ群と比較したすべての重要な副次評価項目において、ミリキズマブ群は統計学的に有意な差が認められた(12 週時点での FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量:多重性の調整あり、 $p=0.000005$ 、mBOCF を使用した ANCOVA、その他の項目:多重性の調整あり、 $p<0.005$ 、NRI を用いた CMH 検定)。(重要な副次評価項目)(「V. 5. (4) 1) <クローン病> 国際共同第 III 相臨床試験[VIVID-1 (AMAM) 試験:日本人/外国人]」の項参

照)

(5) 安全性

＜オンボア®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）

＜オンボア®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、COVID-19、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）

※1 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。

※2 排便回数及び/又は腹痛スコアが 30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない

※3 Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) 合計スコアのベースラインからの 50%以上の低下

※4 CDAI 合計スコアが 150 未満

3. 製品の製剤学的特性

＜オンボア®点滴静注＞

(1) 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＞

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

(2) 注射部位疼痛緩和を目的とした、クエン酸非含有の製剤である。（「Ⅳ. 2. 製剤の組成」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、オンボア®を使用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ（オートインジェクター用、シリンジ用） オンボア®を使用されるクローン病の患者さんへ（オートインジェクター用、シリンジ用） （「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	有	療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について（令和6年5月31日付 保医発0531第1号、令和7年5月20日付 保医発0520第1号） （「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害 ・心血管系事象 ・悪性腫瘍 ・免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・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		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・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 		通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・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)(潰瘍性大腸炎) 		追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び配布(潰瘍性大腸炎、クローン病) ・患者向け資材(オンボーを使用される患者さんへ、オンボーを使用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ(オートインジェクター用、シリンジ用)、オンボーを使用されるクローン病の患者さんへ、(オートインジェクター用、シリンジ用))の作成及び配布(潰瘍性大腸炎、クローン病)
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
<ul style="list-style-type: none"> ・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 200 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

オンボール[®]皮下注 200 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 TCVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGSEF
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNNH 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 4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(点滴静注製剤用原薬)

pH 5.0～5.8(皮下注製剤用原薬)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

点滴静注製剤用原薬

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

皮下注製剤用原薬

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	ポリカーボネート容器	24ヵ月	規格内
加速試験	2~8°C	ポリカーボネート容器	12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

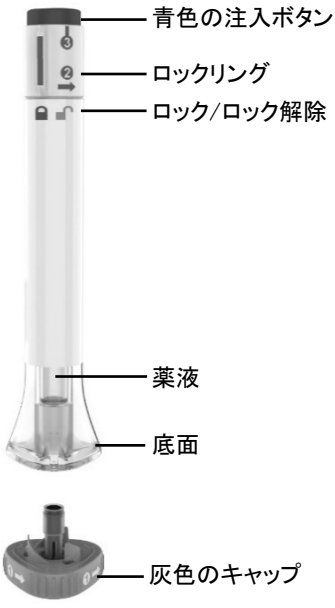
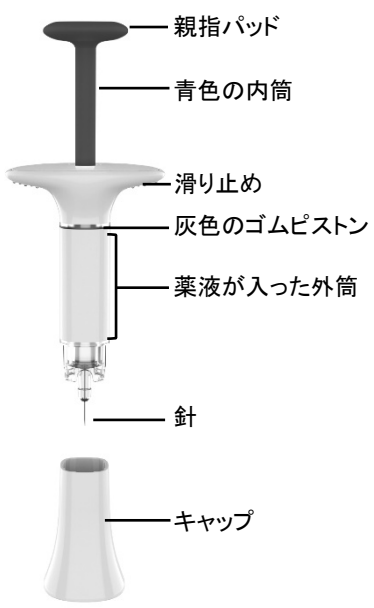
(1) 剤形の区別

販売名	オンボ一点滴静注300 mg	オンボー皮下注100 mg オートインジェクター オンボー皮下注200 mg オートインジェクター	オンボー皮下注100 mg シリンジ オンボー皮下注200 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	オンボー皮下注100 mg オートインジェクター	オンボー皮下注100 mg シリンジ
外観	<p>上側</p> <p>下側</p>	<p>上側</p> <p>下側</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	

販売名	オンボー皮下注200 mg オートインジェクター	オンボー皮下注200 mg シリンジ
外観	<p>上側</p>  <p>下側</p>	<p>上側</p>  <p>下側</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	オンボー皮下注100 mg		オンボー皮下注200 mg	
		オート インジェクター	シリンジ	オート インジェクター	シリンジ
pH	5.0 ~ 6.0	5.0 ~ 5.8			
浸透圧比(生理食塩液 に対する比)	約1.0 ~ 1.3	約1.0 ~ 1.5			

(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

<オンボ一点滴静注 300 mg>

販売名		オンボ一点滴静注300 mg	
有効成分		1バイアル中ミリキズマブ(遺伝子組換え) 300 mg	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	35.3 mg	
	無水クエン酸	5.78 mg	
	塩化ナトリウム	132 mg	
	ポリソルベート80	7.5 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。

<オンボ皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボ皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボ皮下注 100 mg シリンジ及びオンボ皮下注 200 mg シリンジ>

販売名	オンボ皮下注100 mg		オンボ皮下注200 mg	
	オートインジェクター	シリンジ	オートインジェクター	シリンジ
有効成分	1シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え)			
	100 mg		200 mg	
添加剤	L-ヒスチジン	0.13 mg	0.25 mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.88 mg	1.75 mg	
	塩化ナトリウム	2.92 mg	5.84 mg	
	D-マンニトール	33.0 mg	66.0 mg	
	ポリソルベート80	0.30 mg	0.60 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

<オンボー点滴静注 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

<オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 100 mg シリンジ及びオンボー皮下注 200 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 潰瘍性大腸炎用>

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 潰瘍性大腸炎用>

1 mL × 2 シリンジ

<オンボ一皮下注 100 mg 及び 200 mg オートインジェクター クローン病用>

1 mL × 1 オートインジェクター及び

2 mL × 1 オートインジェクター

<オンボ一皮下注 100 mg 及び 200 mg シリンジ クローン病用>

1 mL × 1 シリンジ及び

2 mL × 1 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、オンボ一皮下注 200 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、オンボ一皮下注 200 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)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

<オンボ皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボ皮下注 100 mg 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)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

<オンボ皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボ皮下注 200 mg シリンジ>

- 中等症から重症の活動期クローン病の治療(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> <オンボ皮下注>

5. 効能又は効果に関連する注意

<潰瘍性大腸炎>

5.1 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]

<クローン病>

5.2 過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法(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>

<潰瘍性大腸炎>

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。

<クローン病>

通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回(初回、4 週、8 週)点滴

静注する。

また、ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1回 900 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ること。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。効能ごとに以下の希釈方法に従って調製を行うこと。効能ごとに希釈方法及び液量が異なることに留意する。

〈潰瘍性大腸炎〉

潰瘍性大腸炎患者に投与する場合、本剤1バイアル(15 mL、300 mg)を用いる。本剤1バイアルから薬液15 mL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。

〈クローン病〉

クローン病患者に投与する場合、本剤3バイアル(合計45 mL、900 mg)を用いる。100~250 mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルからあらかじめ希釈液45 mLを抜き取る。次に、本剤3バイアルから薬液15 mLずつ、合計45 mL(900 mg)を注射針(18~21ゲージ推奨)を用いて抜き取り、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。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

〈オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 100 mg シリンジ〉

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

〈クローン病〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了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300 mgを4週間隔で皮下投与する。

〈オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 200 mg シリンジ〉

〈クローン病〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了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300 mgを4週間隔で皮下投与する。

(解説)

〈効能共通〉

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。

100 mg 製剤と200 mg 製剤の生物学的同等性は示されていない。200 mg 製剤はクローン病のみに使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を投与するために、本剤 100 mg 製剤 2 本を皮下に投与すること。

〈クローン病〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)300 mg を投与するために、1 回につき本剤 100 mg 製剤 1 本と本剤 200 mg 製剤 1 本の合計 2 本を任意の順で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〉

〈潰瘍性大腸炎〉

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) 〈潰瘍性大腸炎〉 国際共同第 II 相臨床試験(AMAC 試験、日本人/外国人)」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) 〈潰瘍性大腸炎〉 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) 〈潰瘍性大腸炎〉
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)

〈クローン病〉

本剤の用法及び用量は、中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした日本を含む国際共同第 II 相
試験(AMAG 試験)及び国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験及び AMAX 試験)の結果に基づいて設定した。
AMAG 試験の寛解導入期(第 1 期:0~12 週)において、ミリキズマブ 1000 mg、600 mg、200 mg 又はプラセ
ボを Q4W で点滴静注した結果、12 週時点で、内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較
してすべてのミリキズマブ群で有意に高いことが示された(ミリキズマブ 1000 mg 群: $p<0.001$ 、ミリキズマブ
600 mg 群: $p=0.003$ 、ミリキズマブ 200 mg 群: $p=0.079$ 、いずれも NRI を用いたロジスティック回帰分析)。内視
鏡的寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して 1000 mg 及び 600 mg の高用量のミリキズマブ
群で有意に高かった(ミリキズマブ 1000 mg 群: $p=0.009$ 、ミリキズマブ 600 mg 群: $p=0.032$ 、いずれも NRI を用
いたロジスティック回帰分析)。AMAG 試験の有効性の曝露量-反応解析により、ミリキズマブ曝露量と
AMAG 試験で用いた有効性評価項目との関係が明らかになり、900 mg の静脈内投与により最大値に近い
有効性が得られることが示唆された。ミリキズマブの導入投与を受けた被験者に、臨床的に意味のある安全
性所見は認められなかった。さらに、12 週間の寛解導入期の投与群別(ミリキズマブ 1000 mg、600 mg、
200 mg 又はプラセボを Q4W で点滴静注)に被験者を層別化し、安全性の用量反応解析を実施したところ、
要約した有害事象カテゴリのいずれについても、明らかな関連性は認められなかった。

以上より、国際共同第 III 相試験である VIVID-1 試験の導入用法・用量として、ミリキズマブ 900 mg を Q4W
で 3 回静脈内投与を選択した。(「V. 5. (3) 〈クローン病〉国際共同第 II 相臨床試験(AMAG 試験:日本人/
外国人)」の項参照)

VIVID-1 試験では、ミリキズマブ 900 mg を Q4W で 3 回点滴静注する導入用量は、12 週時点の症状、臨床
的反応、内視鏡的反応を含むすべての重要な副次評価項目で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差
が認められた(12 週時点での FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量:多重性の調整あり、 $p=0.000005$ 、
mBOCF を使用した ANCOVA、その他の項目:多重性の調整あり、 $p<0.005$ 、NRI を用いた CMH 検定)。CD
Induction プラセボ/実薬対照解析セット(VIVID-1 試験において、無作為割付され、1 回以上の治験薬投与を
受けたすべての被験者で、0~12 週の導入期の安全性を評価する解析集団)での、ミリキズマブ 900 mg
Q4W 3 回点滴静注の安全性プロファイルは許容可能なものであった。また、母集団薬物動態モデルに基づ
いて各被験者の C_{avg} を推定し、その四分位数で被験者を層別化して有害事象発現割合を要約することで安
全性の曝露量-反応解析を実施した。その結果、すべての TEAE、重篤な有害事象、注入部位反応、感染症、
日和見感染症、重篤な感染症、過敏症反応及び肝関連事象のカテゴリの有害事象の発現割合と C_{avg} との間
に明らかな関係は認められなかった。これらの知見に基づき、VIVID-1 試験の導入期に検討した 0、4 及び 8
週の 900 mg Q4W 点滴静注は適切であり、被験者背景因子に基づく用量調整の必要性はないと考えられ
た。

以上のことから導入期の用法・用量を「通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として、1 回 900 mg を 4
週間隔で 3 回(初回、4 週、8 週)点滴静注する。」と設定した。(「V. 5. (4) 1) 〈クローン病〉国際共同第 III 相

臨床試験[VIVID-1(AMAM)試験:日本人/外国人]の項参照)

さらに、AMAX 試験結果から、ミリキズマブの皮下注射剤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 900 mg を Q4W で点滴静注したときの臨床的有効性が示唆され、安全性についても既知の安全性プロファイルと同様であったため、導入期の用法・用量に「ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1 回 900 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。

<オンボー皮下注>

<潰瘍性大腸炎>

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 週時点に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) <潰瘍性大腸炎> 国際共同第 II 相臨床試験(AMAC 試験、日本人/外国人)」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学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) <潰瘍性大腸炎> 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)

<クローン病>

本剤の用法及び用量は、中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした日本を含む国際共同第 II 相試験(AMAG 試験)及び国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験)の結果に基づいて設定した。

AMAG 試験の維持期(第 2 期:12~52 週)では、寛解導入期でミリキズマブ(ミリキズマブ 1000 mg、600 mg 又は 200 mg を Q4W で点滴静注)を投与され、12 週時にレスポンドーとなった被験者^{注)}を、寛解導入期の用法・用量を継続投与する群(プラセボ皮下投与併用)と、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で皮下投与する群(プラセボ点滴静注併用)に 1:1 の割合で再無作為化し、52 週まで投与した。有効性の結果から、ミリキズマブ

300 mg を Q4W で皮下投与された被験者(母集団薬物動態モデルでのシミュレーションより、曝露量は点滴静注での約 100~120 mg に相当すると推定される)は、ミリキズマブ 1000 mg 及び 600 mg の点滴静注を継続した被験者と同程度の有効性を示した。ミリキズマブ 300 mg を Q4W で皮下投与の維持用量を受けた被験者では、臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。AMAG 試験のデータを総合的に評価したところ、300 mg を Q4W で皮下投与は許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、曝露量-反応解析の結果から期待されるほぼ最大に近い有効性をもたらすことが示された。

注)12 週時点で SES-CD スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善(中央判定)したすべての被験者

(「V. 5. (3) 〈クローン病〉 国際共同第 II 相臨床試験 (AMAG 試験: 日本人/外国人)」の項参照)

VIVID-1 試験の結果から、ミリキズマブ 300 mg の皮下投与を受けた被験者では、プラセボ投与群と比較して、52 週時に主要評価項目 (Co-primary) 及びすべての重要な副次評価項目を達成した被験者の割合が統計学的に有意に高かった(主要評価項目: 多重性の調整あり、 $p < 0.000001$ 、NRI を用いた CMH 検定、重要な副次評価項目: 多重性の調整あり、 $p < 0.000001$ 、NRI を用いた CMH 検定)。

VIVID-1 試験の 52 週までの有効性の曝露量-反応関係モデルに基づく解析では、年齢、体重、疾患重症度などの被験者背景因子は、プラセボ群又はミリキズマブ群の有効性の結果に臨床的に意味のある影響を与えなかった。これらの知見に基づき、VIVID-1 試験の維持投与期間に検討したミリキズマブ 300 mg を Q4W で皮下投与は適切であり、被験者背景因子に基づく用量調整の必要性はないと考えられた。

VIVID-1 試験の 52 週時までを対象とした CD Treatment Regimen プラセボ/実薬対照解析セット (VIVID-1 試験において、無作為割付され、1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者で、0~52 週の投与期間全体の安全性を評価する解析集団)での、ミリキズマブ 300 mg Q4W で皮下投与の安全性プロファイルは許容可能なものであった。クローン病被験者集団での維持用量 300 mg を含むミリキズマブの安全性プロファイルは、潰瘍性大腸炎被験者集団での維持用量 200 mg を含むミリキズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。さらに、母集団薬物動態モデルに基づいて VIVID-1 試験の各被験者の C_{avg} を推定し、その四分位数で被験者を層別化して有害事象発現割合を要約することで、安全性の曝露量-反応解析を実施した。その結果、すべての TEAE、重篤な有害事象、注射部位反応、感染症、日和見感染症及び重篤な感染症の発現割合と C_{avg} との間に明らかな関連性は認められなかった。過敏症反応及び肝関連事象については、皮下投与後の曝露量増加に伴う統計学的に有意な発現割合の増加は認められず、曝露量と過敏症反応及び肝関連事象の発現割合との間に関連性は確認されなかった。(「V. 5. (4) 1) 〈クローン病〉 国際共同第 III 相臨床試験 [VIVID-1 (AMAM) 試験: 日本人/外国人]」の項参照)

以上のことから、維持期における用法・用量を「ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了 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 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<オンボ一点滴静注>

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 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。

<潰瘍性大腸炎>

7.2 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。

7.3 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回目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週間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。

<クローン病>

7.4 本剤の3回目投与の4週後にミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を開始すること(皮下投与用製剤による治療の用法及び用量は、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)。本剤による治療開始から24週間までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。

7.5 ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱し、再度の本剤の3回目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週間から皮下投与用製剤の投与を再開すること。再度の本剤の3回目投与の4週後に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治療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。皮下投与用製剤による治療中の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。

(解説)

7.1 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。

7.2、7.3、7.4、7.5 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性の結果に基づき、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。

<オンボー皮下注>

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 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。

7.2 100 mg 製剤と 200 mg 製剤の生物学的同等性は示されていない。200 mg 製剤はクローン病のみに使用すること。

<潰瘍性大腸炎>

7.3 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 週後から本剤の皮下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。

7.4 ミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を投与するために、本剤 100 mg 製剤 2 本を皮下に投与すること。

<クローン病>

7.5 ミリキズマブ(遺伝子組換え)治療開始から 24 週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。

7.6 本剤の皮下投与による治療中に効果が減弱し、再度のミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の 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 週後から本剤の皮下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、本剤の皮下投与による治療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。本剤の皮下投与による治療中の 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。

7.7 ミリキズマブ(遺伝子組換え)300 mg を投与するために、1 回につき本剤 100 mg 製剤 1 本と本剤 200 mg 製剤 1 本の合計 2 本を任意の順で皮下に投与すること。

(解説)

7.1 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。

7.2 1 本あたりミリキズマブ(遺伝子組換え)100 mg を含有する 100 mg 製剤及び 1 本あたりミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を含有する 200 mg 製剤の生物学的同等性は示されておらず、200 mg 製剤が潰瘍性大腸炎患者に使用されることのないよう注意喚起するため設定した。

7.3 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。

7.4 本剤の 100 mg 製剤は、1 本あたりミリキズマブ(遺伝子組換え)100 mg を含有する製剤であり、ミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を投与するためには 100 mg 製剤を 2 本投与する必要があることから設定した。

7.5 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性の結果に基づき、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。

7.6 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。

7.7 ミリキズマブ(遺伝子組換え)300 mg を投与するためには 1 本あたりミリキズマブ(遺伝子組換え)100 mg を含有する 100 mg 製剤及び 1 本あたりミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を含有する 200 mg 製剤の各 1 本を投与する必要があることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

潰瘍性大腸炎(2023年3月承認時)

◎: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	日本人及び外国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

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
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。

クローン病(2025年3月クローン病の効能又は効果、用法及び用量追加)

◎: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				
AMBX	◎	健康被験者237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	ミリキズマブ溶液製剤300 mgをPFS又はAIで投与したときの薬物動態を評価
第II相試験				
AMAG	◎	中等症から重症の活動性クローン病患者191例 (日本人18例) (日本人/外国人)	多施設共同*1、無作為化、並行群間、プラセボ対照試験	12週時点で内視鏡的改善 (SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下) が認められた被験者の割合についてプラセボに対するミリキズマブの優越性を検討
第III相試験				
AMAM VIVID-1	◎	中等症から重症の活動性クローン病患者1152例 (日本人28例) (日本人/外国人)	多施設共同*2、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ及び実薬対照、treat-through試験	以下の有効性評価項目を指標としたプラセボに対するミリキズマブの優越性を評価 ・PROによる臨床的改善 (排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない) (12週時点) 及び内視鏡的改善 (SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下) (52週時点) ・PROによる臨床的改善 (12週時点) 及びCDAIによる臨床的寛解 (CDAI合計スコアが150未満) (52週時点)
AMAX	◎	中等症から重症の活動性クローン病患者996例 (日本人37例) (日本人/外国人)	多施設共同*3、非盲検、長期継続投与試験	先行試験 (AMAG試験及びVIVID-1試験) に参加した被験者を対象として、ミリキズマブ長期継続投与の安全性及び有効性を評価

AI=オートインジェクター、PFS=プレフィルドシリンジ

*1: 80施設 (12カ国: オーストラリア、ベルギー、チェコ共和国、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、英国、米国)

*2: 328施設 (33カ国: アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、韓国、スペイン、スイス、トルコ、ウクライナ、英国、米国)

*3: 340施設 (アジア、北米、中南米、欧州、及びその他: 33カ国)

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。

添加物変更製剤（新規製剤）（2025年3月一変申請及び剤形追加）

◎：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				
AMBV	○	健康被験者60例 (外国人)	単施設、無作為化、被験者-治験担当医師盲検、2群、並行群間、単回投与試験	ミリキズマブ溶液製剤200 mgをPFSで投与したときの既存製剤に対する新規製剤の相対的バイオアベイラビリティ(BA)を評価
AMBT	◎	健康被験者396例 (外国人)	多施設共同、無作為化、被験者盲検、2群、2製剤、並行群間、単回投与試験	ミリキズマブ溶液製剤200 mgをAIで投与したときの既存製剤に対する新規製剤の生物学的同等性(BE)を評価
AMBY	◎	健康被験者450例 (外国人)	多施設共同、無作為化、被験者盲検、2群、2製剤、並行群間、単回投与試験	ミリキズマブ溶液製剤300 mgをPFSで投与したときの既存製剤に対する新規製剤のBE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) 日本人及び外国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)¹¹⁾

目的: 国内臨床試験での適切な投与量を決定するため、日本人及び外国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、外国人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)、外国人では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)、外国人では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)¹²⁾

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) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与臨床試験 (AMBT 試験、外国人)¹³⁾

目的: クエン酸含有のミリキズマブ溶液製剤(既存製剤)又はクエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤(新規製剤)をオートインジェクターを用いて、単回皮下投与したときの既存製剤に対する新規製剤の安全性及び生物学的同等性を評価する。

試験デザイン	第I相、多施設共同、無作為化、被験者盲検、2群、2製剤、並行群間、単回投与試験
対象	18歳以上65歳以下で、BMI 18.0 kg/m ² 以上34.0 kg/m ² 以下の健康な、男性又は女性被験者396例
試験方法	投与前日に、被験者を3つの体重カテゴリ(75.0 kg未満、75.0 kg以上85.0 kg以下及び85.0 kg超)で層別し、既存製剤又は新規製剤のいずれかに1:1の比で無作為化した。さらに、各群の被験者を3つの注射部位(上腕部、大腿部又は腹部)の群のいずれかに1:1:1の比で無作為化した。 Day 1(投与日)に、既存製剤又は新規製剤をオートインジェクターを用いて、ミリキズマブ200 mg(100 mg/mL溶液1 mLを2回連続注射)を単回皮下投与した。 被験者は、投与前日に入院し、Day 1の投与4時間時点の安全性評価を終了した後に退院した。その後は薬物動態及び免疫原性の検体採取並びに安全性評価のため12週までの所定の時点に来院した。また、来院日までの安全性を電話によるモニタリングで評価した。
結果	治験薬投与後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象(TEAE)の発現割合は、既存製剤で29.6%(59/199例、113件)、新規製剤で28.9%(57/197例、111件)であり、発現割合が高かったTEAEは、注射部位反応[既存製剤16.1%(32/199例、62件)、新規製剤9.6%(19/197例、31件)]、頭痛[既存製剤4.0%(8/199例、9件)、新規製剤6.6%(13/197例、14件)]及びCOVID-19[既存製剤0.5%(1/199例、1件)、新規製剤4.6%(9/197例、9件)]であった。このうち、注射部位反応の重症度はすべて軽度で、試験終了時まで回復し、いずれも治験薬又はデバイスはいずれか又は両方との因果関係が否定できないと判断された。 デバイスとの因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、既存製剤で5.0%(10/199例、19件)、新規製剤で4.1%(8/197例、12件)であり、重症度はすべて軽度であった。デバイスとの因果関係が否定できないTEAE(31件)のうち、6件は治験薬との因果関係も否定できないと判断された。

	<p>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。</p> <p>既存製剤に対する新規製剤のAUC_(0-∞)、AUC_(0-last)及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%CIは、生物学的同等性の許容域(0.80~1.25)の範囲内であった。</p> <p>(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。)</p>
--	--

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。

4) 外国人健康成人を対象とした海外第I相単回投与臨床試験(AMBY 試験、外国人)¹⁴⁾

目的: クエン酸含有のミリキズマブ溶液製剤(既存製剤)又はクエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤(新規製剤)をプレフィルドシリンジを用いて、単回皮下投与したときの既存製剤に対する新規製剤の安全性及び生物学的同等性を評価する。

試験デザイン	第I相、多施設共同、無作為化、被験者盲検、2群、2製剤、並行群間、単回投与試験
対象	18歳以上65歳以下で、BMI 18.0 kg/m ² 以上34.0 kg/m ² 以下の健康な、男性又は女性被験者450例
試験方法	<p>投与前日に、被験者を3つの体重カテゴリー(75.0 kg未満、75.0 kg以上85.0 kg以下及び85.0 kg超)で層別し、既存製剤又は新規製剤のいずれかに1:1の比で無作為化した。さらに、各群の被験者を3つの注射部位(上腕部、大腿部又は腹部)の群のいずれかに1:1:1の比で無作為化した。</p> <p>Day 1(投与日)に、既存製剤又は新規製剤をプレフィルドシリンジを用いて、ミリキズマブ300 mg(100 mg/mL溶液1 mL及び2 mLを各1回注射)を単回皮下投与した。</p> <p>被験者は、投与前日に入院し、Day 1の投与4時間時点の安全性評価を終了した後で退院した。その後は薬物動態及び免疫原性の検体採取並びに安全性評価のため12週までの所定の時点に来院した。また、来院日までの安全性を電話によるモニタリングで評価した。</p>
結果	<p>治験薬投与後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象(TEAE)の発現割合は、既存製剤で48.7%(110/226例、238件)、新規製剤で31.3%(70/224例、132件)であり、いずれかの製剤を投与した被験者の4%以上に報告されたTEAEは、注射部位反応[既存製剤35.8%(81/226例、143件)、新規製剤13.4%(30/224例、51件)]、投薬過誤[既存製剤7.5%(17/226例、34件)、新規製剤6.3%(14/224例、28件)]及び頭痛[既存製剤4.0%(9/226例、14件)、新規製剤1.8%(4/224例、4件)]であった。このうち、注射部位反応のTEAEの大部分(98.5%)は、重症度が軽度であった。注射部位反応のTEAEは、すべて試験終了時まで回復し、いずれも治験薬又はデバイスのいずれか又は両方、あるいは試験手順との因果関係が否定できないと判断された。</p> <p>デバイスとの因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、既存製剤で9.7%(22/226例、40件)、新規製剤で4.9%(11/224例、19件)であり、すべて注射部位反応で、重症度は軽度であった。</p> <p>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。</p> <p>既存製剤に対する新規製剤のAUC_(0-∞)、AUC_(0-last)及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%CIは、生物学的同等性の許容域(0.80~1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が示された。</p> <p>(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。)</p>

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

〈潰瘍性大腸炎〉

国際共同第Ⅱ相臨床試験(AMAC試験、日本人/外国人)¹⁵⁾

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>

<p>評価項目</p>	<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。 ・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> <p>*2:以下のすべてが達成されていること。 ・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> <p>*3:以下が達成されていること。 ・内視鏡所見サブスコアが0ポイント</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>
<p>解析方法</p>	<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> <p>・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> <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>
<p>結果 (全体)</p>	<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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>

<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。

<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上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. 5. (4) 1) 有効性検証試験〈潰瘍性大腸炎〉」文末の「参考:評価指標〈潰瘍性大腸炎〉」参照。

〈クローン病〉

国際共同第II相臨床試験 (AMAG 試験、日本人/外国人)¹⁶⁾

目的: 中等症から重症の活動性クローン病患者を対象にミリキズマブの点滴静注及び皮下投与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、並行群間、プラセボ対照試験
対象	1剤以上のクローン病治療薬で効果不十分、効果減弱又は不耐であった、中等症から重症の活動性クローン病患者 191例(日本人18例)
主な選択基準	<p>スクリーニング時に18歳以上75歳以下の男性又は女性で以下のすべてに該当する患者</p> <p>疾患の選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの3か月以上前にクローン病と診断されている患者 ・ベースライン時点で活動性クローン病を有する患者 [排便回数が4回以上 (Bristol Stool Scale Categoryで6又は7と定義される泥状便及び水様便)、及び/又は腹痛スコアが2以上] ・治療薬の初回投与前14日以内に、SES-CDスコア(中央判定)が7以上の回腸結腸型クローン病又は4以上の回腸限局型クローン病を有する患者 <p>治療歴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クローン病の治療歴がある患者(以下のいずれか又は両方) <ul style="list-style-type: none"> -以下の治療が効果不十分又は不耐であった患者 アミノサリチル酸、6-メルカプトプリン^{*1}又はアザチオプリン、経口又は静脈内投与^{*1}のステロイド、もしくはステロイド依存性の既往あり -1種類以上の生物学的製剤(TNF拮抗薬、ベドリズマブ又はクローン病に対する生物学的製剤の治療薬)の投与を受けたことがある患者(当該治療が効果不十分又は不耐であった記録の有無は問わない)。なお、該当する生物学的製剤は、以下の時期まで中止することとした。 <ul style="list-style-type: none"> ・TNF拮抗薬: ベースラインの8週間以上前 ・ベドリズマブ: ベースラインの12週間以上前 ・クローン病に対する生物学的製剤の治療薬: ベースラインの8週間以上前 <p>^{*1}: クローン病に対して国内未承認</p>
主な除外基準	<p>疾患の除外基準</p> <p>スクリーニング期に以下の基準のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・狭窄症などのクローン病の合併症、もしくは手術を要する又は有効性の評価に影響を与える徴候を有する患者 ・以下の消化管に影響を及ぼす可能性のある合併症の診断を有する患者 潰瘍性大腸炎、鑑別困難例、瘻孔形成疾患、腹部膿瘍又は肛門周囲膿瘍、未切除の大腸腺腫性ポリープ、結腸粘膜異形成症、短腸症候群 等 ・スクリーニング前6か月以内に腸切除術、腸路変更術又はストーマ造設の施行歴がある、もしくはスクリーニング前3か月以内にその他の腹腔内手術歴がある患者 ・クローン病の治療として以下のいずれかの投与を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> -ベースライン前8週間以内の6-チオグアニン^{*1}、シクロスポリン^{*2}、タクロリムス^{*2}、シロリムス^{*2}、ペントキシフィリン^{*1}又はミコフェノール酸モフェチル^{*2} -スクリーニング時の大腸内視鏡検査前3週間以内のステロイド注腸剤^{*2}、IVステロイド^{*2}、ステロイド坐剤^{*2}又は局所ステロイド^{*2} -スクリーニング時の大腸内視鏡検査前3週間以内の5-アミノサリチル酸の直腸投与^{*2} -スクリーニング前2週間以内のアフェレーシス(アダカラムを用いたアフェレーシス等) ・インターロイキン-23 p19を標的とする生物学的製剤(既承認薬又は治療薬)又はウステキヌマブの投与を受けたことがある患者 ・スクリーニング前12か月以内にナタリズマブ、もしくはB細胞又はT細胞を枯渇させる薬剤の投与を受けた患者又は標的リンパ球細胞の枯渇が持続しているエビデンスを有する患者 ・ベースライン前8週以内又は半減期の5倍以内(いずれか長い方の期間)に、クローン病治療を目的とする治療薬の投与を受けた患者、もしくはベースライン前8週以内にインターフェロンの投与を受けた患者 <p>^{*1}: 国内未承認 ^{*2}: クローン病に対して国内未承認</p>
試験方法	本試験は、スクリーニング期、3つの投与期(第1期～第3期)及び追跡調査期からなる。

	<p>スクリーニング期 ベースライン来院の前28日以内に被験者の本試験参加の適格性を評価した。</p> <p><u>第1期(二重盲検)[寛解導入期:0~12週まで(最長12週間)]</u> ベースライン時に、クローン病に対する生物学的製剤による治療歴に基づき被験者を層別化し、ミリキズマブ1000 mg群、600 mg群、200 mg群又はプラセボ群に2:1:1:2の割合で無作為割付し、ミリキズマブ又はプラセボを4週ごと[Q4W(0週、4週及び8週)]に点滴静注した。</p> <p><u>第2期(二重盲検及びダブルダミー):[維持期12~52週まで(最長40週間)]</u> 12~48週まで盲検下で点滴静注及び皮下の両経路で治験薬を投与した。 ・第1期でミリキズマブ投与を受け、12週時点でSES-CDスコアがベースラインから1ポイント以上改善(中央判定)したすべての被験者を以下のいずれかの投与に1:1の割合で再無作為化した。無作為割付時には内視鏡的改善(SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下)の有無に基づき被験者を層別化した。 -ミリキズマブ1000 mg IV継続群、ミリキズマブ600 mg IV継続群又はミリキズマブ200 mg IV継続群:第1期と同じ用法用量(ミリキズマブ1000 mg、600 mg又は200 mgをQ4Wで点滴静注)の継続+プラセボをQ4Wで皮下投与 -ミリキズマブIV/300 mg SC群:プラセボをQ4Wで点滴静注+ミリキズマブ300 mgをQ4Wで皮下投与 ・第1期でミリキズマブ投与を受け、12週時点でSES-CDスコアがベースラインから1ポイントも改善しなかった被験者 -改善なし(NI)/ミリキズマブ1000 mg IV群:ミリキズマブ1000 mgをQ4Wで点滴静注+プラセボをQ4Wで皮下投与 ・第1期でプラセボ投与を受けたすべての被験者 -プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群:ミリキズマブ1000 mg Q4Wで点滴静注+プラセボQ4Wで皮下投与</p> <p><u>第3期(非盲検):52~208週まで(最長156週間)</u> 52週時点で治験担当医師の判断により臨床的ベネフィットが認められたすべての被験者は第3期に移行し、非盲検下でミリキズマブ300 mg Q4Wで皮下投与を受けた。52週時点で臨床的ベネフィットが認められなかった被験者は、治験薬投与を中止し、追跡調査期に移行した。 長期継続投与試験(AMAX試験)の組み入れ開始後、第3期の被験者には、AMAX試験への参加又は本試験の中止の選択肢を提供した。</p> <p><u>追跡調査期:212~224週まで</u> 208週で被験者への投与を終了し、その後、被験者はAMAX試験に移行又は16週間の安全性の追跡調査を実施する追跡調査期に移行した。</p>
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目:12週時点で内視鏡的改善*1が認められた被験者の割合 副次評価項目:内視鏡的改善*1が認められた被験者の割合(52週時点) 内視鏡的寛解*2が認められた被験者の割合(12、52週時点) PRO寛解*3が認められた被験者の割合(12、52週時点) PGRS*4スコアのベースラインからの平均変化量(12、52週時点) IBDQ*5スコアのベースラインからの平均変化量(12、52週時点) PGRC*6スコアの平均値(12、52週時点) SF-36*7の精神的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量(12、52週時点) SF-36*7の身体的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量(12、52週時点) FACIT-Fatigue*8のベースラインからの平均変化量(12、52週時点)</p> <p>*1:SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下 *2:SES-CDスコアが回腸結腸型で4未満又は回腸限局型で2未満、かつ1を上回るサブスコアなし *3:排便回数が2.5回以下かつ腹痛スコアが1以下 *4:Patient's Global Rating of Severity *5:Inflammatory Bowel Disease Questionnaire *6:Patient's Global Rating of Change *7:Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey *8:Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</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 有効性解析は第1期ではITT解析対象集団、第2期ではEHO(Efficacy and Health Outcomes)2集団、第3期ではEHO3集団を対象に実施した。ITT解析対象集団は第1期で無作為割付されたすべての被験者、EHO2集団は第2期に移行したすべての被験者、EHO3集団は第2期で臨床的ベネフィットが認められ、第3期でミルキズマブ投与を継続したすべての被験者とした。 ヘルスアウトカムの評価項目を含むすべての主要評価項目及び副次評価項目は、両側有意水準0.1で検定した。有効性及びヘルスアウトカムの二値変数の主要解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。モデルには投与群、地域、クローン病に対する生物学的製剤の治療歴の有無を含めた。割合の推定値及び90%CIを算出した。投与群間の比較のため、オッズ比並びにWald検定による90%CI及びp値を示した。 有効性及びヘルスアウトカムの二値変数の副次解析には、生物学的製剤の治療歴の層別因子で調整したCMH検定を用いた。必要に応じてFisherの直接確率計算を用いた。 有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の主要解析には、MMRMを用いた。モデルには投与群、地域、生物学的製剤の治療歴の有無、ベースライン値、来院、投与群と来院の交互作用及びベースライン値と来院の交互作用を固定効果として含めた。被験者内誤差をモデル化するための共分散構造は、unstructured(無構造)とした。無構造の共分散行列が収束しない場合、不均質なToeplitzの共分散構造、不均質な自己回帰共分散構造を順に用い、最初に収束した共分散構造を推定に用いた。 近似解を得る方法としてNewton-Raphson法を用いた。Kenward-Roger法を用いて分母の自由度を推定した。統計学的比較には最小二乗平均値のType IIIの平方和を用い、90%CIを示した。</p> <p>欠測値の補完 有効性及びヘルスアウトカムの二値変数の欠測値は、nonresponder imputation(NRI)法を用いて補完した。12週時までのいずれかの時点で投与中止(理由は問わず)となった被験者又は12週時点の適切な有効性評価が行われていない被験者は、12週のノンレスポonderとした。また、無作為割付されたが、ベースライン後の評価を1度も受けていない被験者もNRI法による解析ではノンレスポonderと定義した。第2期で1回以上の治験薬投与を受けた後、52週時までのいずれかの時点で投与中止(理由は問わず)となった被験者又は52週時点の適切な有効性評価が行われていない被験者は、52週時のノンレスポonderとした。</p> <p>多重性の調整 本試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析では、多重性の調整は行わなかった。</p> <p>安全性 第1期の安全性解析は安全性解析対象集団1(第1期で無作為割付され、1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)、第2期の安全性解析は安全性解析対象集団2(第2期に移行し、1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象に実施した。ミルキズマブ投与期全体(第1期~3期)の安全性解析はミルキズマブSC投与安全性解析対象集団(1回以上のミルキズマブ皮下投与を受けたすべての被験者)及び全ミルキズマブ安全性解析対象集団(1回以上のミルキズマブ投与を受けたすべての被験者)、並びに追跡調査期の安全性解析は全ミルキズマブ安全性解析対象集団を対象に実施した。 治験薬投与後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義し、TEAEの発現割合をMedDRA version 23.0又はversion 23.1を用いて集計した。</p>
結果 (全体)	<p><解析対象> 第1期: ITT解析対象集団及び安全性解析対象集団1には191例[ミルキズマブ1000 mg群64例、ミルキズマブ600 mg群32例、ミルキズマブ200 mg群31例及びプラセボ群64例]が含まれた。</p> <p>第2期: EHO2集団及び安全性解析対象集団2には176例[ミルキズマブ1000 mg IV継続群23例、ミルキズマブ600 mg IV継続群9例、ミルキズマブ200 mg IV継続群9例、ミルキズマブ IV/300 mg SC群46例、NI/ミルキズマブ1000 mg IV群30例及びプラセボ/ミルキズマブ1000 mg IV群59例]が含まれた。</p> <p>ミルキズマブ投与期全体及び追跡調査期: ミルキズマブ投与期全体のミルキズマブSC投与安全性解析対象集団には141例、全ミルキズマブ安全性解析対象集団には186例、追跡調査期の全ミルキズマブ安全性解析対象集団には186例が含まれた。</p>

<有効性>

第1期:

・主要評価項目

12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、ミリキズマブのすべての投与群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった(ミリキズマブ1000 mg群: p<0.001、ミリキズマブ600 mg群: p=0.003、ミリキズマブ200 mg群: p=0.079、いずれもロジスティック回帰分析)。

表 12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
(NRI、ITT解析対象集団)(AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg群 (N=64)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=32)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=31)	プラセボ群 (N=64)
内視鏡的改善*1 が認められた被 験者数(%)	28(43.8)	12(37.5)	8(25.8)	7(10.9)
プラセボ群との 差(90%CI)	32.8(20.8, 44.9)	26.6(11.1, 42.0)	14.9(0.4, 29.3)	-
p値	<0.001	0.003	0.079	-

*1: SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下
ロジスティック回帰分析を用いて解析

・副次評価項目

以下のすべての有効性の副次評価項目で、プラセボ群と比較してミリキズマブ600 mg群及びミリキズマブ1000 mg群で、統計学的に有意な差が認められた。

表 12週時点の副次評価項目の結果(ITT解析対象集団)(AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg群 (N=64)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=32)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=31)	プラセボ群 (N=64)
内視鏡的寛解*1(ロジスティック回帰分析、NRI)				
内視鏡的寛解 が認められた被 験者数(%)	13(20.3)	5(15.6)	2(6.5)	1(1.6)
プラセボ群との 差(90%CI)	18.8 (10.1, 27.4)	14.1 (3.2, 24.9)	4.9 (-2.8, 12.6)	-
p値	0.009	0.032	0.241	-
PRO寛解*2(ロジスティック回帰分析、NRI)				
PRO寛解が認 められた被験者 数(%)	14(21.9)	9(28.1)	4(12.9)	4(6.3)
プラセボ群との 差(90%CI)	15.6 (5.8, 25.5)	21.9 (7.9, 35.9)	6.7 (-4.4, 17.7)	-
p値	0.029	0.006	0.330	-
PGRS*3スコア(MMRM)				
ベースラインか らの変化量*4	-0.98(0.134)	-1.27(0.189)	-1.08(0.194)	-0.44(0.132)
プラセボ群との 差*5(90%CI)	-0.53 (-0.84, -0.22)	-0.83 (-1.21, -0.45)	-0.64 (-1.03, -0.25)	-
p値	0.005	<0.001	0.007	-
IBDQ*6スコア(MMRM)				
ベースラインか らの変化量*4	42.35(3.770)	46.57(5.244)	41.16(5.311)	17.11(3.725)
プラセボ群との 差*5(90%CI)	25.24 (16.67, 33.82)	29.46 (18.84, 40.08)	24.05 (13.53, 34.56)	-
p値	<0.001	<0.001	<0.001	-

	ミリキズマブ 1000 mg群 (N=64)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=32)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=31)	プラセボ群 (N=64)
PGRC ^{*7} スコア(記述統計)				
被験者数(%)	57(89.1)	27(84.4)	29(93.5)	56(87.5)
平均値 (標準偏差)	2.5(0.89)	2.6(0.97)	2.8(1.26)	3.6(1.11)
SF-36 ^{*8} の精神的側面のサマリースコア(MMRM)				
ベースラインか らの変化量 ^{*4}	6.05(1.152)	6.52(1.592)	7.47(1.602)	2.34(1.133)
プラセボ群との 差 ^{*5} (90%CI)	3.71 (1.08, 6.34)	4.18 (0.96, 7.41)	5.14 (1.95, 8.32)	-
p値	0.021	0.033	0.008	-
SF-36 ^{*8} の身体的側面のサマリースコア(MMRM)				
ベースラインか らの変化量 ^{*4}	6.70(0.787)	8.01(1.108)	4.70(1.096)	3.11(0.774)
プラセボ群との 差 ^{*5} (90%CI)	3.60 (1.81, 5.38)	4.91 (2.67, 7.14)	1.59 (-0.59, 3.77)	-
p値	0.001	<0.001	0.229	-
FACIT-Fatigue ^{*9} (MMRM)				
ベースラインか らの変化量 ^{*4}	9.62(1.223)	9.09(1.721)	10.81(1.728)	2.90(1.209)
プラセボ群との 差 ^{*5} (90%CI)	6.73 (3.94, 9.51)	6.20 (2.72, 9.67)	7.91 (4.48, 11.34)	-
p値	<0.001	0.004	<0.001	-

*1: SES-CDスコアが回腸結腸型で4未満又は回腸限局型で2未満、かつ1を上回るサブスコアなし。

*2: 排便回数が2.5回以下かつ腹痛スコアが1以下

*3: Patient's Global Rating of Severity

*4: 最小二乗平均(標準誤差)

*5: 最小二乗平均

*6: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

*7: Patient's Global Rating of Change

*8: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey

*9: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

第2期:

・副次評価項目

ミリキズマブの点滴静注を継続した被験者の52週時点での内視鏡的改善、内視鏡的寛解及びPROによる寛解の各達成割合は、12週時点と同様であった。

第2期に維持用量としてミリキズマブ300 mgを皮下投与された被験者の52週時点での内視鏡的改善、内視鏡的寛解及びPROによる寛解の各達成割合は、点滴静注を継続した被験者の達成割合と同様であった。

表 52週時点の副次評価項目の結果(EHO2集団)(AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg IV 継続群 (N=23)	ミリキズマブ 600 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ 200 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ IV/300 mg SC群 (N=46)	NI/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=30)	プラセボ/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=59)
内視鏡的改善 ^{*1} (記述統計、NRI)						
内視鏡的改善が認められた被験者数(%)	13(56.5)	7	4	27(58.7)	6(20.0)	25(42.4)
90%CI	(39.5, 73.5)	(55.0, 100)	(17.2, 71.7)	(46.8, 70.6)	(8.0, 32.0)	(31.8, 53.0)

	ミリキズマブ 1000 mg IV 継続群 (N=23)	ミリキズマブ 600 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ 200 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ IV/300 mg SC群 (N=46)	NI/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=30)	プラセボ/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=59)
内視鏡的寛解 ^{*2} (記述統計、NRI)						
内視鏡的寛解が認められた被験者数(%)	6(26.1)	2	0	15(32.6)	4(13.3)	11(18.6)
90%CI	(11.0, 41.1)	(0.0, 45.0)	(0.0, 0.0)	(21.2, 44.0)	(3.1, 23.5)	(10.3, 27.0)
PRO寛解 ^{*3} (記述統計、NRI)						
PRO寛解が認められた被験者数(%)	7(30.4)	5	7	21(45.7)	11(36.7)	24(40.7)
90%CI	(14.7, 46.2)	(28.3, 82.8)	(55.0, 100)	(33.6, 57.7)	(22.2, 51.1)	(30.2, 51.2)
PGRS ^{*4} スコアの週平均(記述統計、実測値)						
ベースライン時、平均値(標準偏差)	2.63 (0.907)	1.97 (1.187)	1.97 (1.104)	2.12 (0.993)	2.42 (1.078)	2.19 (0.994)
ベースラインからの変化量、平均値(標準偏差)	-1.41 (1.216)	-2.04 (1.275)	-2.43 (1.485)	-1.99 (1.298)	-1.72 (1.096)	-1.77 (1.278)
IBDQ ^{*5} スコア(記述統計、実測値)						
ベースライン時、平均値(標準偏差)	188.05 (26.819)	193.00 (26.022)	185.00 (29.379)	180.78 (25.367)	162.81 (37.858)	174.82 (30.226)
ベースラインからの変化量、平均値(標準偏差)	61.26 (32.976)	53.50 (48.246)	82.38 (34.334)	66.37 (39.723)	44.50 (42.435)	53.55 (31.969)
PGRC ^{*6} スコア(記述統計、実測値)						
平均値(標準偏差)	1.9(1.28)	1.6(0.74)	1.9(0.83)	1.9(0.79)	2.3(1.10)	1.9(0.98)
SF-36 ^{*7} の精神的側面のサマリースコア(記述統計、実測値)						
ベースライン時、平均値(標準偏差)	50.98 (10.278)	53.29 (10.777)	46.40 (7.338)	49.59 (8.512)	44.57 (12.201)	46.92 (11.252)
ベースラインからの変化量、平均値(標準偏差)	8.76 (11.697)	6.90 (12.769)	9.45 (10.047)	11.45 (11.416)	7.28 (9.806)	7.05 (10.594)
SF-36 ^{*7} 身体的側面のサマリースコア(記述統計、実測値)						
ベースライン時、平均値(標準偏差)	50.81 (8.413)	52.86 (5.220)	51.18 (6.443)	49.80 (6.967)	49.33 (6.531)	49.62 (7.799)
ベースラインからの変化量、平均値(標準偏差)	10.95 (9.754)	6.42 (8.227)	13.37 (5.273)	10.70 (7.877)	7.11 (8.216)	9.93 (7.182)

	ミリキズマブ 1000 mg IV 継続群 (N=23)	ミリキズマブ 600 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ 200 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ IV/300 mg SC群 (N=46)	NI/ ミリキズマ ブ1000 mg IV群(N=30)	プラセボ/ ミリキズマ ブ1000 mg IV群(N=59)
FACIT-Fatigue*8 (記述統計、実測値)						
ベースライン 時、平均値 (標準偏差)	41.32 (9.423)	40.00 (12.012)	40.00 (10.730)	39.80 (9.298)	35.31 (13.224)	38.02 (10.491)
ベースライン からの変化 量、平均値 (標準偏差)	16.21 (12.687)	10.00 (16.274)	22.88 (9.062)	15.71 (12.822)	9.77 (13.104)	12.35 (11.814)

*1: SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下

*2: SES-CDスコアが回腸結腸型で4未満又は回腸限局型で2未満、かつ1を上回るサブスコアなし。

*3: 排便回数が2.5回以下かつ腹痛スコアが1以下

*4: Patient's Global Rating of Severity

*5: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

*6: Patient's Global Rating of Change

*7: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey

*8: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

<安全性>

有害事象

第1期:

- ・TEAEの発現割合は、ミリキズマブ1000 mg群で67.2% (43/64例)、600 mg群で68.8% (22/32例)、200 mg群で58.1% (18/31例) 及びプラセボ群で70.3% (45/64例) であった。ミリキズマブを投与した被験者の5%以上に認められたTEAEは、頭痛[ミリキズマブ1000 mg群10.9% (7/64例)、600 mg群6.3% (2/32例)、200 mg群6.5% (2/31例)、プラセボ群3.1% (2/64例)]及び体重増加[ミリキズマブ1000 mg群4.7% (3/64例)、600 mg群9.4% (3/32例)、200 mg群3.2% (1/31例)、プラセボ群0% (0/64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1000 mg群で23.4% (15/64例)、600 mg群で28.1% (9/32例)、200 mg群で22.6% (7/31例) 及びプラセボ群で21.9% (14/64例) であった。そのうち2例以上に発現した事象は、ミリキズマブ1000 mg群では、気管支炎、上気道感染、体重増加及び関節痛 各2例 (3.1%)、ミリキズマブ600 mg群では、悪心及び頭痛 各2例 (6.3%)、ミリキズマブ200 mg群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 各2例 (6.5%)、プラセボ群では、悪心、気管支炎、上気道感染及び浮動性めまい 各2例 (3.1%) 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1000 mg群で2例 (3.1%)、600 mg群で3例 (9.4%)、プラセボ群7例 (10.9%) に認められ、ミリキズマブ200 mg群では認められなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群の倦怠感1例 (同用量で継続、回復) 及びミリキズマブ600 mg群の大腸狭窄1例 (同用量で継続、回復) であった。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、ミリキズマブ600 mg群の3例 (9.4%) (クローン病、大腸穿孔及びそう痒性皮疹 各1例)、200 mg群の1例 (3.2%) (輸注関連過敏反応)、プラセボ群の3例 (4.7%) (クローン病) に認められ、ミリキズマブ1000 mg群では認められなかった。

第2期:

- ・TEAEの発現割合は、ミリキズマブ1000 mg IV継続群で82.6% (19/23例)、600 mg IV継続群で55.6% (5/9例)、200 mg IV継続群で77.8% (7/9例)、ミリキズマブIV/300 mg SC群で73.9% (34/46例)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群で70.0% (21/30例)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群で76.3% (45/59例) であった。ミリキズマブを投与した被験者の5%以上に認められたTEAEは以下の通りであった。

表 ミリキズマブを投与した被験者の5%以上に認められたTEAE
(安全性解析対象集団2) (AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg IV 継続群 (N=23)	ミリキズマブ 600 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ 200 mg IV 継続群 (N=9)	ミリキズマブ IV/300 mg SC群 (N=46)	NI/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=30)	プラセボ/ ミリキズマブ 1000 mg IV 群(N=59)
上咽頭炎	8.7% (2)	0%	0%	13.0% (6)	10.0% (3)	6.8% (4)
頭痛	13.0% (3)	0%	0%	8.7% (4)	10.0% (3)	6.8% (4)
関節痛	4.3% (1)	11.1% (1)	11.1% (1)	13.0% (6)	3.3% (1)	5.1% (3)
貧血	4.3% (1)	0%	11.1% (1)	4.3% (2)	6.7% (2)	8.5% (5)
注射部位 疼痛	4.3% (1)	11.1% (1)	0%	8.7% (4)	3.3% (1)	5.1% (3)
上気道感 染	4.3% (1)	0%	11.1% (1)	6.5% (3)	6.7% (2)	5.1% (3)
腹痛	8.7% (2)	0%	11.1% (1)	6.5% (3)	0%	5.1% (3)

発現割合(例数)

・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブ1000 mg IV継続群で34.8% (8/23例)、600 mg IV継続群で11.1% (1/9例)、200 mg IV継続群で44.4% (4/9例)、ミリキズマブIV/300 mg SC群で26.1% (12/46例)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群23.3% (7/30例)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群23.7% (14/59例)であった。そのうち2例以上に発現した事象は、ミリキズマブIV/300 mg SC群では、注射部位疼痛4例(8.7%)、注射部位反応3例(6.5%)、上気道感染、腹痛及び体重増加 各2例(4.3%)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群では、注射部位疼痛3例(5.1%)、悪心、疲労、体重増加、蕁麻疹、輸注関連過敏反応、アナフィラキシー反応 各2例(3.4%)であり、ミリキズマブの継続投与群及びNI/ミリキズマブ1000 mg IV群では認められなかった。

・死亡例はなかった。

・重篤な有害事象は、ミリキズマブIV/300 mg SC群の2例(4.3%)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群の3例(10.0%)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群の9例(15.3%)に認められ、ミリキズマブの継続投与群では認められなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群のアナフィラキシー反応2例(いずれも投与中止、回復)、輸注関連過敏反応(投与中止、回復)及び腸管吻合合併症(同用量で継続、回復) 各1例、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群のクローン病1例[投与中止、回復(後遺症あり)]であった。

・治験薬の投与中止に至った有害事象は、ミリキズマブ1000 mg IV継続群の1例(4.3%) (小腸ポリープ)、ミリキズマブIV/300 mg SC群の1例(2.2%) (回腸穿孔)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群の3例(10.0%) (クローン病、体重増加及び関節痛 各1例)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群の7例(11.9%) (クローン病、アナフィラキシー反応及び輸注関連過敏反応 各2例、蕁麻疹1例)に認められ、ミリキズマブ600 mg IV継続群及び200 mg IV継続群では認められなかった。

ミリキズマブ投与期全体:

・TEAEの発現割合は、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団で87.9% (124/141例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で91.4% (170/186例)であった。発現割合の高かったTEAEは、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団で上咽頭炎18.4% (26/141例)、注射部位反応14.9% (21/141例)及び頭痛12.1% (17/141例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で上咽頭炎18.3% (34/186例)、頭痛16.7% (31/186例)及び関節痛13.4% (25/186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投与安全性解析対象集団で32.6% (46/141例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で44.6% (83/186例)であった。発現割合の高かった因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団で注射部位反応14.2% (20/141例)、注射部位疼痛6.4% (9/141例)及び注射部位紅斑3.5% (5/141例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で注射部位反応10.8% (20/186例)、注射部位疼痛7.0% (13/186例)及び体重増加4.3% (8/186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投与安全性解析対象集団の17例(12.1%)及び全ミリキズマブ

	<p>ブ安全性解析対象集団の31例(16.7%)に認められた。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SC投与安全性解析対象集団の胃腸管腺腫(投与中止、回復)、腸管吻合合併症(同用量で継続、回復)、倦怠感(同用量で継続、回復)、大腸狭窄(同用量で継続、回復)及び発熱(同用量で継続、回復)各1例、全ミリキズマブ安全性解析対象集団のアナフィラキシー反応2例(いずれも投与中止、回復)、輸注関連過敏反応(投与中止、回復)、胃腸管腺腫(投与中止、回復)、腸管吻合合併症(同用量で継続、回復)、倦怠感(同用量で継続、回復)、クローン病[投与中止、回復(後遺症あり)]、大腸狭窄(同用量で継続、回復)及び発熱(同用量で継続、回復)各1例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団の7例及び全ミリキズマブ安全性解析対象集団の21例(11.3%)に認められ、そのうちミリキズマブSC投与安全性解析対象集団の胃腸管腺腫1例及び全ミリキズマブ安全性解析対象集団の輸注関連過敏反応3例、アナフィラキシー反応2例、蕁麻疹、胃腸管腺腫、関節痛、クローン病、そう痒性皮膚疹各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。 <p>追跡調査期:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TEAEの発現割合は、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で91.4%(170/186例)であった。そのうち、発現割合の高かったTEAEは、上咽頭炎18.3%(34/186例)、頭痛16.7%(31/186例)及び関節痛13.4%(25/186例)であった。 ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で44.6%(83/186例)であった。そのうち、発現割合の高かった因果関係が否定できないTEAEは、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で注射部位反応10.8%(20/186例)、注射部位疼痛7.0%(13/186例)及び体重増加4.3%(8/186例)であった。 ・死亡例はなかった。 ・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。 <p>臨床検査値及びバイタルサイン</p> <p>試験期間中の臨床検査値、肝機能検査値及びバイタルサインに明らかな傾向又は投与群間の臨床的に意義のある差は認められなかった。ALTが基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に達した被験者は認められなかった。</p>															
<p>結果 (日本人)</p>	<p><解析対象></p> <p>第1期: ITT解析対象集団及び安全性解析対象集団1には18例[ミリキズマブ1000 mg群7例、ミリキズマブ600 mg群4例、ミリキズマブ200 mg群1例及びプラセボ群6例]が含まれた。</p> <p>第2期: EHO2集団及び安全性解析対象集団2には16例[ミリキズマブ1000 mg IV継続群1例、ミリキズマブIV/300 mg SC群7例、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群4例及びプラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群4例]が含まれた。</p> <p>ミリキズマブ投与期全体及び追跡調査期: ミリキズマブ投与期全体のミリキズマブSC投与安全性解析対象集団には16例、全ミリキズマブ安全性解析対象集団には16例、追跡調査期の全ミリキズマブ安全性解析対象集団には16例が含まれた。</p> <p><有効性></p> <p>第1期: ・主要評価項目 12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者数は下表の通りであった。</p> <p style="text-align: center;">表 12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者数 [日本人被験者(NRI、ITT解析対象集団)](AMAG試験)</p> <table border="1" data-bbox="443 1780 1423 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリキズマブ 1000 mg群 (N=7)</th> <th>ミリキズマブ 600 mg群 (N=4)</th> <th>ミリキズマブ 200 mg群 (N=1)</th> <th>プラセボ群 (N=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内視鏡的改善^{*1} が認められた被 験者数</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>90%CI</td> <td>(0.0, 36.0)</td> <td>(0.0, 60.6)</td> <td>(0.0, 0.0)</td> <td>(0.0, 0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1: SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下</p>		ミリキズマブ 1000 mg群 (N=7)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=4)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=1)	プラセボ群 (N=6)	内視鏡的改善 ^{*1} が認められた被 験者数	1	1	0	0	90%CI	(0.0, 36.0)	(0.0, 60.6)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
	ミリキズマブ 1000 mg群 (N=7)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=4)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=1)	プラセボ群 (N=6)												
内視鏡的改善 ^{*1} が認められた被 験者数	1	1	0	0												
90%CI	(0.0, 36.0)	(0.0, 60.6)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)												

・副次評価項目

12週時点での副次評価項目の結果は下表の通りであった。

表 12週時点の副次評価項目の結果
[日本人被験者 (ITT解析対象集団)] (AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg群 (N=7)	ミリキズマブ 600 mg群 (N=4)	ミリキズマブ 200 mg群 (N=1)	プラセボ群 (N=6)
内視鏡的寛解*1 (記述統計、NRI)				
内視鏡的寛解 が認められた被 験者数	1	1	0	0
90%CI	(0.0, 36.0)	(0.0, 60.6)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
PRO寛解*2 (記述統計、NRI)				
PRO 寛解 が 認 められた被験者 数	0	2	0	0
90%CI	(0.0, 0.0)	(8.9, 91.1)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)

*1: SES-CDスコアが回腸結腸型で4未満又は回腸限局型で2未満、かつ1を上回るサブスコアなし

*2: 排便回数が2.5回以下かつ腹痛スコアが1以下

第2期:

・副次評価項目

52週時点での副次評価項目の結果は下表の通りであった。

表 52週時点の副次評価項目の結果
[日本人被験者 (EHO2集団)] (AMAG試験)

	ミリキズマブ 1000 mg IV 継続群 (N=1)	ミリキズマブ IV/300 mg SC 群 (N=7)	NI/ミリキズマブ 1000 mg IV群 (N=4)	プラセボ/ミリキ ズマブ1000 mg IV群 (N=4)
内視鏡的改善*1 (記述統計、NRI)				
内視鏡的改善 が認められた被 験者数	1	5	1	2
90%CI	(100, 100)	(43.3, 99.5)	(0.0, 60.6)	(8.9, 91.1)
52週時点の内視鏡的寛解*2 (記述統計、NRI)				
内視鏡的寛解 が認められた被 験者数	0	2	0	1
90%CI	(0.0, 0.0)	(0.5, 56.7)	(0.0, 0.0)	(0.0, 60.6)
PRO寛解*3 (記述統計、NRI)				
PRO 寛解 が 認 められた被験者 数	0	4	1	1
90%CI	(0.0, 0.0)	(26.4, 87.9)	(0.0, 60.6)	(0.0, 60.6)

*1: SES-CDスコアがベースラインから50%以上低下

*2: SES-CDスコアが回腸結腸型で4未満又は回腸限局型で2未満、かつ1を上回るサブスコアなし

*3: 排便回数が2.5回以下かつ腹痛スコアが1以下

<安全性>

有害事象

第1期:

- ・TEAEは、ミリキズマブを投与した被験者(ミリキズマブ群全体)で75.0%(9/12例)、ミリキズマブ1000 mg群で71.4%(5/7例)、600 mg群で100%(4/4例)、プラセボ群で66.7%(4/6例)に認められ、ミリキズマブ200 mg群では認められなかった。ミリキズマブ群全体で2例以上に認められたTEAEは、上咽頭炎(ミリキズマブ1000 mg群2例、ミリキズマブ600 mg群及びプラセボ群 各1例)及び倦怠感(ミリキズマブ1000 mg群及びミリキズマブ600 mg群 各1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1000 mg群の28.6%(2/7例)(回腸狭

窄及び倦怠感 各1例)、600 mg群の50.0%(2/4例)(細菌性扁桃炎及び倦怠感 各1例)、プラセボ群の16.7%(1/6例)(気管支炎)であり、ミリキズマブ200 mg群では認められなかった。

- ・死亡例はなかった。
- ・重篤な有害事象は、ミリキズマブ1000 mg群に背部痛1例(同用量で継続、回復)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。
- ・プラセボ群の2例(33.3%)に、治験薬の投与中止に至った有害事象(いずれもクローン病)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。

第2期:

- ・TEAEの発現割合は、ミリキズマブ1000 mg IV継続群で100%(1/1例)、ミリキズマブIV/300 mg SC群で85.7%(6/7例)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群で50.0%(2/4例)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群で75.0%(3/4例)であった。ミリキズマブを投与した被験者で2例以上に報告されたTEAEは、上咽頭炎6例(ミリキズマブIV/300 mg SC群4例、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群1例、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群1例)、腹痛、頭痛及び高血圧 各2例(ミリキズマブIV/300 mg SC群 各1例、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群 各0例、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群 各1例)であり、ミリキズマブ1000 mg IV継続群では認められなかった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ミリキズマブIV/300 mg SC群で28.6%(2/7例)(注射部位疼痛及び頭痛 各1例)、NI/ミリキズマブ1000 mg IV群で25.0%(1/4例)(口腔カンジダ症)、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群で25.0%(1/4例)(上咽頭炎、胃腸炎、腸管吻合合併症 各1件)であり、ミリキズマブ1000 mg IV継続群では認められなかった。
- ・死亡例はなかった。
- ・重篤な有害事象は、プラセボ/ミリキズマブ1000 mg IV群に腸管吻合合併症1例(同用量で継続、回復)が認められ、因果関係が否定されなかった。
- ・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。

ミリキズマブ投与期全体

- ・TEAEの発現割合は、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団で81.3%(13/16例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で87.5%(14/16例)であった。発現割合の高かったTEAEは、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団で上咽頭炎56.3%(9/16例)、湿疹18.8%(3/16例)、痔瘻、口角口唇炎、口内炎、体重増加、浮動性めまい及び脂肪肝 各12.5%(2/16例)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で上咽頭炎62.5%(10/16例)、湿疹、倦怠感及び体重増加 各18.8%(3/16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投与安全性解析対象集団で37.5%(6/16例)(上咽頭炎、食道カンジダ症、扁桃炎、湿疹、注射部位疼痛、頭痛、脂肪肝 各1件)、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で50.0%(8/16例)(上咽頭炎及び倦怠感 2件、回腸狭窄、胃腸炎、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、扁桃炎、細菌性扁桃炎、湿疹、注射部位疼痛、腸管吻合合併症、頭痛、脂肪肝 各1件)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投与安全性解析対象集団の2例(12.5%)及び全ミリキズマブ安全性解析対象集団の2例(12.5%)に認められた。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SC投与安全性解析対象集団及び全ミリキズマブ安全性解析対象集団のいずれも腸管吻合合併症(同用量で継続、回復)1例であった。
- ・治験薬の投与中止に至った有害事象は、ミリキズマブSC投与安全性解析対象集団及び全ミリキズマブ安全性解析対象集団のいずれも1例(クローン病)に認められた。

追跡調査期:

- ・TEAEの発現割合は、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で87.5%(14/16例)であった。そのうち、発現割合の高かったTEAEは、上咽頭炎62.5%(10/16例)、湿疹、倦怠感及び体重増加 各18.8%(3/16例)であった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、全ミリキズマブ安全性解析対象集団で50.0%(8/16例)(上咽頭炎及び倦怠感 2件、回腸狭窄、胃腸炎、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、扁桃炎、細菌性扁桃炎、湿疹、注射部位疼痛、腸管吻合合併症、頭痛、脂肪肝 各1件)であった。
- ・死亡例はなかった。
- ・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。

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。

SES-CDスコアによる評価は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験〈クローン病〉」文末の「参考: 評価指標(クローン病)」参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈潰瘍性大腸炎〉

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]¹⁷⁾

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。

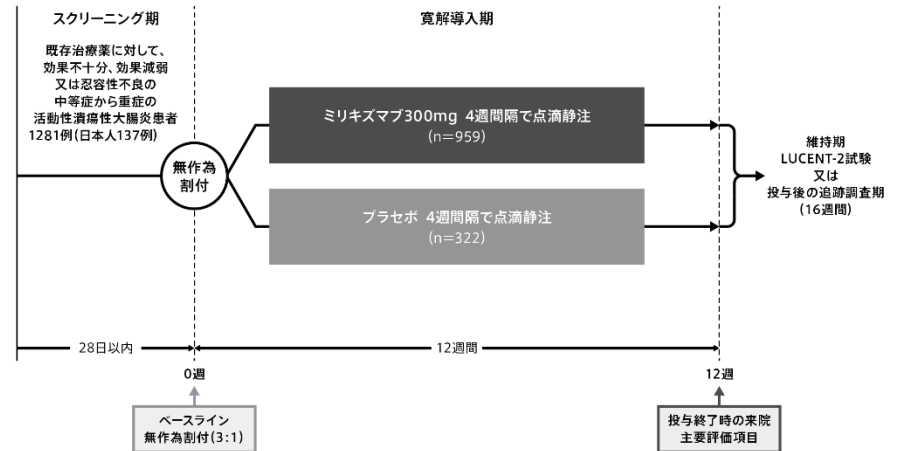
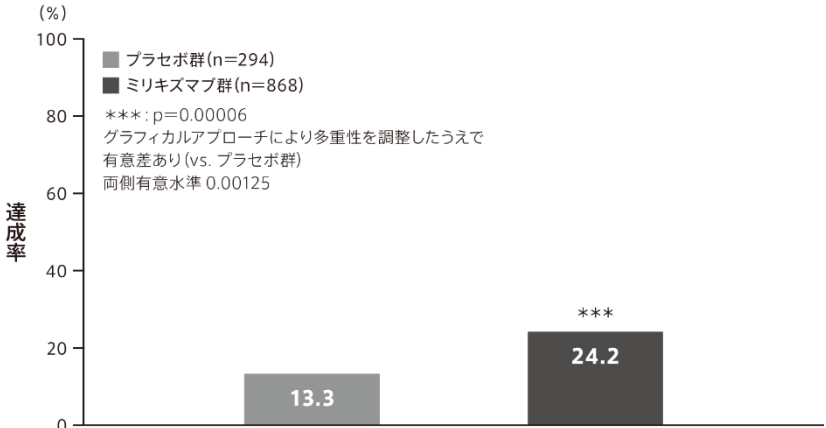
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	既存治療薬[ステロイド系薬剤、免疫調節薬、生物学的製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)又はJAK阻害薬(トファシチニブ)のうち少なくとも1剤]に対して、効果不十分、効果減弱又は忍容性不良の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 1281例(日本人137例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に18歳以上80歳以下の、男性又は女性 ・ベースラインで潰瘍性大腸炎の診断歴を3か月以上有する患者 ・潰瘍性大腸炎の内視鏡所見を有する患者 ・潰瘍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> 

図 試験デザイン(LUCENT-1試験)

<p>主要評価項目</p>	<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)
<p>副次評価項目</p>	<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>
<p>解析方法</p>	<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守ったかを問わない)。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nder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。連続変数の欠測値は、単一の時点でのデータ欠損の場合はm</p>

	<p>BOCF法、有害事象で投与を中止した場合はベースラインの値、有害事象以外の理由で投与を中止した場合は得られた最終観測データを用いて補完した。</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。投与群間の統計学的比較には、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、12週時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合において、プラセボ群に対する優越性が検証された(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 1207 1425 1397"> <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) 両側有意水準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(NRI、mITT解析対象集団)(LUCENT-1試験)

	ミキズマブ (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^c			
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) ^d	-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: 単一の時点でのデータ欠損の場合、mBOCF法を用いて補完

有害事象で投与を中止した場合、ベースラインの値を用いて補完

有害事象以外の理由で投与を中止した場合、得られた最終観測データを用いて補完

d: 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。

	<p>・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> <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="507 510 1422 701"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリキズマブ (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> <p>・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。</p> <p>・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、ミリキズマブ群で頭痛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。</p> <p>・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。</p> <p>・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、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。</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であり、ミリキズマブ群で0.5%(5例)、プラセボ群で5.9%(19例)であった。</p> <p>バイタルサイン及び臨床検査値</p> <p>・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、ミリキ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。</p> <p>・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、ミリキズマブ群で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、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、ミリキズマブ群で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。</p> <p>・ミリキ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。</p>		ミリキズマブ (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)
	ミリキズマブ (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(ミリキズマブ群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 1816 1422 1977"> <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>ミリキズマブ (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>		臨床的寛解(%)		プラセボ群との差 (99.875%CI)	ミリキズマブ (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)													
	ミリキズマブ (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)													

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。

表 重要な副次評価項目の結果概要 (NRI、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 ^b		
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) ^c	-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: 単一の時点でのデータ欠損の場合、mBOCF法を用いて補完

有害事象で投与を中止した場合、ベースラインの値を用いて補完

有害事象以外の理由で投与を中止した場合、得られた最終観測データを用いて補完

c: 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

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
--	---

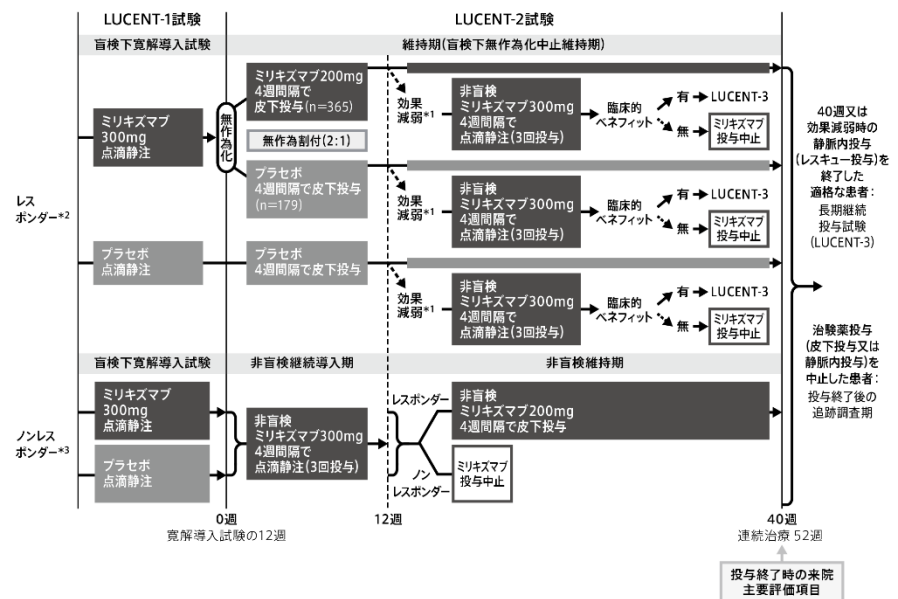
MMS、NRSスコア、Geboesスコアによる評価は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 (潰瘍性大腸炎)」文末の「参考: 評価指標 (潰瘍性大腸炎)」を参照。

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]¹⁸⁾

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</p>

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。



- *1: 12週以降及び28週以前の効果減弱。効果減弱は以下の2条件の両方を満たすものと定義した。
 - ・連続した2回の来院（7日以上間隔を空ける）で、C. difficile検査陰性が確認され、排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計が4以上かつLUCENT-2試験のベースラインから2ポイント以上増加
 - ・12週以降28週までに中央測定機関の読影により内視鏡所見サブスコアが2又は3と確認される
- *2: LUCENT-1試験で盲検下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た患者
- *3: LUCENT-1試験で盲検下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患者

図 試験デザイン (LUCENT-2試験)

主要評価項目	<p>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</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	<p><有効性></p> <p>重要な副次評価項目</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

	<p>析)</p> <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週間以上にわたり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リ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。連続変数の欠測値は、単一の時点でのデータ欠損の場合はmBOCF法、有害事象で投与を中止した場合はベースラインの値、有害事象以外の理由で投与を中止した場合は得られた最終観測データを用いて補完した。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。投与群間の統計学的比較には、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)

	<ul style="list-style-type: none"> ・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試験でミリ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> 維持期 主要評価項目 ミリキズマブ導入レスポンドーでは、ミリキズマブ群で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において、プラセボ群に対する優越性が検証された(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 1093 1417 1281"> <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) 両側有意水準0.05</p> <div data-bbox="699 1370 1168 1877"> <p>達成率 (%)</p> <p>■ プラセボ群 (n=179) ■ ミリキズマブ群 (n=365)</p> <p>***: $p < 0.001$ グラフィカルアプローチにより多重性を調整したうえで有意差あり (vs. プラセボ群)</p> </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>		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)}								

重要な副次評価項目

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、ミリキズマブ群で-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、 $p < 0.001$ 、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、ミリキズマブ群の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(ミリキズマブ導入レスポnder) (NRI、mITT解析対象集団、維持期)(LUCENT-2試験)

	ミリキズマブ (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(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)c}			
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) ^d	-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: 単一の時点でのデータ欠損の場合、mBOCF法を用いて補完

有害事象で投与を中止した場合、ベースラインの値を用いて補完

有害事象以外の理由で投与を中止した場合、得られた最終観測データを用いて補完

d: 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

非盲検継続導入期

ミリキズマブ導入ノンレスポンドーは本試験の非盲検継続導入期にミリ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(ミリキズマブ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、ミリキズマブ導入ノンレスポンドーの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ンドーでは、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ンドー)

・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ンドー)
(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。

	<p><u>バイタルサイン及び臨床検査値</u> ミリキズマブ導入レスポonder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> <p><u>非盲検継続導入期</u> 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><u>非盲検再導入期</u> 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> <u>維持期</u> <u>主要評価項目</u> 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="507 1473 1393 1630"> <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><u>重要な副次評価項目</u> 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onder) (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onder)

・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onder) (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. 5. (4) 1) 有効性検証試験(潰瘍性大腸炎)」文末の「参考:評価指標(潰瘍性大腸炎)」を参照。

「参考:評価指標(潰瘍性大腸炎)」

・Mayo スコア¹⁹⁾

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²⁰⁾

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日間の電子日記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²¹⁾

「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		

〈クローン病〉

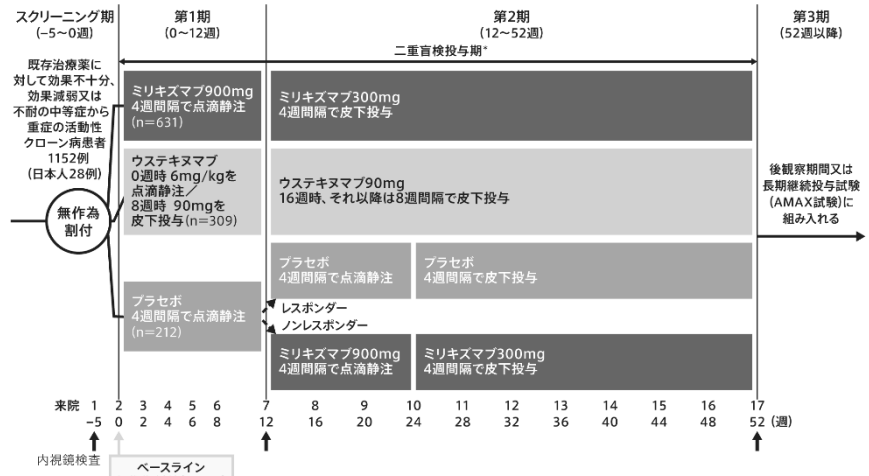
国際共同第Ⅲ相臨床試験[VIVID-1 (AMAM)試験]:日本人/外国人²²⁾

目的:中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に、ミキズマブの有効性及び安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ及び実薬対照、treat-through試験
対象	既存治療薬[ステロイド系薬剤、免疫調節薬又は生物学的製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)のうち少なくとも1剤]に対して、効果不十分、効果減弱又は不耐の中等症から重症の活動性クローン病患者 1152例(日本人28例)
主な選択基準	スクリーニング時に18歳以上80歳以下の男性又は女性で以下に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・組入れの3ヵ月以上前にクローン病又は瘻孔形成型クローン病と診断され、臨床的、内視鏡的及び組織学的基準により診断が確定している患者 ・ベースライン時点で、1日の平均排便回数(重みづけなし)が4回以上(Bristol Stool Scale Categoryで6又は7と定義される軟便及び水様便)及び/又は1日の平均腹痛スコア(重みづけなし)が2以上と定義される、中等症から重症の活動性クローン病を有する患者 ・無作為化前21日以内に、SES-CDスコア(中央判定)が7以上の回腸結腸型クローン病又は4以上の回腸限局型クローン病を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> -SES-CDスコアが3以上7未満(回腸限局型クローン病を有する患者ではSES-CDスコア4未満)で、回腸もしくは結腸又はその両方に一つ以上の大きな潰瘍があるため「潰瘍のサイズ」の項目でスコアが2以上、「潰瘍の面積」の項目でスコアが1以上になる患者の組入れは、総組入れ被験者数の約10%に制限した。これらの被験者はPrimary Analysis Set(PAS)^{*1}から除外した。 ・以下の1種類以上の治療薬で治療不良(効果不十分、効果減弱又は不耐)であった患者 <ul style="list-style-type: none"> -ステロイド -免疫調節薬(アザチオプリン、6-メルカプトプリン^{*2}、メトトレキサート^{*2}及びチオプリン製剤

	<p>とアロプリノール^{*2}併用) -クローン病の治療薬として承認された生物学的製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)</p> <p>*1: 無作為割付され、1回以上の治験薬投与を受けた被験者で、ベースライン時のSES-CDスコアが7以上(回腸限局型クローン病を有する被験者では4以上)の被験者。 *2: クローン病に対して国内未承認</p>
主な除外基準	<p>スクリーニング期に以下の基準に該当する被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎又は分類不能の炎症性腸疾患(従来¹のindeterminate colitis)の診断を有する患者 ・膿瘍の合併症を有する患者 ・ベースライン前6ヵ月以内に腸切除の施行歴又はベースライン前3ヵ月以内に腹腔内手術歴がある患者 ・症候性の狭窄症、短腸症候群などのクローン病の合併症を有する患者又は有効性の評価に影響を与える徴候を有する患者 ・治験での使用も含め、適応症を問わず抗IL-23p19抗体製剤(リサンキズマブ、グセルクマブなど)の投与を受けたことがある患者 ・一次無効もしくは二次無効又は不耐により抗IL-12/23p40抗体製剤(ウステキヌマブなど)を中止したことがある又は寛解導入用量を上回る点滴静注及び皮下投与を受けたことがある患者 ・消化管の癌の既往を有する又は合併している患者 ・感染症(結核、B型肝炎、C型肝炎、クロストリジウム・ディフィシル及び日和見感染の腸管外感染など)の合併症を有している患者
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期、2つの投与期[第1期(導入期:0~12週)及び第2期(維持期:12~52週)]及び第3期[追跡調査期又は長期継続投与試験(AMAX試験)へ移行]からなり、第1期では3つの投与群、第2期では4つの投与群で検討を行った。 各治験薬の異なる用法(投与方法及び投与頻度)をマスクするために、ダブルダミー法を用いて治験薬の投与を行い、試験中の盲検性を維持した。</p> <p>スクリーニング期 ベースライン来院の前35日以内に被験者の本試験参加の適格性を評価した。</p> <p>第1期(導入期):0~12週 ベースライン時に、被験者をミリキズマブ群、ウステキヌマブ群又はプラセボ群に6:3:2の割合で無作為割付した。 ・ミリキズマブ群:0、4及び8週にミリキズマブ900 mgをQ4Wで点滴静注した。 ・ウステキヌマブ群:0週にウステキヌマブ6 mg/kg^{*1}を点滴静注及び8週にウステキヌマブ90 mg^{*1}を皮下投与した。 ・プラセボ群:プラセボを点滴静注及び皮下投与した。</p> <p>第2期(維持期:12~52週) ・ミリキズマブ群:ミリキズマブ300 mgをQ4Wで皮下投与した。 ・ウステキヌマブ群:ウステキヌマブ90 mg^{*1}を8週ごと(Q8W)に皮下投与した。 ・プラセボ群 -第1期の12週時点のレスポンス^{*2}: 12~20週の間はプラセボの点滴静注及び皮下投与を継続し、24~52週はプラセボを皮下投与した。 -第1期の12週時点のノンレスポンス^{*3}: ミリキズマブ900 mgをQ4Wで3回点滴静注し、その後はミリキズマブ300 mgをQ4Wで皮下投与した。</p> <p>*1: 国内における承認外用法・用量である。承認された用法・用量は電子添文を参照。 *2: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない *3: 排便回数、腹痛スコアのいずれもベースラインから30%以上の減少が認められない又はいずれかがベースラインから悪化している</p> <p>第3期(52週以降) 本試験の52週までの期間を完了した被験者は、AMAX試験への組入れを可能とした。</p>

AMAX試験の組入れ基準を満たさない又はAMAX試験への参加を選択しない被験者は、VIVID-1試験の2回の追跡調査(最終来院後4週時点及び最終来院後12~16週の時点)を実施した。



*: 8~20週まで、すべての被験者に割り付けられた治療及び対応するプラセボの点滴静注及び皮下投与の両方を実施した。

図 試験デザイン (VIVID-1試験)

主要評価項目 (co-primary)

- ・12週時点でPROによる臨床的改善^{*1}及び52週時点で内視鏡的改善^{*2}が認められた被験者の割合
- ・12週時点でPROによる臨床的改善^{*1}及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解^{*3}が認められた被験者の割合

*1: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない
 *2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下
 *3: CDAI合計スコアが150未満

副次評価項目

- <有効性>
 重要な副次評価項目 (プラセボ群との比較)
- ・52週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
 - ・52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合
 - ・12週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
 - ・12週時点でSES-CDによる内視鏡的寛解^{*1}が認められた被験者の割合
 - ・12週時点でPROによる臨床的改善が認められた被験者の割合
 - ・12週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合
 - ・12週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量
 - ・12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点でPROによる臨床的寛解^{*2}が認められた被験者の割合
 - ・12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点でSES-CDによる内視鏡的寛解^{*1}が認められた被験者の割合
 - ・12週時点でPROによる臨床的改善及び40~52週までステロイドフリーかつ52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合
- *1: SES-CD合計スコアが4以下及びベースラインから2ポイント以上低下し、1を超えるサブスコアがない
 *2: 排便回数 (Bristol Stool Scale Category の6又は7) が3回以下でベースラインから悪化していない及び腹痛スコアが1以下でベースラインから悪化していない
- 重要な副次評価項目 (ウステキヌマブ群との比較)
- ・52週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合 (優越性)
 - ・52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合 (非劣性)

	<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> 有効性解析はPAS[無作為割付され、1回以上の治験薬投与を受けた被験者で、ベースライン時のSES-CDスコアが7以上(回腸限局型クローン病を有する被験者では4以上)の被験者]を対象として実施した。 主要評価項目のミリキズマブ群とプラセボ群の比較には、層別因子で調整したCMH検定を用いた。層別因子は生物学的製剤の治療不良歴の有無(あり/なし)、ベースラインのSES-CD合計スコア(12未満、12以上)、指示変数[ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上(はい/不明又はいいえ)]とした。割合の推定値、割合の差及び割合の差の95%又は99.5%CIをMantel-Haenszel推定量により算出した。投与群間の比較のため、CMH検定によるp値を示した。 有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の解析には、制限付き最尤法に基づく繰り返し測定値に関するMMRMを用いた。モデルには投与群、生物学的製剤の治療不良歴の有無(あり/なし)、ベースラインのSES-CD合計スコア(12未満、12以上)、指示変数[ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上(はい/不明又はいいえ)]、Visit、投与群-Visitの交互作用を分類変数の固定効果として含めた。 被験者内誤差をモデル化するための共分散構造は、unstructured(無構造)とした。無構造の共分散行列が収束しない場合、不均質なToeplitzの共分散構造、不均質な自己回帰共分散構造の順に適用し、最初に収束した共分散構造を推定に用いた。近似解を得る方法としてNewton-Raphson法を用いた。Kenward-Roger法を用いて分母の自由度を推定した。統計学的比較には最小二乗平均値のType IIIの平方和を用い、95%CIを示した。 二値変数の有効性評価項目では、ミリキズマブ群とプラセボ群の群間比較及びミリキズマブ群とウステキヌマブ群の群間比較に、NRI法を適用した上で、層別因子[生物学的製剤の治療不良歴の有無(あり、なし)、ベースラインのSES-CDスコア(12未満、12以上)、指示変数[ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上(はい、不明又はいいえ)]]で調整したCMH検定を用いた。 ウステキヌマブに対するミリキズマブの非劣性を評価するため、ミリキズマブ及びウステキヌマブで52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合について、グラフィカルアプローチの結果に応じて用いる有意水準に基づき共通リスク差(群間差)の推定値の両側95%CI又は95.5%CIの下限値を非劣性マージンと比較した。重要な副次評価項目である52週時点でのCDAIによる臨床的寛解では、非劣性マージンを10%とした。 連続量の時系列の有効性変数の解析では、因子[治験薬、生物学的製剤の治療不良歴の有無(あり、なし)ベースラインのSES-CDスコア(12未満、12以上)、指示変数[ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上(はい、不明又はいいえ)、ベースラインのスコア]]をモデルに含めたANCOVAを用いて投与群間で比較した。</p> <p>欠測値の補完 有効性及びヘルスアウトカムの二値変数の欠測値は、NRI法を用いて補完した。いずれかの時点で投与中止(理由は問わず)となった被験者又は適切な有効性評価が行われていない被験者は、ノンレスポnderとした。また、無作為割付されたが、ベースライン後の評価を1度も受けていない被験者もNRI法による解析ではノンレスポnderと定義した。 有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の解析は、missing at randomの仮定に基づく測定データに対するMMRMを用いて実施した。本解析では、データの欠測及び反復測定値間の相関を考慮した。</p> <p>多重性の調整 主要評価項目又は重要な副次評価項目に関して、全体での第1種の過誤の確率を両側有意水準0.05に制御するため、事前に定めたグラフィカルアプローチを実施した。 主要評価項目及び重要な副次評価項目の仮説を含む2つのグループを対象とした。グループ1には、ミリキズマブとプラセボの比較を行う2つの主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を含め、グループ2にはミリキズマブとウステキヌマブの比較を行うすべての重要な副次評価項目を含めた。各グループ内で、第1種の過誤の確率を制御するため、グラフィカルアプローチを実施した。グループ1では第1種の過誤の確率を0.005とした。事前に規定したグラフィカルアプローチにより、グループ1のすべての比較が達成された場合、グループ2の検定に進み、グループ2の検定においては、第1種の過誤の確率を0.05とした。事前に規定したグラフィカルアプローチに従ってグループ1において1つ以上の仮説が棄却されなかった場合、グループ2の検定に進み、第1種の過誤の確率を0.045とした。グラフィカルアプロ</p>

	<p>予は閉検定手順であるため、すべての評価項目で第1種の過誤の確率を厳密に制御した。日本人集団の解析は、記述統計量の集計のみとした。</p> <p><安全性> 安全性データの解析は、安全性解析対象集団(無作為割付され、1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象として実施した。治験薬投与後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。TEAEの発現割合をMedDRA version 26.0を用いて集計した。</p>												
<p>結果 (全体)</p>	<p><解析対象> PASには1065例(ミリキズマブ群579例、プラセボ群199例及びウステキヌマブ群287例)が含まれた。安全性解析対象集団には、1150例(ミリキズマブ群630例、プラセボ群211例及びウステキヌマブ群309例)が含まれた。</p> <p><有効性> ・主要評価項目 (co-primary) ミリキズマブ群では、主要評価項目 (co-primary) である12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合並びに12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合において、いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された(いずれも多重性の調整あり、$p < 0.000001$、CMH検定)。</p> <p style="text-align: center;">表 主要評価項目 (co-primary) の達成が認められた被験者の割合 (NRI, PAS) (VIVID-1試験)</p> <table border="1" data-bbox="504 909 1422 1279"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリキズマブ群^a (N=579)</th> <th>プラセボ群 (N=199)</th> <th>プラセボ群との 差 (95%CI)^b p値^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12週時点でPROによる臨床的改善*¹及び52週時点で内視鏡的改善*²が認められた被験者数 (%)</td> <td>220 (38.0)</td> <td>18 (9.0)</td> <td>28.7 (23.0, 34.4)^d < 0.000001</td> </tr> <tr> <td>12週時点でPROによる臨床的改善*¹及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解*³が認められた被験者数 (%)</td> <td>263 (45.4)</td> <td>39 (19.6)</td> <td>25.8 (18.8, 32.7)^e < 0.000001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミリキズマブ投与に移行した被験者は含まない。 b: Mantel-Haenszel推定量によるCI c: 多重性の調整あり、CMH検定、両側有意水準0.005 d: 99.5%CIは(20.6, 36.8) e: 99.5%CIは(15.9, 35.6) *1: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない *2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下 *3: CDAI合計スコアが150未満</p> <p>・重要な副次評価項目(プラセボ群との比較) ミリキズマブ群では、すべての重要な副次評価項目で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた(12週時点でのFACIT-Fatigueのベースラインからの変化量: 多重性の調整あり、$p = 0.000005$、mBOCFを使用したANCOVA、その他の項目: 多重性の調整あり、$p < 0.005$、CMH検定)。</p>		ミリキズマブ群 ^a (N=579)	プラセボ群 (N=199)	プラセボ群との 差 (95%CI) ^b p値 ^c	12週時点でPROによる臨床的改善* ¹ 及び52週時点で内視鏡的改善* ² が認められた被験者数 (%)	220 (38.0)	18 (9.0)	28.7 (23.0, 34.4) ^d < 0.000001	12週時点でPROによる臨床的改善* ¹ 及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解* ³ が認められた被験者数 (%)	263 (45.4)	39 (19.6)	25.8 (18.8, 32.7) ^e < 0.000001
	ミリキズマブ群 ^a (N=579)	プラセボ群 (N=199)	プラセボ群との 差 (95%CI) ^b p値 ^c										
12週時点でPROによる臨床的改善* ¹ 及び52週時点で内視鏡的改善* ² が認められた被験者数 (%)	220 (38.0)	18 (9.0)	28.7 (23.0, 34.4) ^d < 0.000001										
12週時点でPROによる臨床的改善* ¹ 及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解* ³ が認められた被験者数 (%)	263 (45.4)	39 (19.6)	25.8 (18.8, 32.7) ^e < 0.000001										

表 重要な副次評価項目のミリキズマブ群とプラセボ群の比較 (NRI, PAS) (VIVID-1試験)			
	ミリキズマブ群 (N=579)	プラセボ群 (N=199)	p値 ^a
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	409 (70.6)	103 (51.8)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	18.9 (7.5, 30.3)		0.000001
12週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*2} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	218 (37.7)	50 (25.1)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	12.4 (2.2, 22.7)		0.001431
12週時点で内視鏡的改善 ^{*3} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	188 (32.5)	25 (12.6)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	19.7 (11.1, 28.2)		<0.000001
12週時点でSES-CDIによる内視鏡的寛解 ^{*4} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	63 (10.9)	8 (4.0)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	6.8 (1.6, 12.1)		0.003414
12週時点でのFACIT-Fatigue ^{*5} のベースラインからの変化量 ^b			
最小二乗平均値 (標準誤差)	5.86 (0.358)	2.64 (0.606)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	3.22 (1.24, 5.19)		0.000005
52週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*2} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	313 (54.1) ^c	39 (19.6)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	34.6 (24.7, 44.4)		<0.000001
52週時点で内視鏡的改善 ^{*3} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	280 (48.4) ^c	18 (9.0)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	39.1 (31.0, 47.2)		<0.000001
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点でPROによる臨床的寛解 ^{*6} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	263 (45.4) ^c	39 (19.6)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	25.7 (15.9, 35.6)		<0.000001
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び40～52週までステロイドフリーかつ52週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*2} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	253 (43.7) ^c	37 (18.6)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	25.0 (15.2, 34.7)		<0.000001
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点でSES-CDIによる内視鏡的寛解 ^{*4} が認められた被験者の割合			
被験者数 (%)	92 (15.9) ^c	4 (2.0)	
プラセボ群との差 (99.5%CI)	13.8 (8.7, 18.9)		<0.000001

a: 両側有意水準0.005
b: mBOCFを使用したANCOVA
c: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミリキズマブ投与に移行した被験者は含まない。ミリキズマブ投与に移行した被験者はプラセボ群のノンレスポンドーとした。

*1: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない。
*2: CDAI合計スコアが150未満
*3: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下
*4: SES-CD合計スコアが4以下及びベースラインから2ポイント以上低下し、1を超えるサブスコアがない。
*5: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
*6: 排便回数スコア (Bristol Stool Scale Category の6又は7) が3以下でベースラインから悪化していない及び腹痛スコアが1以下でベースラインから悪化していない。

・重要な副次評価項目 (ウステキマブ群との比較)
52週時点でのCDAIによる臨床的寛解を指標とした評価では、ウステキマブに対するミリキズマブの非劣性が示された [ミリキズマブ群とウステキマブ群との差 (95%CI) : 5.7 (-1.4, 12.8)、多重性の調整あり、p<0.0001、非劣性検定]。52週時点の内視鏡的改善を指標とした評価では、ウステキマブに対するミリキズマブの優越性は示されなかった。

表 重要な副次評価項目のミリキズマブ群とウステキヌマブ群の比較
(NRI, PAS) (VIVID-1試験)

	ミリキズマブ群 ^a (N=579)	ウステキヌマブ群 (N=287)	p値
52週時点でCDAIによる臨床的寛解* ¹ が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	313(54.1)	139(48.4)	
ウステキヌマブ群との差(95%CI)	5.7(-1.4, 12.8)		<0.0001 ^b
52週時点で内視鏡的改善* ² が認められた被験者の割合			
被験者数(%)	280(48.4)	133(46.3)	
ウステキヌマブ群との差(95%CI)	2.3(-4.7, 9.3)		0.513623 ^c

a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポonderで、ミリキズマブ投与に移行した被験者は含まない。

b: 非劣性マージンを10%とした、非劣性検定のp値。標準的な有意水準との比較を目的として片側p値を2倍した。

c: CMH検定、両側有意水準0.05

*1: CDAI合計スコアが150未満

*2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

<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。

表 有害事象の発現割合(安全性解析対象集団)(VIVID-1試験)

	導入期			投与期全体 ^a		
	ミリキズマブ群 (N=630)	プラセボ群 (N=211)	ウステキヌマブ群 (N=309)	ミリキズマブ群 (N=630)	プラセボ群 (N=211)	ウステキヌマブ群 (N=309)
TEAE	326(51.7)	119(56.4)	134(43.4)	495(78.6)	154(73.0)	239(77.3)
死亡	0	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)
重篤な有害事象	37(5.9)	19(9.0)	11(3.6)	65(10.3)	36(17.1)	33(10.7)
投与中止に至った有害事象	15(2.4)	10(4.7)	1(0.3)	32(5.1)	20(9.5)	8(2.6)

例数(%)

a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポonderで、ミリキズマブ投与に移行した被験者の12週以降のデータは投与期全体のいずれの群にも含まない。

第1期(導入期)

・発現割合が高かったTEAEは、COVID-19[ミリキズマブ群6.0%(38例)、プラセボ群4.7%(10例)、ウステキヌマブ群3.2%(10例)]、貧血[ミリキズマブ群3.5%(22例)、プラセボ群3.8%(8例)、ウステキヌマブ群2.3%(7例)]及びクローン病[ミリキズマブ群2.2%(14例)、プラセボ群8.1%(17例)、ウステキヌマブ群1.3%(4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17.6%(111例)、プラセボ群で10.4%(22例)、ウステキヌマブ群で10.0%(31例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群ではリンパ球数減少8例(1.3%)、頭痛7例(1.1%)、体重増加、白血球減少症及び疲労 各6例(1.0%)、プラセボ群ではクローン病3例(1.4%)、血中アルカリホスファターゼ増加、発熱及び頭痛 各2例(0.9%)、ウステキヌマブ群では悪心、リンパ球数減少、体重増加、血小板増加症、脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥及び過敏症 各2例(0.6%)であった。

・死亡はプラセボ群の1例(心停止及び肺塞栓症)に認められたが、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。

・2例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は、ミリキズマブ群でクローン病9例(1.4%)、腸閉塞3例(0.5%)、小腸閉塞、腹痛、下痢及び腹部膿瘍 各2例(0.3%)、プラセボ群でクローン病8例(3.8%)、ウステキヌマブ群でクローン病3例(1.0%)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7例(1.1%)[クローン病(処置無しで継続、回復)、腸閉塞(同用量で継続、回復)、上腹部痛(同用量で継続、回復)、小腸炎(同用量で継続、回復)、大腸穿孔[投与中止、回復(後遺症あり)]、蜂巣炎(同用量で継続、回復)及び腫脹(同用量で継続、回復) 各1例(0.2%)]、プラセボ群で3例(1.4%)

	<p>[腸閉塞(休薬、回復)、痔瘻(処置無しで継続、未回復)及び輸注関連過敏反応(休薬、回復) 各1例(0.5%)]に認められ、ウステキヌマブ群では認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発現割合が最も高かった治験薬投与中止に至った有害事象は、ミリキズマブ群では輸注関連過敏反応が3例(0.5%)、プラセボ群ではクローン病が9例(4.3%)、ウステキヌマブ群では肛門直腸障害1例(0.3%)であり、そのうち、ミリキズマブ群の輸注関連過敏反応3例及びプラセボ群のクローン病1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。 <p>投与期全体</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発現割合が高かったTEAEは、ミリキズマブ群ではCOVID-19 16.5%(104例)、貧血6.7%(42例)、関節痛及び頭痛各6.5%(41例)、プラセボ群ではクローン病 15.6%(33例)、COVID-19 13.7%(29例)及び貧血6.6%(14例)、ウステキヌマブ群ではCOVID-19 15.2%(47例)、上気道感染7.1%(22例)、上咽頭炎及びクローン病 各6.1%(19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32.5%(205例)、プラセボ群で20.4%(43例)、ウステキヌマブ群で24.3%(75例)であった。主な因果関係が否定できないTEAEは、ミリキズマブ群では、注射部位反応24例(3.8%)、注射部位疼痛19例(3.0%)、注射部位紅斑、リンパ球数減少及び体重増加 各12例(1.9%)、プラセボ群では、クローン病及び注射部位疼痛 各7例(3.3%)、発熱及び疲労 各4例(1.9%)、ウステキヌマブ群では、注射部位疼痛10例(3.2%)、上気道感染5例(1.6%)及び注射部位反応4例(1.3%)に認められた。 ・死亡は、第1期に認められたプラセボ群の1例(心停止及び肺塞栓症)及び第2期に認められたウステキヌマブ群の1例(敗血症)の計2例に認められたが、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。 ・主な重篤な有害事象は、ミリキズマブ群では、クローン病12例(1.9%)、小腸閉塞4例(0.6%)及び腸閉塞3例(0.5%)、プラセボ群ではクローン病11例(5.2%)、痔瘻4例(1.9%)及び胆管結石2例(0.9%)、ウステキヌマブ群ではクローン病9例(2.9%)、亜イレウス、COVID-19及び肛門膿瘍 各2例(0.6%)に認められた。 ・2例以上の被験者で認められた因果関係が否定できない重篤な有害事象は、いずれの群でもクローン病であり、ミリキズマブ群で2例(0.3%)[(処置無しで継続、回復)、(投与中止、回復中)]、プラセボ群で2例(0.9%)[(投与中止、回復中)、(投与中止、未回復)]、ウステキヌマブ群で3例(1.0%)[(同用量で継続、回復2件及び同用量で継続、未回復1件)、(処置無しで継続、未回復)、(投与中止、回復)]に認められた。 ・発現割合が最も高かった治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれの群でもクローン病[ミリキズマブ群5例(0.8%)、プラセボ群12例(5.7%)及びウステキヌマブ群3例(1.0%)]であり、そのうち、ミリキズマブ群の1例、プラセボ群の3例及びウステキヌマブ群の1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。 									
<p>結果 (日本人)</p>	<p><解析対象> PASには26例(ミリキズマブ群10例、プラセボ群4例及びウステキヌマブ群12例)が含まれ、安全性解析対象集団には、28例(ミリキズマブ群11例、プラセボ群4例及びウステキヌマブ群13例)が含まれた。</p> <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 (co-primary) <p>12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合並びに12週時点でPROによる臨床的改善及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合は以下の通りであった。</p> <p style="text-align: center;">表 主要評価項目 (co-primary) の達成が認められた被験者の割合 (NRI、日本人被験者: PAS) (VIVID-1試験)</p> <table border="1" data-bbox="504 1720 1417 2002"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリキズマブ群^a (N=10)</th> <th>プラセボ群 (N=4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12週時点でPROによる臨床的改善^{*1}及び52週時点で内視鏡的改善^{*2}が認められた被験者数(%)</td> <td style="text-align: center;">4 (40.0)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>12週時点でPROによる臨床的改善^{*1}及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解^{*3}が認められた被験者数(%)</td> <td style="text-align: center;">7 (70.0)</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミリキズマブ投与に移行した被験者</p>		ミリキズマブ群 ^a (N=10)	プラセボ群 (N=4)	12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点で内視鏡的改善 ^{*2} が認められた被験者数(%)	4 (40.0)	0	12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*3} が認められた被験者数(%)	7 (70.0)	1
	ミリキズマブ群 ^a (N=10)	プラセボ群 (N=4)								
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点で内視鏡的改善 ^{*2} が認められた被験者数(%)	4 (40.0)	0								
12週時点でPROによる臨床的改善 ^{*1} 及び52週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*3} が認められた被験者数(%)	7 (70.0)	1								

は含まない。

*1: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない。

*2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

*3: CDAI合計スコアが150未満

・副次評価項目(プラセボ群との比較)

重要な副次評価項目の結果は以下の通りであった。

表 重要な副次評価項目のミキズマブ群とプラセボ群の比較
(NRI、日本人被験者: PAS) (VIVID-1試験)

	ミキズマブ群 (N=10)	プラセボ群 (N=4)
12週時点でPROによる臨床的改善*1が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	9(90.0)	2
12週時点でCDAIによる臨床的寛解*2が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	5(50.0)	1
12週時点で内視鏡的改善*3が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	2(20.0)	0
12週時点でSES-CDによる内視鏡的寛解*4が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	1(10.0)	0
12週時点でのFACIT-Fatigue*5のベースラインからの変化量 ^a		
最小二乗平均値(標準誤差)	2.94(3.475)	-4.80(3.767)
52週時点でCDAIによる臨床的寛解*2が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	8(80.0) ^b	1
52週時点で内視鏡的改善*3が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	5(50.0) ^b	0
12週時点でPROによる臨床的改善*1及び52週時点でPROによる臨床的寛解*6が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	9(90.0) ^b	1
12週時点でPROによる臨床的改善*1及び40~52週までステロイドフリーかつ52週時点でCDAIによる臨床的寛解*2が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	7(70.0) ^b	1
12週時点でPROによる臨床的改善*1及び52週時点でSES-CDによる内視鏡的寛解*4が認められた被験者の割合		
被験者数(%)	1(10.0) ^b	0

a: mBOCFを使用したANCOVA

b: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミキズマブ投与に移行した被験者は含まない。ミキズマブ投与に移行した被験者はプラセボ群のノンレスポンドーとした。

*1: 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない。

*2: CDAI合計スコアが150未満

*3: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

*4: SES-CD合計スコアが4以下及びベースラインから2ポイント以上低下し、1を超えるサブスコアがない。

*5: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

*6: 排便回数スコア(Bristol Stool Scale Category の6又は7)が3以下でベースラインから悪化していない及び腹痛スコアが1以下でベースラインから悪化していない。

・副次評価項目(ウステキヌマブ群との比較)
重要な副次評価項目の結果は以下の通りであった。

表 重要な副次評価項目のミリキズマブ群とウステキヌマブ群の比較
(NRI、日本人被験者: PAS) (VIVID-1試験)

	ミリキズマブ群 ^a (N=10)	ウステキヌマブ群 (N=12)
52週時点でCDAIによる臨床的寛解 ^{*1} が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	8 (80.0)	5 (41.7)
52週時点で内視鏡的改善 ^{*2} が認められた被験者の割合		
被験者数 (%)	5 (50.0)	8 (66.7)

a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミリキズマブ投与に移行した被験者は含まない。

*1: CDAI合計スコアが150未満

*2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

<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。

表 有害事象の発現割合
(日本人被験者: 安全性解析対象集団) (VIVID-1試験)

	導入期			投与期全体 ^a		
	ミリキズマブ群 (N=11)	プラセボ群 (N=4)	ウステキヌマブ群 (N=13)	ミリキズマブ群 (N=11)	プラセボ群 (N=4)	ウステキヌマブ群 (N=13)
TEAE	6 (54.5)	2 (50.0)	8 (61.5)	9 (81.8)	4 (100.0)	13 (100.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (25.0)	2 (15.4)	1 (9.1)	1 (25.0)	4 (30.8)
投与中止に至った有害事象	0	1 (25.0)	1 (7.7)	0	1 (25.0)	2 (15.4)

例数 (%)

a: プラセボ群に割り付けられた12週時点のノンレスポンドーで、ミリキズマブ投与に移行した被験者の12週以降のデータは投与期全体のいずれの群にも含まない。

第1期(導入期)

- ・2例以上に発現したTEAEは、ミリキズマブ群の嘔吐2例(18.2%)であり、プラセボ群及びウステキヌマブ群では認められなかった。
- ・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18.2%(2例)(疲労、頭痛及びほてり 各1例)、ウステキヌマブ群で23.1%(3例)(リンパ球数減少、過敏症及び腎機能障害 各1例)であり、プラセボ群では認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、プラセボ群のクローン病1例(25.0%)、ウステキヌマブ群の肛門直腸障害及び脱水 各1例(7.7%)であり、ミリキズマブ群では認められなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群のクローン病1例(25.0%)、ウステキヌマブ群の肛門直腸障害1例(7.7%)であり、ミリキズマブ群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

投与期全体

- ・2例以上に発現したTEAEは、ミリキズマブ群の頭痛、湿疹及び貧血 各3例(27.3%)、下痢、嘔吐、上咽頭炎、発熱及びALT増加 各2例(18.2%)、ウステキヌマブ群のCOVID-19 5例(38.5%)、上咽頭炎3例(23.1%)、クローン病、発熱及び咳嗽 各2例(15.4%)であり、プラセボ群では認められなかった。
- ・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27.3%(3例)(疲労、頭痛、貧血及びほてり 各1件)、ウステキヌマブ群で30.8%(4例)(クローン病、湿疹、リンパ球数

	<p>減少、過敏症、腎機能障害 各1件)であり、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>・重篤な有害事象は、ミリキズマブ群の貧血1例(9.1%)、プラセボ群のクローン病1例(25.0%)、ウステキヌマブ群のクローン病、肛門直腸障害、COVID-19及び脱水 各1例(7.7%)で認められた。そのうち、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ミリキズマブ群の貧血1例(9.1%) (同用量で継続、回復中)、ウステキヌマブ群のクローン病1例(7.7%) [(同用量で継続、回復2件及び同用量で継続、未回復1件)]であり、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>・治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群のクローン病1例(25.0%)、ウステキヌマブ群のクローン病及び肛門直腸障害 各1例(7.7%)であり、ミリキズマブ群では認められなかった。因果関係が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。</p>
--	---

SES-CDスコア、SES-CDによる内視鏡的寛解及びCDAIスコアによる評価は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験〈クローン病〉」文末の「参考: 評価指標(クローン病)」参照。

「参考: 評価指標(クローン病)」

・SES-CD スコア²³⁾

回腸結腸の5つのセグメント(回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸、直腸)において4つの項目(潰瘍の有無とサイズ、潰瘍の面積、その他の病変の面積、狭窄の有無と重症度)に基づきクローン病を評価する大腸内視鏡下のスコアリングシステムである。これらの4項目についてそれぞれ0~3で点数化する: 潰瘍の有無とサイズ(なし=0点、直径0.1~0.5cm=1点、0.5~2cm=2点、2cm超=3点)、潰瘍の面積(なし=0点、10%未満=1点、10~30%=2点、30%超=3点)、その他の病変の面積(なし=0点、50%未満=1点、50~75%=2点、75%超=3点)及び狭窄の有無と種類(なし=0点、1個、通過可能=1点、2個以上、通過可能=2点、通過困難=3点)。すべてのセグメントにおいて上記4項目を評価しその合計を総スコアとして算出する。スコアは0~56の範囲で、スコアが高いほど重症であることを示す。

・SES-CDによる内視鏡的寛解²²⁾

SES-CDによる内視鏡的寛解の定義は、「SES-CD合計スコアが4以下及びベースラインから2ポイント以上低下し、1を超えるサブスコアがない」とした。なお、サブスコアに関しては、潰瘍の大きさ、潰瘍面積、その他の病変面積、狭窄の有無の各スコアの合計と定義した。

・CDAIスコア^{24)、25)}

表 CDAIスコア

CDAI(以下の項目について、各係数を乗じた合計とする)		係数
排便回数	過去1週間の軟便又は水様便の回数	×2
腹痛	過去1週間の腹痛(下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し、7日間を合計する) 0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度	×5
全般的な健康状態	過去1週間の主観的な一般状態(下記スコアで一般状態を毎日評価し、7日間を合計する) 0:良好、1:軽度不良、2:不良、3:重症、4:劇症	×7
腸管外合併症	評価時点で認められている下記項目の数 1)関節炎/関節痛、2)虹彩炎/ブドウ膜炎、3)結節性紅斑/壊疽性膿皮症/アフタ性口内炎、4)裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿症、5)その他の瘻孔、6)過去1週間の37.8℃以上の発熱	×20
止瀉剤の服用	止瀉薬又はオピオイドの服用 0:なし、1:あり	×30
腹部腫瘍	0:なし、2:疑い、5:確実にあり	×10
ヘマトクリット(Ht)	男性:47-Ht、女性:42-Ht	×6
体重	100×(1-体重/標準体重)	×1

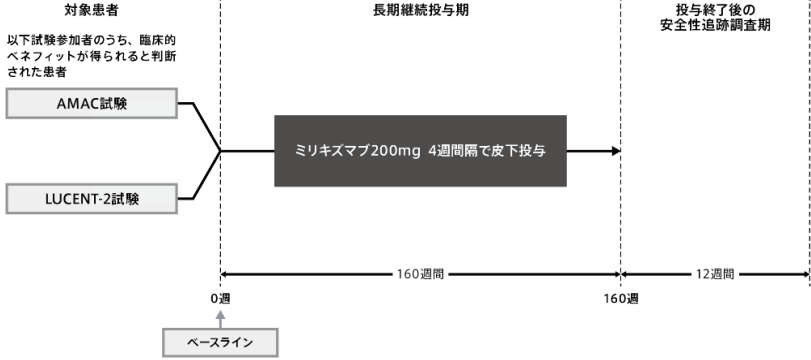
2) 安全性試験

〈潰瘍性大腸炎〉

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)]²⁶⁾

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 -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 -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> <p>有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等</p>

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" data-bbox="528 891 1422 1088"> <thead> <tr> <th></th> <th>ミリキズマブ (N=899)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>531 (59.1)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>40 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>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>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現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. 5. (4) 1) 有効性検証試験〈潰瘍性大腸炎〉」文末の「参考: 評価指標」参照。

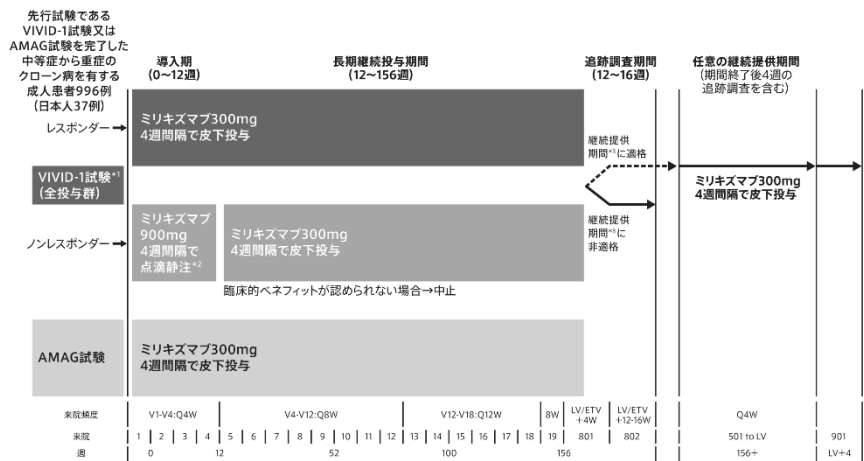
〈クローン病〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験(AMAX試験:日本人/外国人)[中間報告(継続中)]²⁷⁾

目的: 先行試験である VIVID-1 試験又は AMAG 試験を完了した中等症から重症のクローン病を有する成人患者を対象に、ミリキズマブの長期継続投与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、非盲検、長期継続投与試験
対象	先行試験であるVIVID-1試験又はAMAG試験を完了した中等症から重症の活動性クローン病患者 996例(日本人37例)
主な選択基準	<p>〈AMAG試験の被験者〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AMAG試験参加期間中の最終来院を完了し、第3期の維持投与又はAMAG試験の継続投与期でミリキズマブ投与を継続している被験者 ・治験担当医師が、ミリキズマブの継続投与により臨床的ベネフィットが得られると判断した被験者 <p>AMAG試験の最終投与来院から約6～8週間以内に本試験の治験薬の初回投与を行うことが推奨された(被験者のやむを得ない事情により、この推奨される期間内に必要なすべての評価を完了できない場合に備え、AMAG試験の最終投与と本試験の初回投与の間隔は最長18週間まで許容された)。</p> <p>〈VIVID-1試験の被験者〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レスポnder/ノンレスポnderの評価を目的とした52週時点の内視鏡検査を含め、VIVID-1試験の52週を完了し、ミリキズマブ投与により臨床的ベネフィットが得られると治験担当医師が判断した被験者 <p>VIVID-1試験の最終投与来院から約6～8週間以内に本試験の治験薬の初回投与を行うことが推奨された(被験者のやむを得ない事情により、この推奨される期間内に必要なすべての評価を完了できない場合に備え、VIVID-1試験の最終投与と本試験の初回投与の間隔は最長18週間まで許容された)。</p> <p>〈AMAG試験及びVIVID-1試験の共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AMAX試験の組入れ時の中央測定機関での臨床検査結果が臨床的に許容可能で、先行試験において治験薬投与の永続的な中止とならなかった被験者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験で重篤な有害事象が報告された被験者又は先行試験の基準に該当するミリキズマブ投与が不適格となる重篤な有害事象以外の症状がAMAX試験の0週前に発現した被験者 ・先行試験で治験薬の投与を永続的に中止した被験者又は先行試験で治験薬の投与を一時的に中断し、治験担当医師もしくは治験依頼者により、AMAX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かと判断された被験者 ・先行試験中又はAMAX試験のVisit1の投与前に、重篤な感染症[B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)及び活動性結核など]と診断された被験者
試験方法	<p>先行試験(VIVID-1試験又はAMAG試験)を完了した被験者を対象に、以下の用法用量で投与を行った。</p> <p>〈VIVID-1試験のレスポnder〉</p> <p>非盲検下でミリキズマブ300 mgをQ4Wで皮下投与した。 VIVID-1試験のレスポnderは、投与群に関わらず、VIVID-1試験の52週時点で内視鏡的改善が認められた被験者と定義した。</p> <p>〈VIVID-1試験のノンレスポnder〉</p> <p>再導入投与として、非盲検下でミリキズマブ900 mgをQ4Wで点滴静注を計3回行い、その後300 mgをQ4Wで皮下投与した。 VIVID-1試験のノンレスポnderは、投与群に関わらず、VIVID-1試験の52週時点で内視鏡的改善が認められなかった被験者と定義した。</p> <p>〈AMAG試験の被験者〉</p> <p>非盲検下でミリキズマブ300 mgをQ4Wで皮下投与した。</p>

VIVID-1試験から本試験に移行した被験者は、本試験の52週、156週及び早期中止の時点で内視鏡検査を実施した。AMAG試験から本試験に移行した被験者のうち、AMAG試験の無作為割付時点から3年以上経過後に本試験に移行した被験者は、本試験の組入れ時に内視鏡検査を実施した。また、本試験への組入れ時点がAMAG試験の無作為割付時点からの期間が3年未満の被験者は、AMAG試験の無作為割付時点から約3年後、本試験の156週及び早期中止の時点で内視鏡検査を実施した。本試験では、組入れから約3年又はミリキズマブの製造販売までのいずれか早い期間までミリキズマブ投与を延長し、投与終了後に12～16週間の追跡調査期間を設定した。なお、本試験の長期継続投与期間の完了後に、適格被験者への非盲検下でのミリキズマブの継続投与が可能となるように、任意の継続提供期間(期間終了後4週の追跡調査を含む)を設定した。任意の継続提供期間は、被験者の状況及び各国の要件によって異なるものとした。



V: 来院、ETV: 早期中止来院、LV: 最終来院

- *1: レスポナー/ノンレスポナーの判定は、VIVID-1試験の52週時点の内視鏡検査 (SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下) に基づいている。
- *2: 導入期にミリキズマブ900 mgを3回点滴静注し、治験責任医師による12週間の評価で臨床的ベネフィットが認められた後はミリキズマブの皮下投与を継続した。治験責任医師により臨床的ベネフィットが認められなかった場合、12週目に試験を中止した。
- *3: 任意の継続提供期間に適格な被験者は、可能であれば同日に来院19から来院501に直接移行した。これらの被験者には、来院801と来院802は行わなかった。

図 試験デザイン (AMAX試験)

主要評価項目

- ・AMAX試験の52週時点でCDIIによる臨床的寛解*1が認められた被験者の割合
- ・AMAX試験の52週時点で内視鏡的改善*2が認められた被験者の割合

*1: CDAI合計スコアが150未満
*2: SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

副次評価項目

<有効性>

- ・CDIIによる臨床的改善*1が認められた被験者の割合 (AMAX試験の12、52、100及び156週時点)
- ・CDIIによる臨床的寛解が認められた被験者の割合 (AMAX試験の12、100及び156週時点)
- ・内視鏡的改善が認められた被験者の割合 (AMAX試験の156週時点)
- ・内視鏡的寛解*2が認められた被験者の割合 (AMAX試験の52及び156週時点) 等

*1: ベースラインからの100以上の低下及び/又はCDAI合計スコアが150未満
*2: SES-CD合計スコアが4以下及びベースラインから2ポイント以上低下し、1を超えるサブスコアがない

<安全性>
有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等

解析方法

本試験は、無作為化を行わない非盲検継続投与試験であるため、投与群間の比較は実施せず、解析結果及び要約は、点推定値及びCIのみを算出した。

	<p>Estimand 主要評価項目及び重要な副次評価項目に対するEstimandは以下とした。</p> <p><対象集団> mITT集団(本試験に組み入れられ、1回以上の治験薬投与を受けた被験者)のうち、本試験の治験実施計画書の組入れ基準を満たし、VIVID-1試験から移行した内視鏡的改善のレスポonder及びノンレスポonderを対象とした。</p> <p><中間事象のストラテジー> 二値変数の評価項目(52、100及び156週):治験薬投与中止がなく、一定用量での投与を必須とした併用可能薬の増量がなく、かつこれらの評価時点前に併用禁止薬を使用していない反応例の被験者のみを達成例とした(複合ストラテジー)。</p> <p>連続変数の評価項目(12週又は以降の試験期間中の各時点):本試験に組み入れられ、ミリキズマブ投与を継続している被験者のデータを含めた(仮想ストラテジー)。</p> <p><集団レベルの要約> 二値変数の評価項目:各投与群での達成率 連続変数の評価項目:平均値</p> <p><安全性> 安全性データの解析は、安全性解析対象集団(本試験に組み入れられ、1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者)を対象として実施した。 AMAX試験のベースライン後から長期継続投与期間の最終来院日までに新たに発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。TEAEの発現割合をMedDRA version 26.1を用いて集計した。</p>
<p>結果 (全体)</p>	<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996例(VIVID-1_ミリキズマブ900 mg Q4W IV/300 mg Q4W SC群418例、VIVID-1_ミリキズマブ300 mg Q4W SC群472例及びAMAG_ミリキズマブ300 mg Q4W SC群106例)が含まれた。データカットオフ時点までの投与期間の中央値は、69.79週であった。</p> <p><有効性> VIVID-1試験のミリキズマブ群の被験者のうち、ミリキズマブ初回投与後2~24週のいずれかの時点でPROによる臨床的改善が認められたが、52週時点では臨床的改善が消失し、かつAMAX試験移行時にミリキズマブの再導入投与を受けた被験者21例のうち、9例(42.9%)で再導入投与開始から12週時点でPROによる臨床的改善が再度認められた。 同様に、VIVID-1試験のミリキズマブ群の被験者のうち、ミリキズマブ初回投与後12週時点でPROによる臨床的改善が認められたが、52週時点では臨床的改善が消失し、かつAMAX試験移行時にミリキズマブの再導入投与を受けた被験者10例のうち、4例(40%)で再導入投与開始から12週時点でPROによる臨床的改善が再度認められた。</p>

表 VIVID-1試験(52週時点)で効果減弱後にAMAX試験でミキズマブの再導入投与を受け、再導入投与開始から12週時点でPROによる臨床的改善が再度認められた被験者の割合(NRI)(AMAX試験)

	PROによる臨床的改善が再度認められた被験者 ^a 数(%)、95%CI ^b
ミキズマブ初回投与後2~24週のいずれかの時点でPROによる臨床的改善が認められた被験者(N=21)	
AMAX試験の再導入投与開始から12週時点でのPROによる臨床的改善	9(42.9) (24.5, 63.5)
ミキズマブ初回投与後12週時点でPROによる臨床的改善が認められた被験者(N=10)	
AMAX試験の再導入投与開始から12週時点でのPROによる臨床的改善	4(40.0) (16.8, 68.7)

a: VIVID-1試験でミキズマブ群に無作為化され、2~24週のいずれかの時点又は12週時点でPROによる臨床的改善が認められたが、52週時点では臨床的改善が消失し、かつAMAX試験移行時にミキズマブの点滴静注を受けた被験者。

b: 連続性の補正は行わず、Wilson法を用いて構築した。

<安全性>

導入期(0~12週)の被験者[本試験の導入期にミキズマブ900 mgのQ4W 点滴静注を受けた被験者(VIVID-1試験のノンレスポナー)]の結果及び継続投与期全体(0~156週)の全被験者の結果は以下の通りであった。

表 有害事象の発現割合(安全性解析対象集団)(AMAX試験)

	導入期 (N=418)	継続投与期全体 (N=996)
TEAE	156(37.3)	685(68.8)
死亡	0	3(0.3)
重篤な有害事象	10(2.4)	97(9.7)
投与中止に至った有害事象	9(2.2)	34(3.4)

例数(%)

導入期(0~12週):ミキズマブ900 mg Q4W 点滴静注

- ・発現割合が高かったTEAEは、COVID-19 4.3%(18例)、上気道感染1.7%(7例)、頭痛、関節痛、発熱、発疹及び疲労 各1.4%(6例)であった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、8.1%(34例)であり、主な因果関係が否定できないTEAEは、過敏症4例(1.0%)、上気道感染、輸注関連過敏反応及び注入に伴う反応各3例(0.7%)であった。
- ・発現割合の高かった重篤な有害事象は、腸閉塞0.7%[3例(休薬、回復中)、(投与中止、回復)、(同用量で継続、回復)]及び回腸狭窄0.5%[2例(いずれも投与中止、回復)]であり、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。
- ・2例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、クローン病及び回腸狭窄 各2例(0.5%)であり、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。

継続投与期全体(0~156週)

- ・発現割合が高かったTEAEは、COVID-19で14.3%(142例)、上咽頭炎7.0%(70例)及び上気道感染6.9%(69例)であった。
- ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、15.0%(149例)であり、主な因果関係が否定できないTEAEは、注射部位反応12例(1.2%)、上気道感染及び注射部位紅斑 各9例(0.9%)であった。
- ・死亡は、VIVID-1試験(ミキズマブ群)でのレスポナーの1例(自殺既遂)及びVIVID-1試験(ミキズマブ群)でのノンレスポナーの2例(COVID-19肺炎及び小腸閉塞)に認められ、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。
- ・発現割合の高かった重篤な有害事象は、クローン病1.2%(12例)及び腸閉塞0.8%(8例)であり、そのうち、クローン病の2例は治験薬との因果関係が否定されなかった。
- ・2例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、クローン病6例(0.6%)、回腸狭窄及び小腸閉塞 各2例(0.2%)であり、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。															
結果 (日本人)	<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37例(VIVID-1_ミリキズマブ900 mg Q4W IV/300 mg Q4W SC群9例、VIVID-1_ミリキズマブ300 mg Q4W SC群15例及びAMAG_ミリキズマブ300 mg Q4W SC群13例)が含まれた。</p> <p><有効性> 試験継続中</p> <p><安全性> 導入期(0~12週)の被験者[本試験の導入期にミリキズマブ900 mgのQ4W 点滴静注を受けた被験者(VIVID-1試験のノンレスポンドー)]の結果及び継続投与期全体(0~156週)の全被験者の結果は以下の通りであった。</p> <p>表 有害事象の発現割合(日本人被験者:安全性解析対象集団)(AMAX試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>導入期 (N=9)</th> <th>継続投与期全体 (N=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>2(22.2)</td> <td>25(67.6)</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>0</td> <td>4(10.8)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>1(2.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数(%)</p> <p>導入期(0~12週):ミリキズマブ900 mg Q4W 点滴静注 ・2例以上に認められたTEAE及び因果関係が否定できないTEAEは認められなかった。</p> <p>継続投与期全体(0~156週) ・発現割合が高かったTEAEは、上咽頭炎18.9%(7例)、COVID-19及び発熱 各16.2%(6例)、並びに関節痛、背部痛、高血圧及び咽頭炎 各10.8%(4例)であった。 ・因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、18.9%(7例)であり、2例以上に認められた因果関係が否定できないTEAEは、帯状疱疹2例(5.4%)であった ・重篤な有害事象は、4例(10.8%)に6件(イレウス1例、卵巣炎及び双極性障害1例、腸閉塞及び大腸狭窄1例、大腸狭窄1例)認められ、大腸狭窄の1例(同用量で継続、回復)が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ・投与中止に至った有害事象は、1例(2.7%、クローン病)に認められ、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>		導入期 (N=9)	継続投与期全体 (N=37)	TEAE	2(22.2)	25(67.6)	死亡	0	0	重篤な有害事象	0	4(10.8)	投与中止に至った有害事象	0	1(2.7)
	導入期 (N=9)	継続投与期全体 (N=37)														
TEAE	2(22.2)	25(67.6)														
死亡	0	0														
重篤な有害事象	0	4(10.8)														
投与中止に至った有害事象	0	1(2.7)														

SES-CDスコア、SES-CDによる内視鏡的寛解及びCDAIスコアによる評価は「V. 5. (4) 1 有効性検証試験〈クローン病〉」文末の「参考:評価指標(クローン病)」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(潰瘍性大腸炎)>

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²⁸⁾(「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)

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

④UC 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。

〈クローン病〉

⑤第II相臨床試験:AMAG試験

1回以上のミリキズマブの投与を受けたすべての被験者を対象に免疫原性の評価を行った。

全体集団

ミリキズマブ投与期間及び追跡調査期間では、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者184例のうち、抗ミリキズマブ抗体が陽性であった被験者は6.0%(11例)であり、中和抗体陽性の被験者は5.4%(10例)であった。ベースライン後の抗体価は1:20~1:160であり、1:160は第1期の1例で報告された。

日本人集団

ミリキズマブ投与期間及び追跡調査期間では、抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった被験者16例のうち、抗ミリキズマブ抗体が陽性であった被験者は6.3%(1例)であり、この1例は中和抗体も陽性で

あった。

⑥CD Treatment Regimen Immunogenicity 解析セット(第 III 相臨床試験:VIVID-1 試験)

0~52 週にミリキズマブが投与され、安全性解析対象集団に含まれた被験者を対象に免疫原性の評価を行った。

全体集団

抗ミリキズマブ抗体が評価可能であった 622 例のうち、52 週までに抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 12.7%(79 例)であり、中和抗体陽性の被験者は 12.5%(78 例)であった。抗体価は 1:10~1:5120、抗体価中央値は 1:20 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 11 例のうち、52 週までに抗ミリキズマブ抗体陽性となった被験者は 9.1%(1 例)であり、中和抗体陽性の被験者は 9.1%(1 例)、この 1 例の最大抗体価は 1:20 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

〈潰瘍性大腸炎〉

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ナー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。

〈クローン病〉

VIVID-1 試験の CD PK 解析セット(試験開始時からミリキズマブを投与された被験者及びプラセボ群のノンレスポナーで 12 週時からミリキズマブを投与された被験者)を用いて、免疫原性の薬物動態への影響を、グラフによる視覚的評価と、VIVID-1 母集団薬物動態モデルで評価を行った結果、抗ミリキズマブ抗体陽性と抗ミリキズマブ抗体陰性の被験者とで、ミリキズマブの曝露量に明らかな差は認められな

かった。

また、VIVID-1 試験の CD Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット (CD Treatment Regimen Immunogenicity 解析セットの被験者のうち、PAS に含まれかつ抗ミリキズマブ抗体評価が可能な被験者) を用いて、免疫原性の有効性への影響を、主要評価項目 (Co-primary) を抗ミリキズマブ抗体発現の有無及び最大抗体価で層別し、評価した結果、抗ミリキズマブ抗体の発現及び抗体価は、ミリキズマブの有効性に影響を与えるものではなかった。

3) 第 III 相試験での免疫原性の安全性に及ぼす影響

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

〈クローン病〉

免疫原性の安全性への影響を、VIVID-1 試験の CD Treatment Regimen Immunogenicity 解析セット (0～52 週にミリキズマブが投与され、安全性解析対象集団に含まれた被験者) を用いて、評価した。その結果、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に数値上の若干の差はあるものの、全体的に過敏症反応、注入部位反応及び注射部位反応の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。

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）

ヒト化抗ヒト 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）

（参考）

ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：一般名：グセルクマブ（遺伝子組換え）

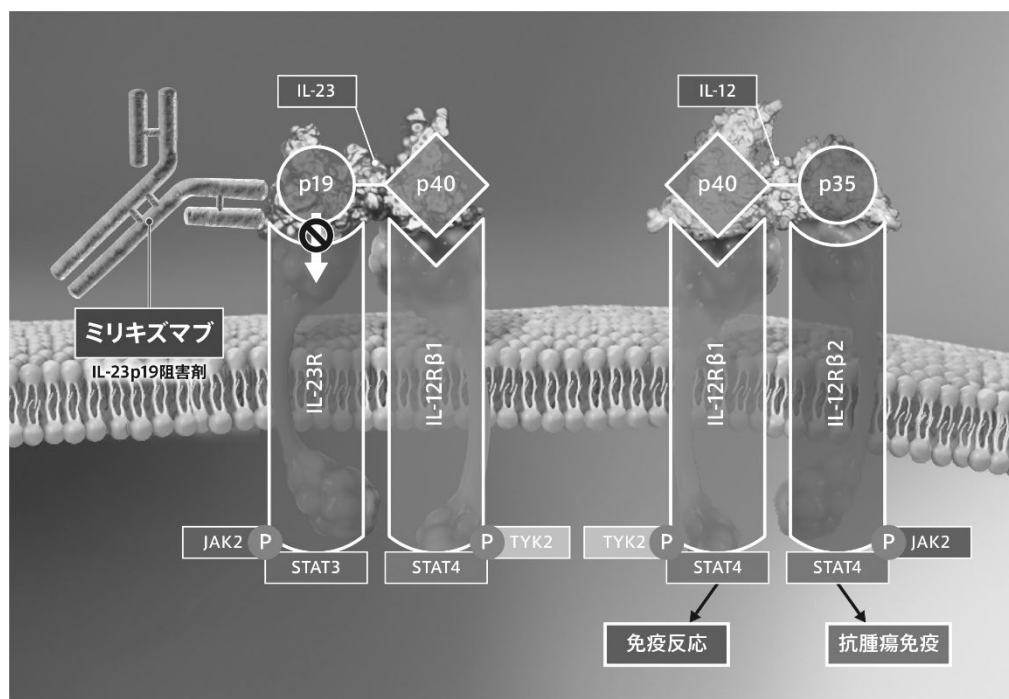
ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：一般名：チルドラキズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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
ミリ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) ミリキズマブによる 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、ミリキズマブ/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、ミリ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、ミリキズマブは 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 ミリキズマブによる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	ミリキズマブ	なし	あり

3) ヒト及びカニクイザル IL-23 に対するミリ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、ミリキズマブ(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リキズマブの 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(IC₅₀)を算出した。その結果、ミリ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 IC₅₀ 値(平均値、n=2)は、それぞれ 82 及び 120 pM であった。

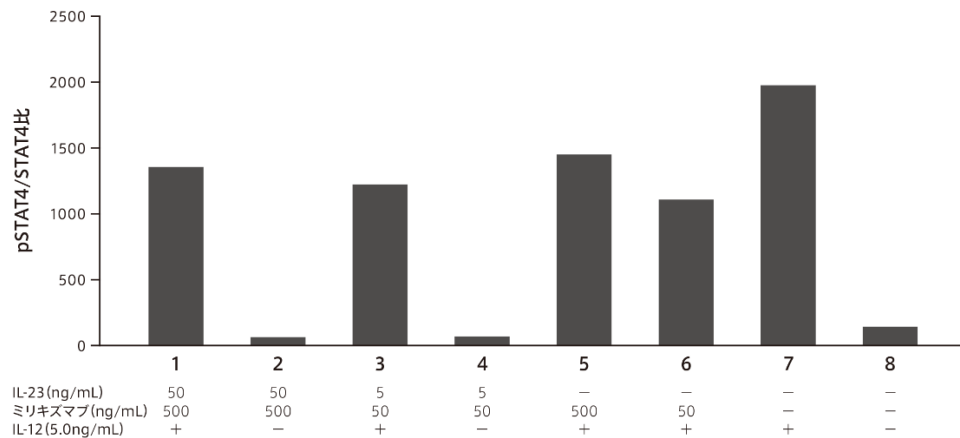
ヒト PBMC を用いた *in vitro* アッセイにおいて、ミリキズマブを漸増添加したときのヒト IL-23 の中和作用を、IL-17 産生の用量依存的な減少によって評価した。20 例(Prep 1)又は 29 例(Prep 2)のドナーの全血から PBMC を分離し、100000 個の PBMC を組織培養プレートに播種した後、ミリキズマブを 10 段階の

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-12Rβ 1 に結合し、ミリキズマブ/IL-23 複合体も IL-12Rβ 1 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-12Rβ 1 及び IL-12Rβ 2)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 ウェ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

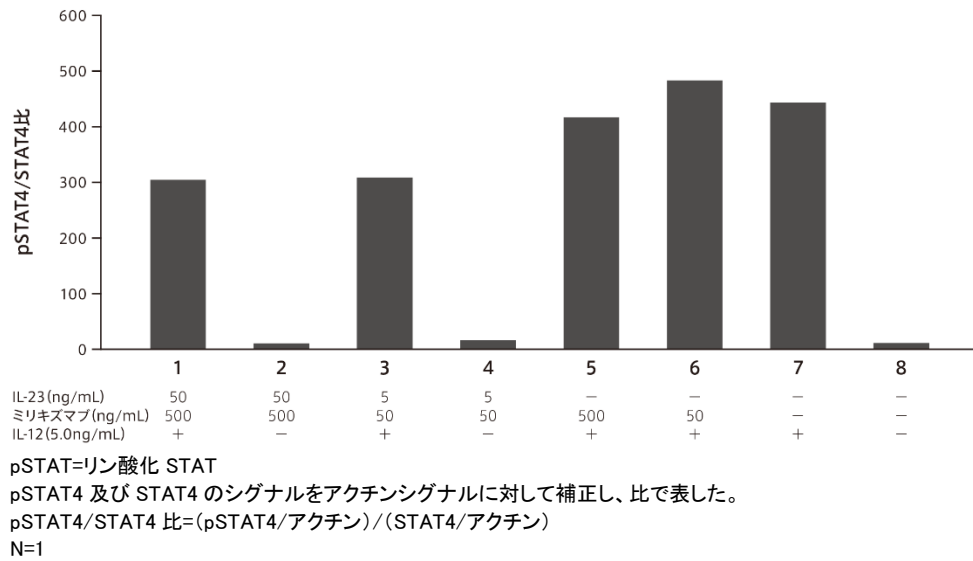


図 IL-12刺激TALL-104細胞におけるpSTAT4/STAT4シグナル比

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。

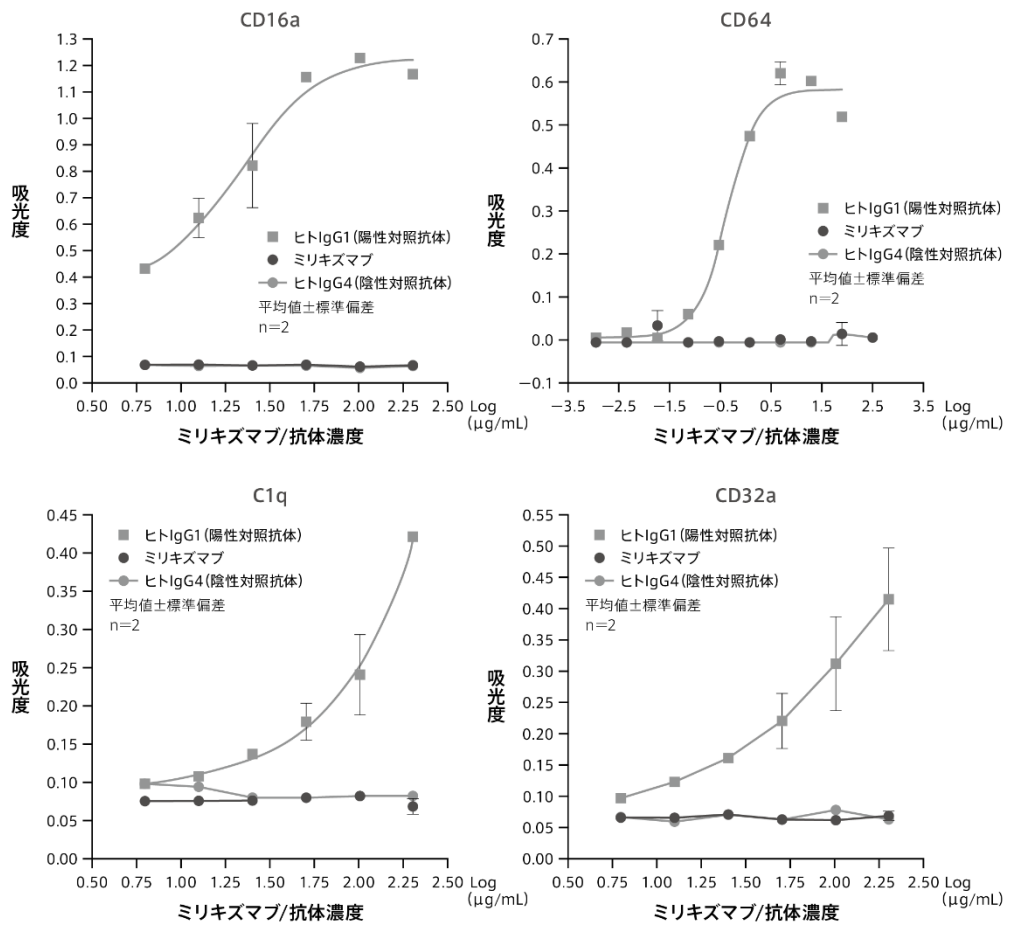
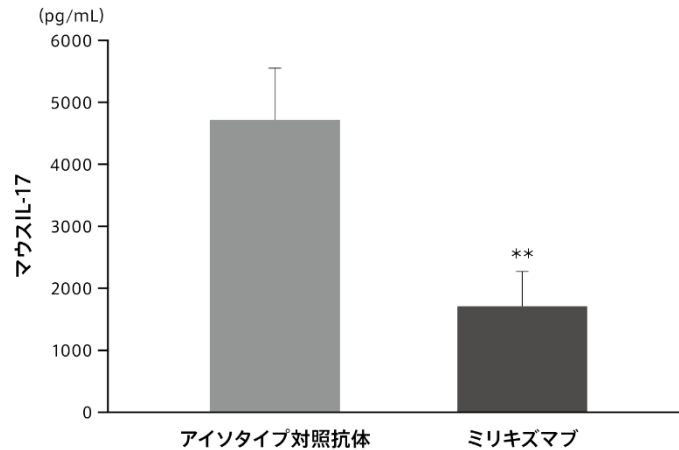


図 ミリキズマブのFc γ 受容体及び補体に対する結合

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1 μ g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)。

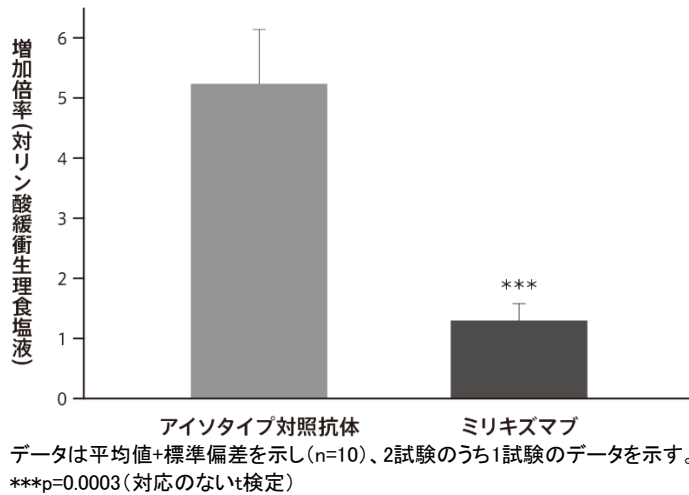


図 IL-23による皮膚ケラチン-16の発現誘導に対する
ミリキズマブの*in vivo*中和作用

8) マウスサロゲート抗体*のマウス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。

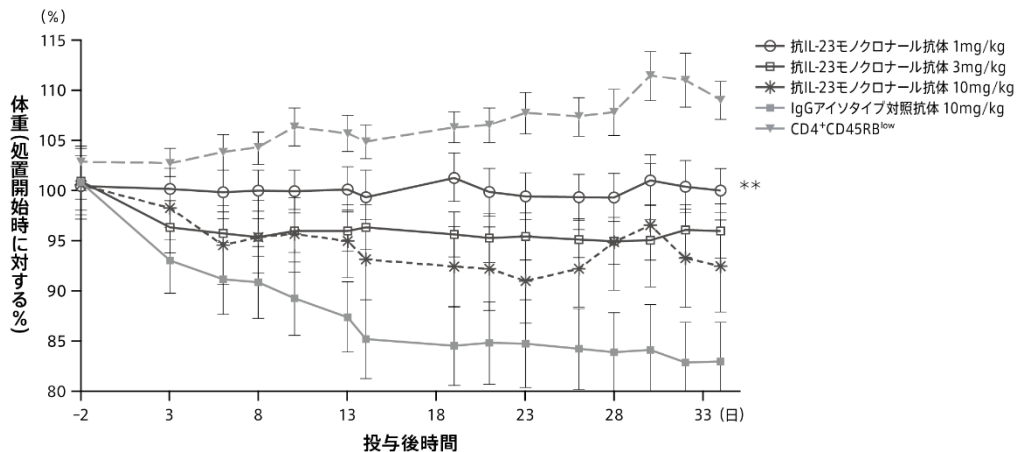


図 サロゲート抗IL-23抗体のT細胞養子移植炎症性腸疾患モデルでの有効性

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^{29)、30)}

〈潰瘍性大腸炎〉

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) 〈潰瘍性大腸炎〉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) 〈潰瘍性大腸炎〉 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

〈クローン病〉

①国際共同第 III 相臨床試験:VIVID-1 試験(日本人/外国人)

中等症から重症の活動性クローン病患者にミリキズマブ 900 mg を 3 回 Q4W で点滴静注し、その後ミリキズマブ 300 mg を Q4W で皮下投与(ミリキズマブ群 579 例)又はプラセボを点滴静注及び皮下投与(プラセボ群 199 例)し、便中カルプロテクチン及び CRP を測定した。

12、44 及び 52 週時点の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量(低下量)は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で名目上有意に大きく(いずれも $p<0.001$ 、mBOCF を使用した ANCOVA)、両群間の差は 4 週時点から認められた。

12 及び 52 週時点の CRP のベースラインからの変化量(低下量)は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で名目上有意に大きく(いずれも $p<0.001$ 、mBOCF を使用した ANCOVA)、両群間の差は 4 週時点から認められた。

表 便中カルプロテクチンの絶対値及びCRPの絶対値
(PAS、投与期全体) (VIVID-1試験)

	便中カルプロテクチン($\mu\text{g/g}$)		CRP値(mg/L)	
	ミリキズマブ群 (N=579)	プラセボ群 (N=199)	ミリキズマブ群 (N=579)	プラセボ群 (N=199)
ベースライン時	n=463	n=151	n=579	n=199
最小二乗幾何平均 (標準誤差)	1022.5 (1.1)	845.6 (1.1)	7.8 (1.1)	6.8 (1.1)
幾何平均比(95%CI)、p値	1.21(0.92, 1.58), p=0.164			
12週時	n=463	n=151	n=579	n=199
最小二乗幾何平均 (標準誤差)	343.8 (1.1)	897.9 (1.1)	3.6 (1.0)	8.5 (1.1)
幾何平均比(95%CI)、p値	0.38(0.30, 0.48), p<0.001		0.43(0.36, 0.51), p<0.001	
44週時	n=463	n=151	n=579	n=199
最小二乗幾何平均 (標準誤差)	252.1 (1.1)	796.3 (1.1)	2.7 (1.1)	6.9 (1.1)
幾何平均比(95%CI)、p値	0.32(0.25, 0.41), p<0.001		0.39(0.32, 0.47), p<0.001	
52週時*	n=463	n=151	n=579	n=199
最小二乗幾何平均 (標準誤差)	239.9 (1.1)	804.3 (1.1)	3.0 (1.1)	7.0 (1.1)
幾何平均比(95%CI)、p値	0.30(0.23, 0.39), p<0.001		0.43(0.35, 0.52), p<0.001	

mBOCFを使用したANCOVAを用いて解析

* 52週時の便中カルプロテクチンのデータには欠測値が多く、この時点での結果の信頼性が低下していた。使用された分析方法(mBOCF)により、nについて報告された値は欠測値を反映していない。

(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(日本人/外国人)

<オンボ一点滴静注>

健康成人 6 例(日本人及び外国人各 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、外国人 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¹¹⁾。

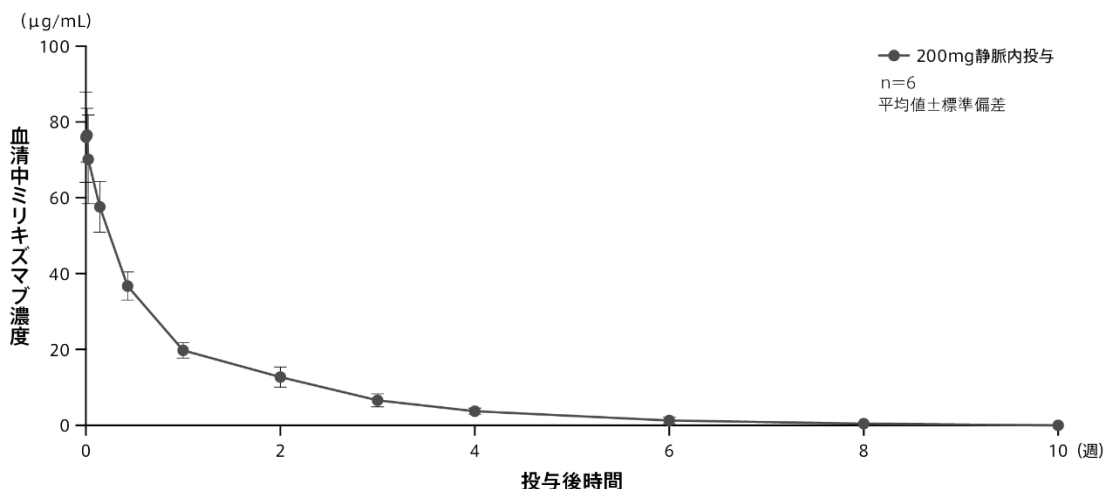
表 日本人及び外国人の健康成人にミリキズマブ200 mgを単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-∞} (μ g·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(CV%)

a) 中央値(範囲)



n=6(日本人及び外国人各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>

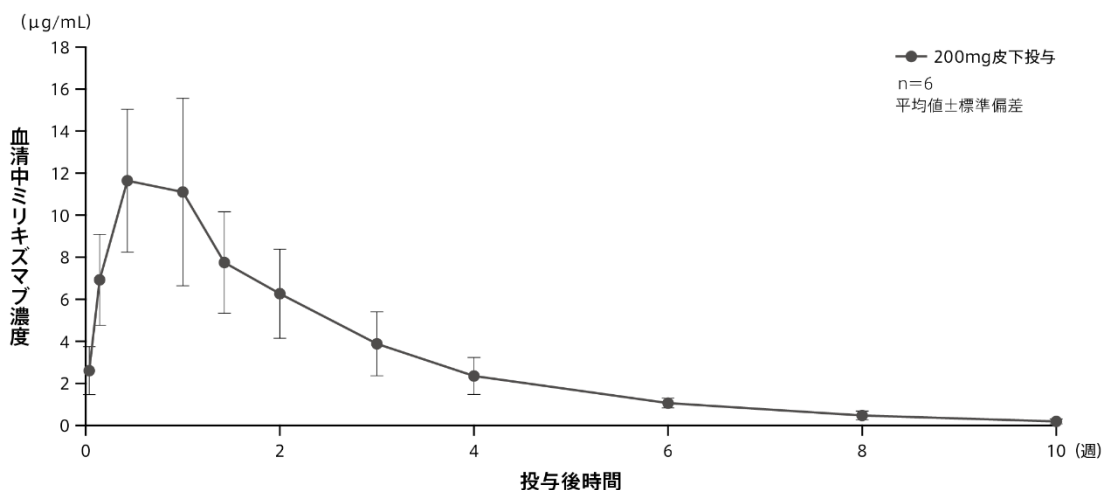
健康成人 6 例（日本人及び外国人各 3 例）にミリキズマブ 200 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった¹¹⁾。血清中ミリキズマブ濃度は投与 3 日後に最高濃度に達した後、約 11 日の消失半減期で低下した。本剤の薬物動態は線形であり、本剤 120～300 mg を潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者又は健康成人に皮下投与したときの曝露量は用量に比例して増加した^{31)、32)、33)}。

表 日本人及び外国人の健康成人にミリキズマブ200 mgを単回皮下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} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-∞} (μg·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(CV%)

a) 中央値(範囲)



n=6(日本人及び外国人各3例)

図 健康成人にミリキズマブ200 mgを単回皮下投与したときの血清中ミ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)

<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、ミ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血清中ミリキズマブの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった³¹⁾。

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)
$AUC_{\tau, ss}$ (μ g·day/mL)	664(31)	529(33)
$C_{avg, ss}$ (μ g/mL)	24.0(31)	19.2(33)
$C_{max, ss}$ (μ g/mL)	110(14)	98.9(19)
$C_{trough, ss}$ (μ g/mL)	4.20(95)	2.58(115)

幾何平均値(CV%)

日本人及び外国人クローン病患者(12例及び699例)にミリキズマブを用法及び用量(900 mgをQ4W)に従って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推定値は以下のとおりであった³³⁾。

表 日本人及び外国人クローン病患者にミリキズマブ900 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=12)	外国人 (N=699)
$AUC_{\tau, ss}$ (μ g·day/mL)	1860(34)	1840(38)
$C_{avg, ss}$ (μ g/mL)	66.9(33)	66.3(37)
$C_{max, ss}$ (μ g/mL)	345(14)	334(16)
$C_{trough, ss}$ (μ g/mL)	10.5(101)	10.4(121)

幾何平均値(CV%)

<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血清中ミリキズマブの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった³¹⁾。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)
$AUC_{\tau, ss}$ (μ g·day/mL)	205(43)	158(49)
$C_{avg, ss}$ (μ g/mL)	7.30(43)	5.64(49)
$C_{max, ss}$ (μ g/mL)	12.4(36)	10.1(42)
$C_{trough, ss}$ (μ g/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(CV%)

*: 中央値(範囲)

日本人及び外国人クローン病患者(12例及び699例)にミリキズマブを用法及び用量(300 mgをQ4W)に従って皮下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推定値は以下のとおりであった³³⁾。

表 日本人及び外国人クローン病患者にミリキズマブ300 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=12)	外国人 (N=699)
AUC _{τ, ss} (μ g・day/mL)	224(42)	225(52)
C _{avg, ss} (μ g/mL)	8.00(42)	8.03(52)
C _{max, ss} (μ g/mL)	14.0(34)	13.9(43)
C _{trough, ss} (μ g/mL)	2.53(73)	2.56(88)
t _{max, ss} (day)*	4.92(4.17-5.67)	5.08(2.58-6.50)

幾何平均値(CV%)

*: 中央値(範囲)

3) 生物学的同等性試験(外国人)

①海外第I相試験(AMBT試験)¹³⁾

健康成人 396例に、クエン酸含有のミリキズマブ溶液製剤(既存製剤)又はクエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤(新規製剤)をオートインジェクターを用いて、ミリキズマブ 200 mg(100 mg/mL 溶液 1 mLを2回連続注射)を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

既存製剤に対する新規製剤のAUC_(0-tlast)、AUC_(0-∞)及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%CIは、0.80~1.25の範囲内であったことから、既存製剤と新規製剤との生物学的同等性が示された。

表 健康成人にミリキズマブ200 mgを単回皮下投与したときの新規製剤及び既存製剤による薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤	例数	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比(90%CI)*
AUC _(0-tlast) (μ g・day/mL)	既存製剤	193	222	1.02(0.960, 1.09)
	新規製剤	187	227	
AUC _(0-∞) (μ g・day/mL)	既存製剤	195	226	1.01(0.948, 1.08)
	新規製剤	192	228	
C _{max} (μ g/mL)	既存製剤	196	12.9	0.986(0.929, 1.05)
	新規製剤	192	12.7	

*: 既存製剤に対する新規製剤の比

②海外第I相試験(AMBY試験)¹⁴⁾

健康成人 450例にクエン酸含有のミリキズマブ溶液製剤(既存製剤)又はクエン酸非含有のミリキズマブ溶液製剤(新規製剤)をプレフィルドシリンジを用いて、ミリキズマブ 300 mg(100 mg/mL 溶液 1 mL及び2 mLを各1回注射)を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

既存製剤に対する新規製剤のAUC_(0-tlast)、AUC_(0-∞)及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%CIは0.80~1.25の範囲内であったことから、既存製剤と新規製剤との生物学的同等性が示された。

表 健康成人にミリキズマブ300 mgを単回皮下投与したときの
新規製剤及び既存製剤による薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤	例数	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比(90%CI)*
AUC _(0-tlast) (μ g・day/mL)	既存製剤	205	320	0.979(0.926, 1.03)
	新規製剤	208	313	
AUC _(0-∞) (μ g・day/mL)	既存製剤	205	325	0.980(0.927, 1.04)
	新規製剤	208	318	
C _{max} (μ g/mL)	既存製剤	207	20.5	0.998(0.939, 1.06)
	新規製剤	208	20.5	

*: 既存製剤に対する新規製剤の比

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^{31), 33)}

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病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(潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して国内未承認)、Tioguanine(国内未承認)及びメトトレキサート(潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して国内未承認)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^{31), 33)}

(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、ミリキズマブを投与したときの全身クリアランス及び消失半減期の幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者でそれぞれ 0.0229 L/hr(34%)及び約 9.3 日(40%)、クローン病患者でそれぞれ 0.0202L/hr(38%)及び約 9.3 日(26%)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、ミリキズマブを投与したときの分布容積の幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者で 4.83 L(21%)、クローン病患者で 4.40L(14%)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^{31)、33)}

(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

〈潰瘍性大腸炎〉

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が示された。

〈クローン病〉

母集団薬物動態モデルは、用量設定試験である国際共同第 II 相 AMAG 試験データ(186 例)に基づき構築し、その後、検証的試験である国際共同第 III 相 VIVID-1 試験データ(711 例)を用いて確認した。VIVID-1 最終母集団薬物動態モデルより、ベースラインの体重、血清アルブミン濃度及びベースラインの CRP は、ミリキズマブのクリアランスに対する統計学的に有意な共変量と同等された。ベースラインの体重が重いほど、アルブミン濃度が低いほど、あるいはベースラインの CRP が高いほどミリキズマブのクリアランスが高い傾向が認められた。ベースラインの BMI と皮下投与時のバイオアベイラビリティに関連が認められ、ベースラインの BMI が高いほど皮下投与時のバイオアベイラビリティは低かった。VIVID-1 最終母集団薬物動態モデルで関連性が認められた患者の要因は、VIVID-1 試験でのみ認められたクリアランスに対するベースラインの

CRP の影響を除き、AMAG 最終母集団薬物動態モデルとおおむね類似していた。VIVID-1 最終母集団薬物動態モデルを用いたミリキズマブの曝露量のシミュレーションの結果、これらの共変量の変化に伴うミリキズマブの曝露量の変化は、曝露量の個体間変動と比較して小さく、臨床的に意味はないと考えられた。したがって、これらの要因に基づく用量調整は必要ないことが示された。

4. 吸収

母集団薬物動態解析より、ミリキズマブは皮下投与後 3～7 日で最高濃度に達した^{31)、33)}。

絶対的バイオアベイラビリティ^{31)、33)}

母集団薬物動態解析の結果、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者で約 44% (34%)、クローン病患者で約 36% (31%)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^{31)、33)}

母集団薬物動態解析より、皮下投与部位の違いによる本剤の吸収への顕著な影響は認められなかった。

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、サルに静脈内投与し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³⁴⁾。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³⁵⁾。

(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³⁶⁾。

(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、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1、5.2 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もある。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、効能ごとに既存治療が異なるため適切に勘案できるよう設定した。

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>

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。

<オンボー皮下注>

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]
- 8.7 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
 - ・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・自己投与適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。[11.参照]
 - ・自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

(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。
- 8.7 自己投与の適用については、医師によるその妥当性の検討及び確認が必要であり、医師の管理・指導の下で実施することが適正使用の観点から重要であることから設定した。

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³⁷⁾。

(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>

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。

<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。[8.7 参照]

(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。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(AMAN 試験)及びクローン病患者における国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験)に基づき算出した。

<オンボー皮下注>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.2%)

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。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(AMAN 試験及び AMBG 試験)並びにクローン病患者における国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験)に基づき算出した。

(2) その他の副作用

<オンボー点滴静注>

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、COVID-19、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(AMAN 試験)及びクローン病患者における国際共同第 III 相試験(VIVID-1 試験)に基づき算出した。

<オンボー皮下注>

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、COVID-19、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（AMAN 試験及び AMBG 試験）並びにクローン病患者における国際共同第 III 相試験（VIVID-1 試験）に基づき算出した。

◆副作用頻度一覧表

〈潰瘍性大腸炎〉

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)	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*)		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)	血小板増加症	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	18 (1.9)	12 (3.1)	皮膚および皮下組織障害	22 (2.3)	7 (1.8)
上咽頭炎	6 (0.6)	1 (0.3)	そう痒症	8 (0.8)	2 (0.5)
上気道感染	0	2 (0.5)	ざ瘡	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0	脱毛症	1 (0.1)	0
鼻炎	1 (0.1)	1 (0.3)	紅斑	2 (0.2)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0	発疹	3 (0.3)	2 (0.5)
咽頭炎	0	1 (0.3)	蕁麻疹	0	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.1)	0	皮膚乾燥	1 (0.1)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)	そう痒性皮疹	1 (0.1)	0
バルトリン腺腫瘍*	1 (0.3)	0	湿疹	1 (0.1)	0
膿疱性皮疹	1 (0.1)	0	多汗症	2 (0.2)	0
カンピロバクター感染	1 (0.1)	0	水疱	1 (0.1)	0
帯状疱疹	1 (0.1)	3 (0.8)	皮膚炎	0	1 (0.3)
腸結核	1 (0.1)	0	特発性蕁麻疹	1 (0.1)	0
クレブシエラ感染	1 (0.1)	0	皮膚臭異常	1 (0.1)	0
食道カンジダ症	1 (0.1)	0	皮膚潰瘍	1 (0.1)	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	乾癬	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.3)	筋骨格系および結合組織障害	8 (0.8)	4 (1.0)
膿疱	1 (0.1)	0	関節痛	5 (0.5)	2 (0.5)
股部白癬	1 (0.1)	0	筋肉痛	0	1 (0.3)
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	筋痙縮	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	1 (0.3)	四肢痛	2 (0.2)	0
外陰腔真菌感染*	0	1 (0.6)	筋骨格硬直	0	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)	神経系障害	16 (1.7)	3 (0.8)
胃腸障害	12 (1.3)	2 (0.5)	頭痛	13 (1.4)	2 (0.5)
潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	0	浮動性めまい	1 (0.1)	0
悪心	5 (0.5)	1 (0.3)	味覚不全	2 (0.2)	0
腹痛	1 (0.1)	0	精神運動亢進	2 (0.2)	0
上腹部痛	2 (0.2)	0	記憶障害	1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	灼熱感	0	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.8)	38 (9.8)
嘔吐	1 (0.1)	0	発熱	1 (0.1)	0
口の錯感覚	1 (0.1)	0	疲労	3 (0.3)	3 (0.8)
口腔粘膜下線維症	0	1 (0.3)	インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0
血液およびリンパ系障害	9 (0.9)	2 (0.5)	末梢性浮腫	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	3 (0.3)	1 (0.3)	悪寒	1 (0.1)	0
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.3)	胸部不快感	0	1 (0.3)
白血球減少症	5 (0.5)	0			
白血球増加症	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
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 ランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	1 (0.3)
アラニンアミノランスフ 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)

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*)
咳嗽	1 (0.1)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	1 (0.3)
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)

〈クローン病〉

既存治療薬[ステロイド系薬剤、免疫調節剤又は生物学的製剤(抗 TNF 抗体又は抗インテグリン抗体)のうち少なくとも 1 剤]に対して、効果不十分、効果減弱又は不耐の中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験(VIVID-1 試験)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。

表 VIVID-1 試験における副作用一覧(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)	器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)
	ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)		ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)
発現症例数(%)	111 (17.6)	205 (32.5)	裂肛	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	18 (2.9)	32 (5.1)	鼓腸	1 (0.2)	1 (0.2)
COVID-19	1 (0.2)	2 (0.3)	腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	3 (0.5)	3 (0.5)	大腸ポリープ	0	1 (0.2)
上咽頭炎	2 (0.3)	3 (0.5)	小腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)	2 (0.3)	イレウス	0	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.3)	大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)
肛門膿瘍	0	1 (0.2)	腹水	1 (0.2)	1 (0.2)
毛包炎	0	2 (0.3)	腸管狭窄	1 (0.2)	1 (0.2)
気道感染	0	1 (0.2)	口の錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	直腸ポリープ	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管感染	1 (0.2)	1 (0.2)	一般・全身障害および投 与部位の状態	14 (2.2)	77 (12.2)
帯状疱疹	2 (0.3)	3 (0.5)	発熱	2 (0.3)	4 (0.6)
虫垂炎	0	1 (0.2)	疲労	6 (1.0)	7 (1.1)
耳感染	0	1 (0.2)	注射部位疼痛	2 (0.3)	19 (3.0)
扁桃炎	0	1 (0.2)	注射部位反応	1 (0.2)	24 (3.8)
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	無力症	0	2 (0.3)
膀胱炎	0	1 (0.2)	注射部位紅斑	0	12 (1.9)
感染	1 (0.2)	1 (0.2)	末梢性浮腫	0	1 (0.2)
喉頭炎	0	1 (0.2)	注射部位腫脹	0	5 (0.8)
爪真菌症	1 (0.2)	1 (0.2)	胸部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0	1 (0.2)	注射部位そう痒感	0	3 (0.5)
爪囲炎	0	1 (0.2)	注射部位過敏反応	0	3 (0.5)
陰茎膿瘍 [※]	1 (0.3)	1 (0.3)	注射部位硬結	0	3 (0.5)
真菌性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	熱感	1 (0.2)	1 (0.2)
熱性感染症	0	1 (0.2)	注射部位発疹	0	2 (0.3)
限局性腹膜炎	0	1 (0.2)	注入部位そう痒感	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	注入部位発疹	0	1 (0.2)
手足口病	0	1 (0.2)	注射部位浮腫	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	1 (0.2)	腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
股部白癬	1 (0.2)	1 (0.2)	臨床検査	22 (3.5)	47 (7.5)
足部白癬	0	1 (0.2)	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0	2 (0.3)
尿道炎	0	1 (0.2)	リンパ球数減少	8 (1.3)	12 (1.9)
胃腸障害	19 (3.0)	30 (4.8)	体重増加	6 (1.0)	12 (1.9)
クローン病	2 (0.3)	3 (0.5)	白血球数減少	3 (0.5)	8 (1.3)
下痢	3 (0.5)	5 (0.8)	アラニンアミトランス フェラーゼ増加	0	2 (0.3)
腹痛	3 (0.5)	3 (0.5)	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	2 (0.3)	好中球数減少	1 (0.2)	5 (0.8)
上腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)	体重減少	1 (0.2)	2 (0.3)
悪心	2 (0.3)	2 (0.3)	血中アルカリホスファ ターゼ増加	0	3 (0.5)
便秘	3 (0.5)	4 (0.6)			
腹部膨満	1 (0.2)	3 (0.5)			
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2)			
血便排泄	2 (0.3)	3 (0.5)			

器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)
	ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	1 (0.2)
血小板数減少	2 (0.3)	3 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	2 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.2)
リンパ球数増加	0	1 (0.2)
体温上昇	0	1 (0.2)
心電図ST部分上昇	1 (0.2)	2 (0.3)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.2)
単球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)
筋酵素上昇	0	1 (0.2)
赤血球数減少	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
ビタミンB12減少	0	1 (0.2)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.2)
B型肝炎DNA測定陽性	0	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	16 (2.5)	34 (5.4)
発疹	5 (0.8)	8 (1.3)
脱毛症	2 (0.3)	2 (0.3)
そう痒症	1 (0.2)	2 (0.3)
湿疹	0	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)	2 (0.3)
蕁麻疹	3 (0.5)	6 (1.0)
紅斑	2 (0.3)	6 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒性皮膚疹	0	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)	3 (0.5)
丘疹	1 (0.2)	2 (0.3)
乾癬	0	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.2)	1 (0.2)
水疱	0	1 (0.2)
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.2)
ばら色糝糠疹	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.8)	12 (1.9)
関節痛	1 (0.2)	6 (1.0)
背部痛	0	1 (0.2)
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)
骨痛	0	2 (0.3)
筋力低下	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格不快感	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	15 (2.4)	24 (3.8)
貧血	3 (0.5)	6 (1.0)
リンパ球減少症	4 (0.6)	7 (1.1)
白血球減少症	6 (1.0)	9 (1.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)
	ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)
白血球増加症	0	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.2)	3 (0.5)
リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
顆粒球増加症	0	1 (0.2)
神経系障害	14 (2.2)	21 (3.3)
頭痛	7 (1.1)	10 (1.6)
浮動性めまい	2 (0.3)	2 (0.3)
傾眠	4 (0.6)	5 (0.8)
感覚鈍麻	0	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)	2 (0.3)
味覚不全	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚障害	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3)	2 (0.3)
注入に伴う反応	2 (0.3)	2 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (0.6)	6 (1.0)
低カリウム血症	0	1 (0.2)
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)
高脂血症	0	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)
低蛋白血症	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	8 (1.3)
咳嗽	1 (0.2)	2 (0.3)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	1 (0.2)
鼻閉	0	1 (0.2)
鼻出血	1 (0.2)	1 (0.2)
喉頭不快感	0	1 (0.2)
拘束性肺疾患	0	1 (0.2)
血管障害	3 (0.5)	5 (0.8)
高血圧	1 (0.2)	3 (0.5)
ほてり	1 (0.2)	1 (0.2)
紅痛症	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	2 (0.3)
腎結石症	0	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.2)
精神障害	3 (0.5)	6 (1.0)
不安	1 (0.2)	2 (0.3)
うつ病	0	1 (0.2)
睡眠障害	0	1 (0.2)
気分動揺	1 (0.2)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	5 (0.8)
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)
脂肪肝	0	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.2)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮ポリープ ^{*)}	1 (0.4)	1 (0.4)

器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)
	ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)
眼障害	1 (0.2)	2 (0.3)
ドライアイ	0	1 (0.2)
ぶどう膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	5 (0.8)	6 (1.0)
過敏症	2 (0.3)	2 (0.3)
輸注関連過敏反応	3 (0.5)	3 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)	2 (0.3)

MedDRA/J ver26.0

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N=356

*b: 女性特異的な事象に対する分母: N=274

器官別大分類 基本語	CD Induction (導入期)	CD Treatment Regimen (投与期全体)
	ミリキズマブ群 (n=630)	ミリキズマブ群 (n=630)
洞性頻脈	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺 伝性障害	1 (0.2)	1 (0.2)
肛門位置異常	1 (0.2)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期 の状態	0	1 (0.2)
自然流産	0	1 (0.2)

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

<オンボ一点滴静注>

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。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。効能ごとに以下の希釈方法に従って調製を行うこと。効能ごとに希釈方法及び液量が異なることに留意する。

(1) 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎患者に投与する場合、本剤1バイアル(15 mL、300 mg)を用いる。本剤1バイアルから薬液15 mL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。

(2) クロウン病

クロウン病患者に投与する場合、本剤3バイアル(合計45 mL、900 mg)を用いる。100～250 mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルからあらかじめ希釈液45 mLを抜き取る。次に、本剤3バイアルから薬液15 mLずつ、合計45 mL(900 mg)を注射針(18～21ゲージ推奨)を用いて抜き取り、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。

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

〈潰瘍性大腸炎〉

14.2.1 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。

〈クローン病〉

14.2.2 本剤は、90 分以上かけて点滴静注すること。

〈効能共通〉

14.2.3 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。効能ごとに用量が異なるため適切に調整、投与できるよう設定した。

投与速度が速いと過敏症の発現リスクが高まる可能性があることから臨床試験で安全性を確認した投与速度にて投与するよう設定した。

〈オンボー皮下注〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

〈効能共通〉

14.1.1 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

14.1.2 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が望ましい。

〈クローン病〉

14.1.3 投与 45 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が望ましい。

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、効能ごとに投与前の準備及び投与時の注意を、他剤を参考に設定した。

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 免疫原性

<潰瘍性大腸炎>

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。

<クローン病>

ミリキズマブを 12 ヶ月間投与されたクローン病患者のうち、12.7%(79/622 例)でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 98.7%(78/79 例)は中和抗体であった。日本人患者では、9.1%(1/11 例)でミリキズマブに対する抗体が産生され、それは中和抗体であった。

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。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

<潰瘍性大腸炎>

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^{38)、39)}。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^{39)、40)}。[1.1、8.6 参照]

<クローン病>

クローン病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:1178 例、総曝露期間:2004.2 人年)、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は 0.2/100 人年(発現割合:0.3%、4/1178 例)であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、クローン病患者で報告されている悪性腫瘍の発現率(0.27~1.49/100 人年)の範囲内であった^{41)、42)}。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.0/100 人年(発現割合:0.1%、1/1178 例)であった。[1.1、8.6 参照]

(解説)

15.1.1

<潰瘍性大腸炎>

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。

〈クローン病〉

国際共同第Ⅲ相試験(VIVID-1 試験)における免疫原性データ及び評価結果に基づき設定した。

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³⁷⁾

(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⁴³⁾、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 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 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⁴⁴⁾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 $127000 \mu g \cdot h/mL$ 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 $AUC(538 \mu g \cdot day/mL)$ 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 $AUC(160 \mu g \cdot day/mL)$ 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 200 mg オートインジェクター、オンボ一皮下注 100 mg シリンジ、オンボ一皮下注 200 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 カ月

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他患者向け資材:オンボア[®]を使用される患者さんへ、オンボア[®]を使用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ(オートインジェクター用、シリンジ用)、オンボア[®]を使用されるクローン病の患者さんへ(オートインジェクター用、シリンジ用)(追加のリスク最小化活動として作成されている資材、「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
オンボア点滴静注 300 mg	2023年3月27日	30500AMX00118	2023年5月24日	2023年6月21日
オンボア皮下注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
オンボア皮下注200 mg オートインジェクター	2025年3月27日	30700AMX00067	2025年5月21日	2025年6月23日
オンボア皮下注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
オンボア皮下注200 mg シリンジ	2025年3月27日	30700AMX00068	2025年5月21日	2025年8月25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

効能又は効果追加、用法及び用量の追加 2025年3月27日

追加された効能又は効果

＜オンボア点滴静注＞＜オンボア皮下注＞

中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

追加された用法及び用量

＜オンボア点滴静注＞

〈クローン病〉

通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgを4週間隔で3回(初回、4週、8週)点滴静注する。

また、ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1回900mgを4週間隔で3回点滴静注することができる。

<オンボー皮下注>

<クローン病>

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

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

<潰瘍性大腸炎>

10 年：2023 年 3 月 27 日～2033 年 3 月 26 日

<クローン病>

潰瘍性大腸炎の再審査期間の残余期間：2025 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
オンボー点滴静注 300 mg	2399407A1021	2399407A1021	1992403010101	629924001
オンボー皮下注100 mg オートインジェクター	2399407G2020	2399407G2020	潰瘍性大腸炎用包装 1992410010101	629924101
			クローン病用包装 1879117010101	
オンボー皮下注100 mg シリンジ	2399407G1024	2399407G1024	潰瘍性大腸炎用包装 1992427010101	629924201
			クローン病用包装 1879124010101	
オンボー皮下注200 mg オートインジェクター	2399407G4023	2399407G4023	クローン病用包装 1879117010201	629935401
オンボー皮下注200 mg シリンジ	2399407G3027	2399407G3027	クローン病用包装 1879124010201	629935301

※潰瘍性大腸炎用包装 : 100 mg×2

クローン病用包装 : 100 mg×1 +200 mg×1

14. 保険給付上の注意

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について(令和 6 年 5 月 31 日付 保医発 0531 第 1 号、令和 7 年 5 月 20 日付保医発 0520 第 1 号)抜粋

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

(2) オンボー皮下注 100mg オートインジェクター、同皮下注 100mg シリンジ、同皮下注 200mg オートイン

ジェクター及び同皮下注 200mg シリンジ

- ① 本製剤はミリキズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成 20 年厚生労働省告示第 59 号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

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) Lichtenstein G. R, et al.: <i>Am J Gastroenterol.</i> 2018; 113(4): 481–517 | (29610508) |
| 10) Lichtenstein G. R, et al.: <i>Gastroenterol Hepatol (N Y).</i> 2022; 18(1): 32–43 | (35505770) |
| 11) 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) | |
| 12) 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) | |
| 13) 社内資料: 健康被験者を対象とした海外第I相試験(AMBT試験)(2025年3月27日承認、CTD2.7.6.4) | |
| 14) 社内資料: 健康被験者を対象とした海外第I相試験(AMBY試験)(2025年3月27日承認、CTD2.7.6.5) | |
| 15) 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) | |
| 16) 社内資料: クローン病患者を対象とした国際共同第II相試験(AMAG試験)(2025年3月27日承認、CTD2.7.6.6) | |
| 17) 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) | |
| 18) 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) | |
| 19) Schroeder K. W, et al.: <i>N Engl J Med.</i> 1987; 317(26): 1625–1629 | (3317057) |
| 20) 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) | |
| 21) Geboes K, et al.: <i>Gut.</i> 2000; 47(3): 404–409 | (10940279) |
| 22) 社内資料: クローン病患者を対象とした国際共同第III相試験(AMAM試験)(2025年3月27日承認、CTD2.7.6.7) | |
| 23) Daperno M, et al.: <i>Gastrointest Endosc.</i> 2004; 60(4): 505–512 | (15472670) |
| 24) Best WR, et al.: <i>Gastroenterology</i> 1976; 70(3): 439–444 | (1248701) |
| 25) Best WR, et al.: <i>Gastroenterology</i> 1979; 77(4Pt2): 843–846 | (467941) |
| 26) 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) | |
| 27) 社内資料: クローン病患者を対象とした国際共同第III相試験(AMAX試験)(2025年3月27日承認、CTD2.7.6.8) | |
| 28) 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)(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4、2.7.6.6) | |

- 29) 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)
- 30) 社内資料:炎症バイオマーカー(2025年3月27日承認、CTD2.7.3.2.1.3.6)
- 31) 社内資料:ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAN試験、AMBG試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.3)
- 32) 社内資料:ミリキズマブの臨床薬理に関する概括評価
- 33) 社内資料:ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAM試験)
- 34) 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)
- 35) Kane S. V, et al.: Am J Gastroenterol. 2009; 104(1): 228-233 (19098873)
- 36) Koenig A, et al.: J Hum Lact. 2005; 21(4): 439-443 (16280560)
- 37) 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)
- 38) Biancone L, et al.: J. Crohns. Colitis. 2016; 10(8): 913-924 (26933032)
- 39) Taborelli M, et al.: PLoS One. 2020; 15(6): e0235142 (32574216)
- 40) van den Heuvel T. R. A, et al.: Int. J. Cancer. 2016; 139(6): 1270-1280 (27170593)
- 41) Wu S, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2023; 29(3): 384-395 (35639937)
- 42) So J, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2017; 23(11): 2061-2068 (28991855)
- 43) Everds N. E, et al.: Toxicol Pathol. 2013; 41(2): 280-302 (23471185)
- 44) Langowski J. L, et al.: Nature. 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

2025年1月現在、44以上の国又は地域において承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 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り)

○中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)

<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>

○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り)

○中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)

<オンボ一皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボ一皮下注 200 mg シリンジ>

○中等症から重症の活動期クローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)

5. 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>

<潰瘍性大腸炎>

5.1 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]

<クローン病>

5.2 過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法(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]

6. 用法及び用量

<オンボ一点滴静注>

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはミキズマブ(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。

<クローン病>

通常、成人にはミキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 900 mg を4週間隔で3回(初回、4週、8週)点滴静注する。

また、ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1回 900 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

＜オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 100 mg シリンジ＞

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

〈クローン病〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了 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 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

＜オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、オンボー皮下注 200 mg シリンジ＞

〈クローン病〉

ミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による治療終了 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 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

7.用法及び用量に関連する注意

＜オンボー点滴静注＞

〈効能共通〉

7.1 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.2 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。

7.3 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 週間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。

〈クローン病〉

7.4 本剤の 3 回目投与の 4 週後にミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を開始すること(皮下投与用製剤による治療の用法及び用量は、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)。本剤による治療開始から 24 週間までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。

7.5 ミリキズマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱し、再度の本剤の 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 週間後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。再度の本剤

の 3 回投与の 4 週後に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治療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。皮下投与用製剤による治療中の 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。

<オンボー皮下注>

<効能共通>

7.1 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。

7.2 100 mg 製剤と 200 mg 製剤の生物学的同等性は示されていない。200 mg 製剤はクローン病のみに使用すること。

<潰瘍性大腸炎>

7.3 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 週後から本剤の皮下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。

7.4 ミリキズマブ(遺伝子組換え)200 mg を投与するために、本剤 100 mg 製剤 2 本を皮下に投与すること。

<クローン病>

7.5 ミリキズマブ(遺伝子組換え)治療開始から 24 週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。

7.6 本剤の皮下投与による治療中に効果が減弱し、再度のミリキズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の 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 週後から本剤の皮下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、本剤の皮下投与による治療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。本剤の皮下投与による治療中の 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。

7.7 ミリキズマブ(遺伝子組換え)300 mg を投与するために、1 回につき本剤 100 mg 製剤 1 本と本剤 200 mg 製剤 1 本の合計 2 本を任意の順で皮下に投与すること。

外国における承認状況(2025年2月時点)

国名	米国
販売名	OMVOH
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2023年10月26日
剤形	注射剤
含量	静脈内投与:300 mg / 15 mL 皮下注射:100 mg / mL、200 mg / 2 mL
効能又は効果	・成人における中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎 ・成人における中等症から重症の活動性クローン病
用法及び用量	潰瘍性大腸炎での推奨用量 導入用量 0週、4週及び8週:300 mgを、30分以上かけて点滴静注する。 維持用量 12週とその後、4週ごと:200 mg(100 mgの皮下注射を2本)を、皮下注射する。 クローン病での推奨用量 導入用量 0週、4週及び8週:900 mgを、90分以上かけて点滴静注する。 維持用量 12週とその後、4週ごと:300 mg(100 mgと200 mgを順不同で連続注射)を、皮下注射する。

国名	欧州*
販売名	Omvoh
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2023年5月26日
剤形	注射剤
含量	静脈内投与:300 mg / 15 mL 皮下注射:100 mg / mL、200 mg / 2 mL
効能又は効果	潰瘍性大腸炎 従来の治療法又は生物学的治療法のいずれかに対して効果不十分又は反応消失、又は不耐性がある中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎 クローン病 従来の治療法又は生物学的治療法のいずれかに対して効果不十分又は反応消失、又は不耐性がある中等症から重症の活動性クローン病
用法及び用量	<u>潰瘍性大腸炎</u> ミリキズマブの推奨用量は2つのパートからなる。

	<p>導入用量 導入用量は、300 mgを、0 週、4 週及び 8 週に 30 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量 維持用量は、導入用量の投与後に 200 mg(すなわち 2 本の 100 mg プレフィルドシリンジ又は 2 本の 100 mg プレフィルドペン)を、4 週ごとに皮下注射する。</p> <p>クローン病 ミリキズマブの推奨用量は 2 つのパートからなる。</p> <p>導入用量 導入用量は、900 mg(300 mg のバイアルを 3 個)を、0 週、4 週及び 8 週に 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量 維持用量は、導入用量の投与後に 300 mg(すなわち 1 本の 100 mg プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン、及び 1 本の 200 mg プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン)を、4 週ごとに皮下注射する。 皮下注射の順番は任意の順番で投与することができる。 200 mg プレフィルドシリンジ及び 200 mg プレフィルドペンはクローン病の治療にのみ用いる。</p>
--	---

*中央審査方式により承認

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>

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類、米国の添付文書、欧州の SmPC とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

<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³⁷⁾。

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。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2025 年 2 月)

参考: 分類の概要

オーストラリアの分類: (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 1 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to OMVOH during pregnancy. Pregnant women exposed to OMVOH and healthcare providers are encouraged to call Eli Lilly and Company at 1-800-Lilly-Rx (1-800-545-5979).</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from case reports of mirikizumab-mrkz use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Although there are no data on mirikizumab-mrkz, monoclonal antibodies can be actively transported across the placenta, and mirikizumab-mrkz may cause immunosuppression in the in utero-exposed infant. An enhanced pre- and post-natal development study conducted in pregnant monkeys at a dose 20 times the maximum recommended human dose (MRHD) revealed no adverse developmental effects to the developing fetus, or harm to infant monkeys from birth through 6 months of age. There are risks of adverse pregnancy outcomes associated with increased disease activity in women with inflammatory bowel disease (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Transport of endogenous IgG antibodies across the placenta increases as pregnancy progresses, and peaks during the third trimester. It is unclear whether mirikizumab-mrkz may interfere with an infant's immune response to infections.

Therefore, monitoring for the development of serious infection during the first 2 months of life in infants exposed in utero is recommended.

Data

Animal Data

An enhanced pre- and postnatal development study was conducted in cynomolgus monkeys administered mirikizumab-mrkz by intravenous injection during organogenesis to parturition at a dose of 300 mg/kg twice weekly (20 times the MRHD based on exposure comparisons). Mirikizumab-mrkz crossed the placenta in monkeys. No maternal toxicity was noted in this study. No mirikizumab-mrkz-related effects on morphological, functional or immunological development were observed in infant monkeys from birth through 6 months of age. However, incidences of embryo/fetal loss were higher in the treated groups compared to control (6.7% [1 of 15] in controls vs 26.7% [4 of 15] at 300 mg/kg (20 times the MRHD, based on exposure comparisons) but were within the range of historical control data. Following delivery, most adult female cynomolgus monkeys and all infants from the mirikizumab-mrkz-treated group had measurable serum concentrations up to 28 days postpartum. In the infant monkeys, mean serum concentrations were approximately 4.8 times the respective mean maternal concentrations.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of mirikizumab-mrkz in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to mirikizumab-mrkz are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered

	<p>along with the mother's clinical need for OMVOH and any potential adverse effects on the breastfed infant from OMVOH or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州の SmPC (2025 年 2 月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 10 weeks after treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There is a limited amount of data from the use of mirikizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Omvoh during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether mirikizumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Omvoh therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>The effect of mirikizumab on human fertility has not been evaluated (see section 5.3).</p>

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

<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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 1 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of OMVOH have not been established in pediatric patients.
欧州の SmPC (2025 年 2 月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of Omvoh in children and adolescents aged 2 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Omvoh in children below 2 years for the indication of ulcerative colitis or Crohn's disease.

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

最新の電子添文、インタビューフォームの他、電子添文改訂のお知らせ、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: オンボア[®]を使用される患者さんへ、オンボア[®]を使用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ(オートインジェクター用、シリンジ用)、オンボア[®]を使用されるクローン病の患者さんへ(オートインジェクター用、シリンジ用)]などを掲載

