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

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　潰瘍性大腸炎 4
2.5.1.1.1　有病率 4
2.5.1.1.2　患者への影響 5
2.5.1.1.3　治療の現状及びアンメットメディカルニーズ 5
2.5.1.1.3.1　治療の現状 5
2.5.1.1.3.2　アンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.2　ミリキズマブを潰瘍性大腸炎に対して開発する科学的背景 7
2.5.1.3　臨床開発の経緯 7
2.5.1.3.1　日本での臨床開発の経緯 11
2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 11
2.5.1.5　臨床データパッケージ 12
2.5.1.6　申請する効能又は効果、並びに用法及び用量 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1　薬物動態 21
2.5.3.1.1　全般的な薬物動態 21
2.5.3.1.2　ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 22
2.5.3.1.3　ミリキズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響 24
2.5.3.2　薬力学 24
2.5.3.2.1　第 1 相及び第 2 相試験のサイトカインに関する結果 24
2.5.3.2.2　第 3 相試験の C 反応性タンパクと便中カルプロテクチンに関する結果 24
2.5.3.3　曝露量-反応関係及び市販用量 24
2.5.3.3.1　有効性についての曝露量-反応関係 24
2.5.3.3.2　市販予定の用量での臨床薬理 27
2.5.3.4　免疫原性 28
2.5.4　有効性の概括評価 29
2.5.4.1　試験デザイン 29
2.5.4.1.1　解析対象集団 31
2.5.4.2　評価項目 31
2.5.4.3　統計解析 33
2.5.4.4　人口統計学的特性及び疾患特性 34
2.5.4.5　有効性の結果 34
2.5.4.5.1　寛解導入試験（AMAN 試験） 34
2.5.4.5.1.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目 34
2.5.4.5.1.2　臨床的有効性のその他の根拠 36
2.5.4.5.2　寛解維持試験（AMBG 試験） 40
2.5.4.5.2.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目 40
2.5.4.5.2.2　臨床的有効性のその他の根拠 44
2.5.4.5.2.3　継続導入投与及び再導入投与での有効性解析 46
2.5.4.5.2.3.1　ミリキズマブ導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与 47
2.5.4.5.2.3.2　非盲検下再導入投与 47
2.5.4.5.3　日本人集団の結果 48
2.5.4.5.3.1　自己投与 48
2.5.4.5.4　有効性の結論 49
2.5.5　安全性の概括評価 52
2.5.5.1　安全性の評価方法 52

2.5.5.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 53
2.5.5.3　曝露状況 54
2.5.5.4　有害事象 54
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象 55
2.5.5.4.2　ミリキズマブ投与を非盲検下で受けた被験者の有害事象 58
2.5.5.4.3　死亡及び重篤な有害事象 60
2.5.5.4.4　治験薬の投与中止に至った有害事象 61
2.5.5.5　注目すべき有害事象 61
2.5.5.5.1　肝に対する安全性 62
2.5.5.5.2　感染症及び日和見感染 64
2.5.5.5.3　過敏症反応 68
2.5.5.5.4　注入部位反応及び注射部位反応 69
2.5.5.5.5　脳心血管系イベント 69
2.5.5.5.6　悪性腫瘍 70
2.5.5.5.7　うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象 71
2.5.5.6　臨床検査 72
2.5.5.7　バイタルサイン 72
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性 72
2.5.5.8.1　日本人集団と全体集団の安全性比較 72
2.5.5.8.2　プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターによる自己投与の安全性 73
2.5.5.9　安全性の結論 73
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1　治療の背景 75
2.5.6.1.1　疾患又は症状 75
2.5.6.1.2　現行の治療 75
2.5.6.2　ベネフィット 75
2.5.6.3　リスク 78
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7　参考文献 82

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AI	オートインジェクター（autoinjector）
ACG	米国消化器病学会（American College of Gastroenterology）
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AESI	注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
5-ASA	5-aminosalicylic acid（5-アミノサリチル酸）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
$AUC_{tau,ss}$	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（area under the serum concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state）
BMI	body mass index
CD	クローン病（Crohn’s disease）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における C_{max}（maximum observed serum drug concentration during a dosing interval at steady state）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CrCL	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CRP	C 反応性タンパク（C-reactive protein）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interantion）
DILI	薬物性肝障害（drug induced liver injury）
ECCO	European Crohn’s and Colitis Organization
eCOA	電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcome assessment）
EQ-5D-5L	European QoL Health Questionnaire-5 Dimensions-5 Levels
ES	内視鏡所見サブスコア（endoscopic subscore）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HLT	高位語（high-level term）
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
IBDQ	炎症性腸疾患質問票（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IgG	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IR	発現率（incidence rate）
IV	静脈内（intravenous）
JAK	ヤヌスキナーゼ（Janus kinase）
LOR	効果減弱（Loss of Response）
LS	最小二乗（least squares）
MACE	主要心血管イベント（major adverse cardiovascular events）

略語	定義
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mITT	modified Intent-to-Treat
MCS	SF-36 精神的健康度（SF-36 mental health component score）
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measures）
MMS	modified Mayo score
NMSC	非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancer）
NRI	nonresponder imputation
NRS	numeric rating scale
PCS	SF-36 身体的健康度（SF-36 physical health component score）
PFS	プレフィルドシリンジ（prefilled syringe）
PGRS	患者による重症度に関する全般的評価（Patient's Global Rating of Severity）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PT	基本語（preferred term）
PYE	patient years of exposure
QOL	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）（Quality of Life）
Q4W	4 週ごと（every 4 weeks）
Q12W	12 週ごと（every 12 weeks）
RB	直腸出血（rectal bleeding）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SC	皮下（subcutaneous）
SF	排便回数（stool frequency）
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
TBL	総ビリルビン（total bilirubin）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現した抗薬物抗体（treatment-emergent ADA）
TEAE	treatment-emergent adverse event
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
VAS	Visual Analog Scale
V_2	中心コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the central compartment）
V_3	末梢コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the peripheral compartment）
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Instrument

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
AMAA	I6T-MC-AMAA
AMAC	I6T-MC-AMAC
AMAD	I6T-JE-AMAD
AMAE	I6T-MC-AMAE
AMAL	I6T-MC-AMAL
AMAN	I6T-MC-AMAN
AMAP	I6T-MC-AMAP
AMBG	I6T-MC-AMBG
AMBW	I6T-MC-AMBW

2.5.1　製品開発の根拠

ミリキズマブは、大腸粘膜の炎症に関与するサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットに結合するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

今回、以下に示すミリキズマブの UC 患者を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験を実施し、ミリキズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、中等症から重症の UC に対する寛解導入及び寛解維持を適応症として本製造販売承認申請を行うこととした。

- AMAN 試験：12 週間の寛解導入試験
- AMBG 試験：40 週間の寛解維持試験

2.5.1.1　潰瘍性大腸炎

UC は、直腸及び結腸の炎症を特徴とする慢性疾患であり、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である」と定義される。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や便失禁、及びしぶり腹（便意を感じても排便がない状態）なども認められる（日比・久松 2017）。

UC の診断には海外と日本で大きな違いはない。大腸内視鏡検査や生検組織検査を行い、血液検査等により UC の鑑別診断を行う。日本のガイドラインでは、UC の重症度は臨床症状、徴候、血液検査所見などに基づき軽症、中等症及び重症の 3 つに分類される。排便回数 1 日 4 回以下で、血便はあってもわずかであり、発熱、頻脈、貧血などの全身徴候を伴わない場合を「軽症」、排便回数 1 日 6 回以上、かつ著明な血便や発熱、頻脈、貧血などの全身徴候を伴う場合を「重症」とし、その中間を「中等症」とする（日本消化器病学会 2020）。

UC の病期は活動期と寛解期の 2 つに分類される。活動期は血便が出現し、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である。一方、寛解期は血便が消失し、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である（久松 2022）。多くの UC 患者は、寛解と再燃を繰り返す。

2.5.1.1.1　有病率

UC の罹患率はアフリカ、アジア及び南米の新興工業地域で着実に増加している（Kaplan and Ng 2017）。罹患率の上昇は、文化及び社会の西洋化により二次的に起こっていると考えられている。北米、ヨーロッパ、及びオセアニアなどの西洋化が進んだ国々での UC 罹患率は安定しているが、UC の死亡率が低いこと、発症年齢が若いこと、及び現在完治する治療法がないことから、有病率は着実に上昇している（Windsor et al. 2019）。世界での人口 10 万人あたりの UC 有病率は以下の通りである（Ng et al. 2017）。

- 北米：140～286 人
- ヨーロッパ：2.4～505 人
- アジア：4.6～57.3 人
- 南米：4.7～44.3 人
- アフリカ：10.6 人

2014 年の疫学調査の結果、日本での人口 10 万人あたりの UC 有病率は 172.9 人と報告されており、過去 20 年で大幅に上昇している（Murakami et al. 2019）。

2.5.1.1.2　患者への影響

2019 年に発刊された American College of Gastroenterology（ACG）によるガイドラインでは、UC 治療の理想的な目標はステロイドフリーの持続的な寛解の維持であることとされ、また適切な心理社会的サポート、正常な QOL、入院や手術の予防、及び癌の予防も必要であることが述べられている（Rubin et al. 2019）。

強力な抗炎症作用を有するコルチコステロイドは UC の寛解導入に有用とされているが、寛解維持効果はなく、長期投与による副作用がある。また、コルチコステロイドを寛解導入に用いる場合にも、効果判定後には漸減中止することが必要であり、ECCO guideline/consensus では投与開始後 3 ヵ月以内にプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下にすることが推奨されている（日本消化器病学会. 2020）。しかし、治療法の進歩にもかかわらず、UC 診断後 5 年間に患者がステロイドを使用している相対リスクは依然として高いままである（Selinger et al.2017）。

UC の症状により社会活動が制限されるため、UC 患者では QOL が低下する。このうち、便意切迫感は UC 患者が最小限に抑えたい又は消失させたいと願う最も厄介な症状とされている（Casellas et al. 2017; Rubin et al. 2019）。日本の UC 患者に対し、改善を希望する症状を調査した結果、下痢（60.7%）、血便（59.7%）、及び腹痛（58.1%）などの UC の代表的な症状に加え、便意切迫感（62.5%）及び便失禁（36.9%）という症状が高い割合で挙げられた（Hibi et al. 2020）。さらに、ACG ガイドラインでは、便意切迫感が疾患活動性の重症度を示す重要な症状とされ、UC 治療の一部としてコントロールすることが推奨されている（Rubin et al. 2019）。

治療に対し十分な反応が得られ、臨床的寛解を達成した UC 患者は、健康関連 QOL を一般集団と同程度まで回復できる。しかし、内科的治療で十分な効果がなく、QOL 低下が見られる場合や、内科的治療で重大な副作用が発現、又は発現する可能性が高い場合等、難治例では手術適応となり、大腸切除が行われることがある。

慢性炎症は発癌の重要なリスク因子であり、長期罹患 UC 患者は大腸癌のリスクが高いことが知られている。また、UC 患者の 3%～8%は原発性硬化性胆管炎を合併している。これは、胆管の慢性疾患であり、合併している場合は、進行性の肝疾患及び結腸直腸癌のリスクが高まる（Tanaka and Mertens 2016）。

2.5.1.1.3　治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

2.5.1.1.3.1　治療の現状

治療目標

UC の治療目標は、日本と海外で差は無く、ステロイド離脱を含む寛解の導入及びその維持の 2 つに分類される（Magro et al. 2017; Rubin et al.2019; Raine et al. 2022）。

現在日本で用いられる内科的治療

日本では海外と異なり、ステロイド抵抗例に対し血球成分除去療法を用いることがある。この点を除くと、日本と海外の治療の現状に顕著な差は無い。

- 従来治療薬
  - 5-ASA 製剤（サラゾスルファピリジン、メサラジン）
  - コルチコステロイド
  - 免疫調節剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン）
  - 免疫抑制剤（シクロスポリン［保険未承認］、タクロリムス）
- 生物学的製剤
  - 抗 TNF-α抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）
  - 抗$\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体製剤（ベドリズマブ）
  - IL-12/23 p40 抗体製剤（ウステキヌマブ）
- JAK 阻害剤（トファシチニブ）
- 血球成分除去療法

日本での治療指針

日本と海外で治療指針に大きな違いは無い。

寛解導入

5-ASA 製剤、コルチコステロイド、及び免疫調整剤を用いる。

中等症から重症の活動性 UC 患者がかなりの割合で、5-ASA 又はコルチコステロイドなどの薬剤で効果不十分であるか、5-ASA 又は免疫調節剤で臨床的改善を維持できないか、コルチコステロイドの投与を漸減又は中止すると疾患活動性が再上昇する（Dignass et al. 2012）。新規に UC を発症した患者の 45%がステロイド全身投与を要し、2 年後にはそのうち 11%がステロイド抵抗例（ステロイド投与で効果不十分）、38%がステロイド依存例（ステロイド漸減中の再燃）に移行したとの報告がある（Khan et al. 2013）。これらの患者の多くは、次のステップの治療を必要とする。生物学的製剤、血球成分除去療法、JAK 阻害剤、及び免疫抑制剤は、ほかの UC 治療薬が無効、効果不十分、又は不耐である患者に対する UC 治療薬として適応が認められている。

寛解維持

上記の寛解導入療法で臨床的寛解を達成した場合、免疫抑制剤はチオプリン製剤に切り替えて寛解維持療法を実施、それ以外の薬剤では同じ薬剤を寛解維持療法として継続投与する。

2.5.1.1.3.2　アンメットメディカルニーズ

第 2.5.1.1.3.1 項で述べたとおり、従来治療薬で効果不十分な UC 患者に対する治療薬として生物学的製剤や低分子医薬品である JAK 阻害剤などが臨床応用され、UC 患者に対する治療の選択肢は増加した。しかし依然として、これらの UC 治療薬に対しても無効、効果不十分、又は不耐である患者が存在するため、別の作用機序を有する薬剤が必要とされている。

UC 患者の約 3 分の 1 は、初回治療に反応しない一次無効例である（Fiorino et al. 2018）。いったんは治療が有効であったにもかかわらず、長期使用に伴って効果が減弱し無効となること（二次無効）も課題である。概して年間約 10%程度の患者に二次無効が起き、5 年で半数近くの患者が二次無効となると考えられている（Reinisch et al. 2012）。IBD の患者に対する抗 TNF-α抗体治療では、30%～40%の患者が反応せず（一次無効）、初回治療に反応した患者でも 30%～40%は、

二次無効例又は不耐となるとの報告もある（Singh et al. 2018）。米国のレセプトデータの調査では、生物学的製剤による治療を開始した UC 患者のうち約 46%が 1 年以内に投与を中止していた（Brady et al.2018）。また、一般的に UC 治療経験がある患者、特に生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良であった患者は、治療がより困難であり、生物学的製剤の使用歴がない患者よりも UC 治療薬に対する反応性が弱い（Feagan et al. 2019; Sands et al. 2019）。

このように既承認の生物学的製剤又は低分子医薬品を適切に投与しているにもかかわらず治療反応がない又は効果減弱が認められる患者では、既存の薬剤とは異なる作用機序で炎症を制御する薬剤に切り替えることが好ましいとの報告がある（Rubin et al.2019）。以上より、既承認の薬剤とは別の作用機序を有する薬剤の開発が期待されている。

2.5.1.2　ミリキズマブを潰瘍性大腸炎に対して開発する科学的背景

IL-23 は IL-12 ファミリーに属するサイトカインであり、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。非臨床試験により、IL-12 は抗腫瘍免疫を強力に誘導すること、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た（Hamza et al. 2010; Tugues et al. 2015）。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 による防御機能が維持できると考えられる（Kurtz et al. 2014; Teng et al. 2015）。

以下に示すような自己免疫疾患及び慢性の炎症性疾患では、IL-23 経路が中心的な役割を果たすことが臨床的に示されている。

- UC
- CD
- 乾癬
- 乾癬性関節炎

以上より、IL-23 受容体及び IL-23 経路を効果的に遮断する薬剤を開発することで、UC に対する新たな治療法を提供できると考える。

2.5.1.3　臨床開発の経緯

本項に記載したすべての臨床試験は、ICH の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）及び実施地域での関連する規制要件を遵守して実施した。

臨床開発プログラムを実施している国々での COVID-19 パンデミックによる影響を最小限とし、被験者の安全性及びデータ入力の継続的な評価を可能とするため、規制ガイダンスに従い治験手順を変更した（FDA 2020）。治験手順の変更によるものも含め、欠測となったデータの影響を評価するために、事前に規定した感度分析を実施し、その結果が有効性に関する主要な解析とおおむね一貫し、かつ統計学的に有意な結果であることを確認した。全体として COVID-19 パンデミックによる治験手順の変更は本製造販売承認申請に含まれる試験結果及び臨床データの質に影響を及ぼさなかったと申請者は考えた。

以下にミリキズマブの臨床開発の経緯を示す。

第 1 相試験

外国人の健康被験者及び尋常性乾癬患者を対象とした第 1 相単回投与試験である AMAA 試験で、ミリキズマブを 600 mg までの用量で単回静脈内投与したとき、良好な安全性プロファイルが示された。この結果に基づき、第 2 相 AMAC 試験で用いるミリキズマブの投与量を決定した。また、日本人と白人での薬物動態の類似性と安全性を検討するため、日本人及び白人の健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験である AMAD 試験を実施した（第 2.5.1.3.1 項）。AMAD 試験では、最終的にミリキズマブ 60～2400 mg を静脈内投与、並びに 200 mg を皮下投与したときの良好な忍容性の結果が得られた。

また、健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験である AMBW 試験で、PFS 又は AI でミリキズマブの投与を行い、これらの投与方法の生物学的同等性が確認された。

第 2 相試験

日本を含む国際共同治験である AMAC 試験は中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として、投与開始後 Week 12 時点での臨床的寛解の導入及び Week 52 時点での臨床的寛解の維持におけるミリキズマブの有効性、並びに安全性等を評価した。

- 寛解導入期の有効性
  Week 0、4、及び 8 時点でプラセボ、ミリキズマブ 50、200、又は 600 mg を静脈内投与した。このうち 50 及び 200 mg 群では、Week 4 及び 8 で曝露量に基づいた用量調整を行い、その結果、寛解導入期全体の平均用量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった。主要評価項目である Week 12 時点での臨床的寛解の解析では、ミリキズマブ IV 600 mg 群とプラセボ IV 群の比較で統計学的な有意差が検出されなかった。そのため、グラフィカル多重検定手順に基づき、ミリキズマブ IV 200 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ IV 群の比較で多重性を調整する検定は実施しなかった。ミリキズマブ IV 200 mg 群では、プラセボ群と比較して Week 12 時点での臨床的寛解を達成した被験者の割合が高かった。
- 寛解維持期の有効性
  Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者には、ミリキズマブ 200 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与した。寛解維持期でミリキズマブ 200 mg の皮下投与を受けた被験者では、臨床的改善、内視鏡的改善、組織学的寛解、患者報告アウトカム、及び QOL を含む複数の指標で、Week 52 まで一貫した有効性が認められた。Q4W 群と Q12W 群の間の有効性の差は大きくなかったが、概して Q4W 群は Q12W 群よりも優れた結果を示した。
- 安全性
  AMAC 試験で新たな安全性の懸念は認められなかった。

AMAC 試験で得られた安全性、有効性、及び薬物動態データに基づき、第 3 相試験の用法用量として、寛解導入療法としてミリキズマブ 300 mg の Q4W での静脈内投与を、寛解維持療法としてミリキズマブ 200 mg の Q4W での皮下投与を選択した。

第 3 相試験

第 3 相試験は、従来治療薬（コルチコステロイド又は免疫調節剤）、生物学的製剤（抗 TNF-α 抗体又は抗$\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体）、又は JAK 阻害剤（トファシチニブ）に対して効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良の UC 患者を対象とした。

UC は寛解導入と寛解維持のための治療を必要とするため、UC を対象とした主要な第 3 相試験は、寛解導入と寛解維持のそれぞれの治療目標に合わせて以下の 2 試験を実施し、ミリキズマブの有効性及び安全性を評価した（図 2.5.1-1）。

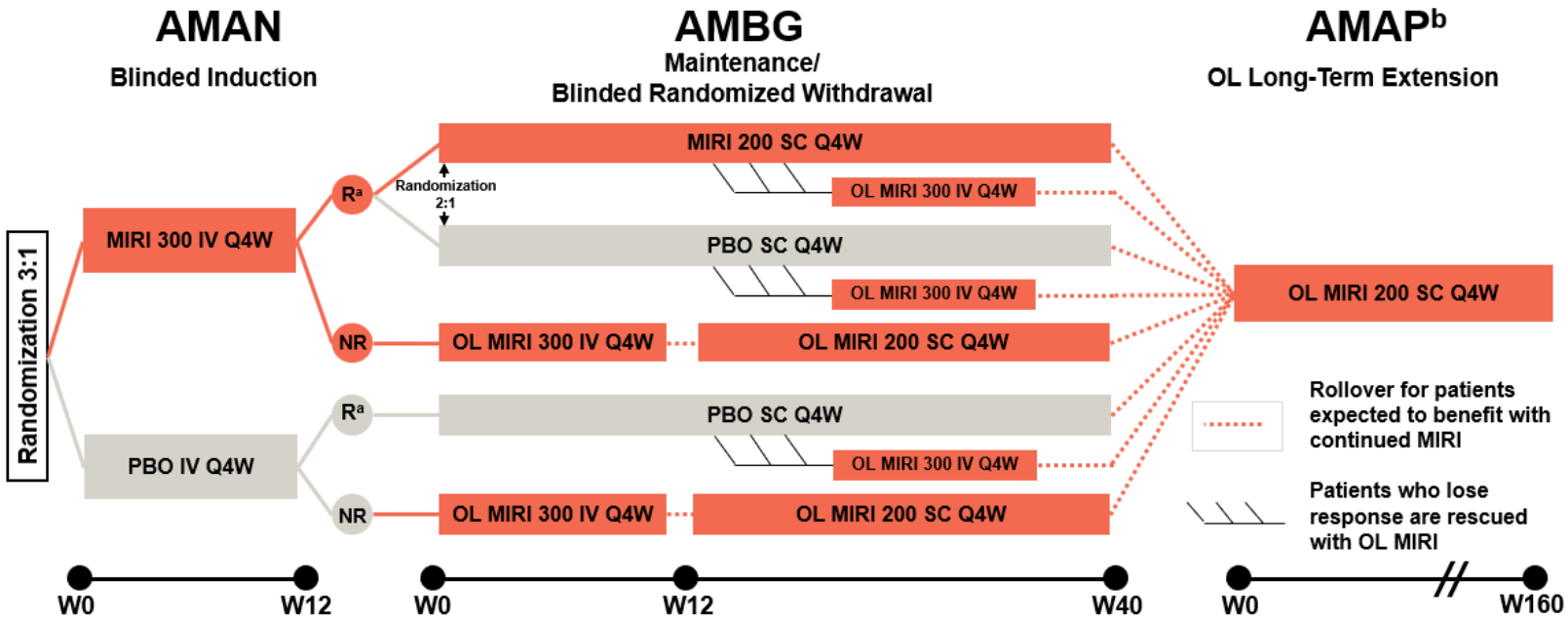
- AMAN 試験：12 週間の寛解導入試験
- AMBG 試験：40 週間の寛解維持試験

AMBG 試験では、AMAN 試験でミリキズマブの投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を、盲検下でミリキズマブ群又はプラセボ群に再度無作為割付し、主要な有効性解析対象集団とした。

さらに、AMBG 試験では以下についても評価した。

- AMAN 試験でミリキズマブ又はプラセボの投与を受けて臨床的改善を達成しなかった被験者に対する継続導入療法
- AMBG 試験期間中にミリキズマブ又はプラセボの投与を受けて LOR が確認された被験者に対する再導入療法

また、AMAN 試験及び AMBG 試験に参加した被験者並びに第 2 相 AMAC 試験に参加した被験者を対象とした第 3 相長期継続投与試験（AMAP 試験）を現在実施中である。そのため、本製造販売承認申請時には安全性の中間解析データを提出する。また、AMAP 試験では、患者の利便性を考慮し、寛解維持期の在宅自己注射の適用を訴求する目的で、日本人 UC 患者の自己投与時の有効性及び安全性等を評価することとした。



Abbreviations = IV = intravenous; mg = milligram; MIRI = mirikizumab; MMS = modified Mayo score; NR = nonresponder; OL = open-label; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; R = responder; SC = subcutaneous; W = week.
[a] Responders at Week 12 of Study AMAN are defined as achieving a decrease in the MMS of ≥2 points and ≥30% decrease from baseline, and a decrease of ≥1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.
[b] Includes patients who completed the Phase 2 Study AMAC, not shown.

図 2.5.1-1　　UC 患者を対象としたミリキズマブの第 3 相試験の概観

ミリキズマブの用法用量

- AMAN 試験：寛解導入療法として、盲検下でミリキズマブ 300 mg 又はプラセボを Q4W で静脈内投与し、主要評価項目及び重要な副次評価項目の投与群比較を両側有意水準 0.00125 として行った。
- AMBG 試験：AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者に対し、寛解維持療法として盲検下でミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを Q4W で皮下投与し、主要評価項目及び重要な副次評価項目の投与群比較を両側有意水準 0.05 として行った。

他の投与方法

上記に加え、AMBG 試験では以下の方法でミリキズマブを投与した。

- 継続導入療法：AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者に対し、非盲検下でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回静脈内投与（AMAN 試験からの合計でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 6 回静脈内投与）。
- 再導入療法：AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した後、AMBG 試験で寛解維持療法としてミリキズマブ又はプラセボを皮下投与したが LOR が確認された被験者に対し、非盲検下でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回静脈内投与。これは、AMAP 試験の用量であるミリキズマブ 200 mg 皮下投与を再開する前に、再度治療ベネフィットを得る目的で行った。

2.5.1.3.1　日本での臨床開発の経緯

第 1 相 AMAA 試験（第 2.5.1.3 項）に日本人被験者が含まれていなかったことから、第 1 相 AMAD 試験を実施した。その結果、第 2 相試験で計画された最高用量（UC 患者を対象とした第 2 相試験：600 mg）の日本人での忍容性並びに日本人及び白人の薬物動態の類似性が確認できたため、日本からも第 2 相 AMAC 試験に参加した。その後、日本から第 3 相 AMAN、AMBG、及び AMAP 試験に参加し、UC 患者での有効性及び安全性を評価した。

ミリキズマブの内因性及び外因性民族的要因の影響の受けやすさを評価したが、UC の治療環境等の外因性民族的要因に起因する大きな差異は認められないと考えた（第 2.5.1.1.3.1 項）。また、第 2 相 AMAC 試験の結果、有効性、安全性、及び PK に日本人と外国人又は日本人と全体集団の間に民族差を示唆する所見は認められなかった（第 2.7.3.4 項）。以上より、日本が参加する国際共同治験の成績から日本人 UC 患者での有効性及び安全性を評価することは妥当と考え、第 3 相試験に参加した。

2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言

ミリキズマブの UC を対象とした臨床開発の実施に際して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と以下の治験相談を実施した。

1)　医薬品[redacted]相談

[redacted]について相談し、総合機構の了承を得た。[redacted]

[redacted]することが適切と考えるとの助言を得た。

2)　医薬品[redacted]相談

[redacted]について総合機構から助言を得た。

3)　医薬品[redacted]相談

[redacted]について相談し、その計画及び実施について了承を得た。[redacted]について了承を得た。

4)　医薬品[redacted]相談

[redacted]について相談し、総合機構から了承を得た。また[redacted]について相談し、総合機構の了承を得た。なお、医薬品[redacted]相談において、[redacted]について相談し、総合機構から了承を得た。

5)　医薬品[redacted]相談

[redacted]について相談を実施し、総合機構の了承を得た。

2.5.1.5　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請のデータパッケージに含めた試験を表 2.5.1-1 に示す。

2.5.1.6　申請する効能又は効果、並びに用法及び用量

今回申請する効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

<u>点滴静注製剤</u>

効能又は効果

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）

用法及び用量

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。

<u>皮下注製剤</u>

効能又は効果

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）

用法及び用量

ミリキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 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 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤学試験：バイオアベイラビリティ（BA）試験									
参考資料	I6T-MC-AMAE 海外試験	5.3.1.2.1	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すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 群、並行群間試験	ミリキズマブ（reference）： 凍結乾燥製剤 250 mg を SC 投与（[redacted] mg/mL [redacted]mL を [redacted]回及び[redacted]mL を [redacted]回の計[redacted]回連続で注射） ミリキズマブ（test 1）： 溶液製剤 250 mg を SC 投与（[redacted]mg/mL [redacted]mL を [redacted]回連続で注射） ミリキズマブ（test 2）： 溶液製剤 500 mg を SC 投与（[redacted]mg/mL [redacted]mL を [redacted]回連続で注射）	健康被験者：54 例 ・ 凍結乾燥製剤 250 mg：18 例 ・ 溶液製剤 250 mg：18 例 ・ 溶液製剤 500 mg：18 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
参考資料	I6T-MC-AMAL 海外試験	5.3.1.2.2	ミリキズマブ凍結乾燥製剤を SC 投与したときに対する用時調製溶液製剤を SC 投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与試験	ミリキズマブ用時調製溶液製剤（test）： 250 mg を SC 投与（[redacted]mg/mL [redacted]mL を [redacted]回注射又は [redacted]mL を [redacted]回注射）又は IV 投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を 30 分以上かけて注入） ミリキズマブ凍結乾燥製剤（reference）： 250 mg を SC 投与（[redacted]mg/mL [redacted]mL を [redacted]回注射及び[redacted]mL を [redacted]回注射）	健康被験者：67 例 ・ 凍結乾燥製剤 SC（reference）：17 例 ・ 溶液製剤[redacted]回 SC（test）：17 例 ・ 溶液製剤[redacted]回 SC（test）：16 例 ・ 溶液製剤 IV（test）：17 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
参考資料	I6T-MC-AMBW 海外試験	5.3.1.2.3	PFS（1.0 mL を 2 回）又は AI（1.0 mL を 2 回）を使用して、ミリキズマブ 200 mg を SC 投与したときの PK を評価すること	第 1 相、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 PFS（reference）： 100 mg/mL 注射用製剤 1 mL を充てんした PFS を使用して SC 投与（無作為に割り付けられた部位［上腕部、大腿部又は腹部］に 2 回連続注射） ミリキズマブ AI（test）： 100 mg/mL 注射用製剤 1 mL を充てんした AI を使用して SC 投与（無作為に割り付けられた部位［上腕部、大腿部又は腹部］に 2 回連続注射）	健康被験者： 240 例 ・ ミリキズマブ 200 mg SC PFS：120 例 ・ ミリキズマブ 200 mg SC AI：120 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
臨床薬物動態（PK）試験：健康被験者における PK 及び初期忍容性試験									
評価資料	I6T-JE-AMAD 海外試験	5.3.3.1.1	国内臨床試験での適切な投与量を決定するため、日本人及び白人の健康被験者を対象にミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること	第 1 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	コホート 1：600 mg IV（[redacted] mg/mL を [redacted] mL） コホート 2：200 mg IV（[redacted] mg/mL を [redacted] mL） コホート 3：200 mg SC（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回連続で注射） コホート 4：60 mg IV（[redacted] mg/mL を [redacted] mL） コホート 5：1200 mg IV（[redacted] mg/mL を [redacted] mL） コホート 6：2400 mg IV（[redacted] mg/mL を [redacted] mL） ミリキズマブ又はプラセボの IV 投与は、30 分以上かけて投与 ミリキズマブ SC 投与は、左又は右腹壁に [redacted] mL を [redacted] 回注射	健康被験者：51 例（日本人 26 例及び白人 25 例） ・ ミリキズマブ単回投与：39 例（IV：33 例、SC：6 例） ・ プラセボ単回投与：12 例（IV：10 例、SC：2 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
参考資料	I6T-MC-AMAA 海外試験	5.3.3.1.2	ミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること	第 1 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	ミリキズマブ[redacted]mL（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]mg の 7 投与量）を 30 分以上かけて単回 IV 投与又はミリキズマブ[redacted]mg（[redacted]mL を[redacted]回連続で注射）を左又は右腹壁に単回 SC 投与 プラセボ約 50 mL を 30 分以上かけて単回 IV 投与	被験者：45 例（乾癬患者：40 例、健康被験者：5 例） ・ ミリキズマブ IV：乾癬患者 33 例（5 mg：3 例、その他の投与量：各 5 例） ・ プラセボ IV：乾癬患者 7 例 ・ ミリキズマブ SC：健康被験者 5 例	健康被験者及び治験担当医師によりベースライン（Day 1）の前 6 ヵ月以上にわたって慢性の尋常性乾癬と診断された乾癬患者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験									
評価資料	I6T-MC-AMAC 国際共同試験	5.3.5.1.1	中等症から重症の活動性UC患者を対象として、Week 12（寛解導入期）時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第2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	寛解導入期 被験者をミリキズマブ600 mg（固定用量）、200 mg（曝露量に応じた用量）、50 mg（曝露量に応じた用量）、又はプラセボに無作為割付し、Week 0、4、及び8にIV投与 寛解維持期 ミリキズマブ投与を受けてWeek 12時点で臨床的改善を達成した被験者： ミリキズマブSC Q4W又はミリキズマブSC Q12Wに無作為割付 プラセボ投与を受けてWeek 12時点で臨床的改善を達成した被験者： プラセボSC投与 継続投与期 Week 12時点で臨床的改善を達成しなかった被験者は継続投与期に移行し、ミリキズマブ1000 mg IV Q4Wの後、ミリキズマブ200 mg SC Q4W	被験者：249例 ・ ミリキズマブIV 600 mg：61例 ・ ミリキズマブIV 200 mg：62例 ・ ミリキズマブIV 50 mg：63例 ・ プラセボIV：63例	中等症から重症の活動性UC患者	寛解導入期：12週間 寛解維持期：92週間 継続投与期：92週間	完了 完全な報告書
評価資料	I6T-MC-AMAN 国際共同試験	5.3.5.1.2	中等症から重症の活動性UC患者を対象として、Week 12時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第3相、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	・ ミリキズマブ300 mg IV Q4W ・ プラセボIV Q4W	被験者：1281例 ・ ミリキズマブ：959例 ・ プラセボ：322例	中等症から重症の活動性UC患者	12週間	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	I6T-MC-AMBG 国際共同試験	5.3.5.1.3	AMAN 試験でミリキズマブによる臨床的改善を達成した被験者を対象として、Week 40（AMAN 試験の投与期間を含めると Week 52）時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の達成で優れているという仮説を検証すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、寛解維持試験	寛解維持期（盲検） ミリキズマブ導入レスポンダー：ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 又はプラセボ SC Q4W プラセボ導入レスポンダー：プラセボ SC Q4W 非盲検継続導入期及び非盲検寛解維持期 導入ノンレスポンダー：ミリキズマブ 300 mg IV Q4W の後、ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 非盲検再導入期 再導入投与：ミリキズマブ 300 mg IV Q4W	被験者：1177 例 ・ ミリキズマブ導入レスポンダー：581 例 ・ プラセボ導入レスポンダー：135 例 ・ ノンレスポンダー：461 例	中等症から重症の活動性 UC 患者	寛解維持期：40 週間 非盲検継続導入期及び非盲検寛解維持期：40 週間 非盲検再導入期：12 週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性試験：非対照試験									
評価資料	I6T-MC-AMAP 国際共同試験	5.3.5.2.1	AMBG 試験でミリキズマブの盲検 SC 投与を受け、Week 40 の来院を完了した被験者を対象に、ミリキズマブの長期有効性を評価すること	第 3 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	ミリキズマブ 200 mg SC Q4W	被験者：899 例	中等症から重症の活動性 UC 患者	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	実施中 安全性の結果を示した報告書

AI = オートインジェクター、BA = バイオアベイラビリティ、IV = 静脈内（投与）、PFS = プレフィルドシリンジ、PK = 薬物動態、Q4W = 4 週ごと、Q12W = 12 週ごと、SC = 皮下（投与）、UC = 潰瘍性大腸炎

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発に用いた複数の製剤（市販予定製剤を含む）のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を 3 つの生物薬剤学試験（AMAE 試験、AMAL 試験、AMBW 試験）で評価した。

製剤

UC を適応症としたミリキズマブの臨床開発プログラムでは、1 種類の凍結乾燥製剤と 3 種類の溶液製剤の合計 4 種類のミリキズマブ製剤を用いた。

初期の第 1 相及び第 2 相試験では、ミリキズマブ [redacted] mg/[redacted]の凍結乾燥製剤を用いた。この凍結乾燥製剤は、臨床試験デザインによって静脈内投与と皮下投与の両方で使用した。

第 3 相試験では、[redacted]の[redacted]を変更し、それまで使用していた凍結乾燥製剤から 2 種類の溶液製剤（寛解導入期で用いる静脈内投与用のミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL 及び寛解維持期で用いる皮下投与用のミリキズマブ注射剤 100 mg/1 mL）に変更し、UC を適応症とした主要な第 3 相試験で用いた。いずれも市販予定製剤と同一である。

上述の 2 種類に加え、別の適応症のための溶液製剤として開発された、ミリキズマブ濃度[redacted]が異なるミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/1 mL を、凍結乾燥製剤と溶液製剤の薬物動態の比較のために使用した。凍結乾燥製剤と溶液製剤の薬物動態の比較を行った AMAE 試験及び AMAL 試験では、ミリキズマブ凍結乾燥製剤 250 mg の皮下投与と、ミリキズマブ溶液製剤 250 mg の皮下投与（ミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/mL を [redacted] mL ずつ、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted] 回連続投与）との、忍容性及び PK の類似性が示された。このことから、第 3 相試験の寛解維持期で使用した製剤及び投与方法（溶液製剤を用いた皮下投与）が、第 2 相 AMAC 試験で使用した凍結乾燥製剤を用いた皮下投与と同程度の曝露量となることが示唆された。

寛解維持期の申請用法

寛解維持期の 200 mg のミリキズマブ皮下投与を容易にするために、単回使用の PFS 及び AI にミリキズマブ注射剤 100 mg/1 mL を充てんした製剤を皮下投与用の市販予定製剤とした。PFS と AI は、同一素材よりなる共通の 1 mL 容量の一次容器を用いた。

生物学的同等性試験の AMBW 試験では、PFS 又は AI でミリキズマブの皮下投与が行われ、PFS 及び AI 投与の生物学的同等性が示された。

すべての第 3 相試験で、寛解維持期のミリキズマブ 200 mg の皮下投与は、PFS 又は AI でミリキズマブ注射剤 100 mg/mL 1 mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で注射（合計で 200 mg/2mL を注射）する投与方法を用い、これを市販予定用法とした。

また、日本では、AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、被験者が自己投与をした際の薬物曝露量への影響を評価した。PFS 又は AI のいずれでも、自己投与への変更による明らかな影響は認められなかった。

生物薬剤学試験結果の概要

- 開発初期の試験で使用した凍結乾燥製剤と第 3 相試験で使用した溶液製剤を AMAE 試験及び AMAL 試験で皮下投与したときの PK は類似していた（第 2.7.1.1.3 項）。

- UC を適応症とした臨床開発プログラムの第 3 相試験で使用した静脈内投与用製剤及び皮下投与用製剤は、それぞれ市販予定の製剤と同一であるため、生物学的同等性試験は必要なかった。
- AMBW 試験の結果、腹部、大腿部、及び上腕部に皮下投与したときの PK に臨床的に意味のある差はなく、ミリキズマブは腹部、大腿部、及び上腕部のいずれの部位にも投与可能である（第 2.7.1.3.2 項）。
- AMBW 試験の結果、市販予定の PFS 及び AI 投与の生物学的同等性が示された。
- AMAP 試験の結果、PFS 又は AI のいずれでも、医療機関の担当者による投与と自己投与とでミリキズマブの薬物曝露量に明らかな違いは認められなかった。
- ミリキズマブ 1 mL AI は、既承認の[redacted]及び[redacted]の 1 mL AI と[redacted]及び[redacted]が同一である。これらの既承認製品の評価データから、ミリキズマブ 1 mL AI について、市販予定製剤として良好な使用性が支持された。
- UC を適応症とした臨床開発プログラムとして実施した生物学的同等性試験（AMBW 試験）及び第 3 相試験で使用した PFS 及び AI は、市販予定製剤と[redacted]や[redacted]（[redacted]と[redacted]しない）の一部が異なるが、[redacted]は同一である。
- UC 患者でのミリキズマブのバイオアベイラビリティは、第 3 相試験の PopPK 解析に基づき、44%と推定された。ミリキズマブのバイオアベイラビリティに臨床的に重要な影響を及ぼす患者因子は認められなかった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

UC 患者でのミリキズマブの臨床薬理の特性を、以下の 5 つの臨床試験で得られた PK 及び曝露量-反応関係の結果を用いて評価した。

- 第 1 相試験：健康被験者及び乾癬患者を対象とした AMAA 試験及び健康被験者を対象とした AMAD 試験
- 第 2 相試験：UC 患者を対象とした AMAC 試験
- 第 3 相試験：UC 患者を対象とした AMAN 試験及び AMBG 試験

これらの臨床試験では、ミリキズマブ 5～2400 mg を静脈内投与又は 120～200 mg を皮下投与した。

本臨床薬理プログラム全体でミリキズマブの PopPK 及び曝露量-反応関係を解析し、被験者背景因子が PK 及び曝露量-反応関係に及ぼす影響を評価した。第 2 相 AMAC 試験のデータを第 3 相試験の用量設定に、第 3 相 AMAN 試験及び AMBG 試験のデータを市販後の用法及び用量の設定に、それぞれ用いた（第 2.7.2.3.4 項）。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　全般的な薬物動態

ミリキズマブを以下のいずれかの用量範囲及び投与方法で投与したとき、ミリキズマブの曝露量は用量に比例して増加した。

- 5～2400 mg を静脈内投与
- 120～250[1] mg を皮下投与

PopPK 解析により、UC 患者でのミリキズマブ皮下投与後の PK は、一次吸収を伴う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で最もよく記述された。ミリキズマブの PK は、健康被験者と UC 患者とで類似していた（第 2.7.2.3.1.3 項）。

UC 患者での $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は、寛解導入期に 300 mg を Q4W で静脈内投与したときは、それぞれ 99.7 μg/mL（22.7%）及び 538 μg*day/mL（34.4%）であり、寛解維持期に 200 mg を Q4W で皮下投与したときは、それぞれ 10.1 μg/mL（52.1%）及び 160 μg*day/mL（57.6%）であった。

吸収

UC 患者にミリキズマブを皮下投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は 2～3 日で C_{max} となった。

第 3 相 PopPK 解析の結果、UC 患者にミリキズマブ 200 mg を皮下投与（上腕部、大腿部、又は腹部）したときのバイオアベイラビリティの幾何平均値（幾何 CV%）は 44%（34%）と推定された。この推定値は、ほかのヒト IgG モノクローナル抗体で報告されている皮下投与時のバイオアベイラビリティの範囲内であった（Richter et al. 2012）。

第 3 相 PopPK 解析及び AMBW 試験の結果、注射部位（腹部、上腕部、又は大腿部）の違いによる臨床的に意味のあるミリキズマブの吸収の差は認められなかった。

[1] 本項に示した臨床薬理試験における皮下投与の最高用量は 200 mg であるが、第 2.5.2 項に示す生物薬剤学試験も踏まえ 250 mg までとした。

分布

UC 患者では、V_2 及び V_3 の幾何平均値（幾何 CV%）の推定値は、それぞれ 3.10 L（18%）及び 1.65 L（40%）となり、定常状態での総分布容積は 4.83 L（21%）と考えられた。これは、末梢コンパートメントへのミリキズマブの分布がわずかであることを示唆している。これらの推定値は、よく知られているほかの IgG モノクローナル抗体で報告されている PK パラメータと同程度であった（Lobo et al. 2004）。

代謝及び排泄

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、内在性 IgG と同様、異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に分解される。

UC 患者での全身クリアランスの幾何平均値（幾何 CV%）は 0.0229 L/h（34%）と推定された。クリアランスに用量依存性は認められなかった。ミリキズマブの $t_{1/2}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は約 9.33 日（40%）と推定され、ほかの IgG モノクローナル抗体で報告されている $t_{1/2}$ の範囲内であった（Lobo et al. 2004）。

用量比例性

ミリキズマブ 5～2400 mg を静脈内投与、又は 120～250 mg を皮下投与したとき、曝露量は用量に比例して増加した。すべての PopPK 解析で、ミリキズマブの PK は線形クリアランスを伴うモデルで最もよく記述され、PK は用量に対して線形であることが示された。

2.5.3.1.2　ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

潰瘍性大腸炎の病態の重症度

アルブミン濃度は、ミリキズマブのクリアランスに対して統計学的に有意な共変量であった。UC の病態が重症な被験者ではアルブミン濃度が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。しかし、アルブミン濃度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でミリキズマブ曝露量に広い範囲の重複があった。これは、アルブミン濃度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く、臨床的に意味のある曝露差を生じさせないことから、UC の病態の重症度に基づくミリキズマブの用量調整が必要ないことを示している。

体重

第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析で、体重はクリアランス及び分布容積の統計学的に有意な共変量であった。全体的に体重が重いほど血清中ミリキズマブ濃度が低い傾向が認められた。しかし、体重の四分位数によって被験者を層別化したとき、体重グループ間でミリキズマブ曝露量に広い範囲の重複があった。この結果は、体重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く、臨床的に意味のある曝露差を生じさせないことから、体重に基づくミリキズマブの用量調整が必要ないことを示している。

BMI

BMI は、皮下投与時のバイオアベイラビリティに対して統計学的に有意な共変量であった。体重と BMI は相関する因子である。そのため、体重及び BMI の相関関係から、ミリキズマブの PK に及ぼす互いに相関し得る体重及び BMI の共変量としての影響を同時に検討した。ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときの AUC 中央値は、母集団全体で 165 µg*day/mL であり、体重の重い集団（四分位数の一番重い層の被験者集団）で 124 µg*day/mL になった。標準体重の被験者と体重の重い被験者の間の AUC の差異は、ミリキズマブを皮下投与したときのミリキズマブ曝露量の個体間差を上回るものではなかった。この結果は、体重又は BMI に基づくミリキズマブの用量調整が必要ないことを示している。

年齢

第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析でミリキズマブの PK に対する年齢の影響を評価した結果、年齢は統計学的に有意な共変量ではないことが確認された。

なお、第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析に含めた被験者（1362 例）のうち、65 歳以上は 99 例（7.27%）であり、75 歳以上は 11 例（0.808%）であった。

性別

第 3 相 PopPK 解析の結果、性別によるミリキズマブの PK への影響は認められなかった。なお、解析対象の男女の割合は男性 60.9%、女性 39.1%であった。

人種／民族

第 3 相 PopPK 解析の結果、人種及び民族は統計学的に有意な共変量ではなかった。また、日本人 UC 患者の PK は、外国人 UC 患者の PK と同様であった。

なお、解析に含まれた人種は、白人（74.7%）、アジア人（22.2%、日本人 10.7%を含む）、アフリカ系（1.06%）、アメリカ先住民（0.974%）、及びその他（1.06%）であり、民族はヒスパニック又はラテン系が 3.81%であった。

腎障害及び肝障害

ミリキズマブはモノクローナル抗体であることから、タンパク質分解によりアミノ酸となって排泄され、未変化体として尿中に排出されることはないと予想される。

第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析では、CrCL 又はベースラインの総ビリルビン値とミリキズマブのクリアランスの間に関連性は認められなかった。

2.5.3.1.3　ミリキズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響

他剤の薬物動態に対するミリキズマブの影響

UC 患者を対象としたミリキズマブの DDI 試験は行われていないものの、ミリキズマブそのものが尿中に排出されないこと、CYP 酵素で代謝されないモノクローナル抗体であること、並びに文献情報を踏まえると、ミリキズマブの併用により薬物動態学的相互作用を生じさせる可能性は低いと考えた（第 2.7.2.3.1.10.1 項）。

ミリキズマブの薬物動態に対する他剤の影響

第 3 相 PopPK 解析の結果、併用薬剤である 5-ASA、コルチコステロイド、又は免疫調節薬は有意な共変量ではなく、ミリキズマブの PK への意味のある影響は認められなかった。第 3 相 PopPK 解析で検討した免疫調節薬はアザチオプリン、メルカプトプリン、Tioguanine、及びメトトレキサートであった。

2.5.3.2　薬力学

2.5.3.2.1　第 1 相及び第 2 相試験のサイトカインに関する結果

AMAC 試験では、ミリキズマブ投与後の Week 4 及び Week 12 のいずれの時点でも、IL-17A 濃度及び IL-22 濃度の両方で統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた。ミリキズマブ投与による血漿中 IL-17A 濃度及び IL-22 濃度の低下は、中等症から重症の活動性 UC の患者における抗 IL-23 p19 抗体の生物学的作用の結果もたらされたものである。

AMAA 試験では、いずれのミリキズマブ群でも、IL-23 濃度の明らかな変化は認められなかった。これは、ミリキズマブの作用機序が、IL-23 の産生の抑制ではなく、IL-23 のシグナル伝達の阻害であることと一致する結果であった。

2.5.3.2.2　第 3 相試験の C 反応性タンパクと便中カルプロテクチンに関する結果

AMAN 試験の Week 12 及び AMBG 試験の Week 40 の各時点で、ミリキズマブ群の被験者はプラセボ群と比較して、CRP 及び便中カルプロテクチンの LS 平均値のベースラインからの名目上有意な減少を示した。

2.5.3.3　曝露量-反応関係及び市販用量

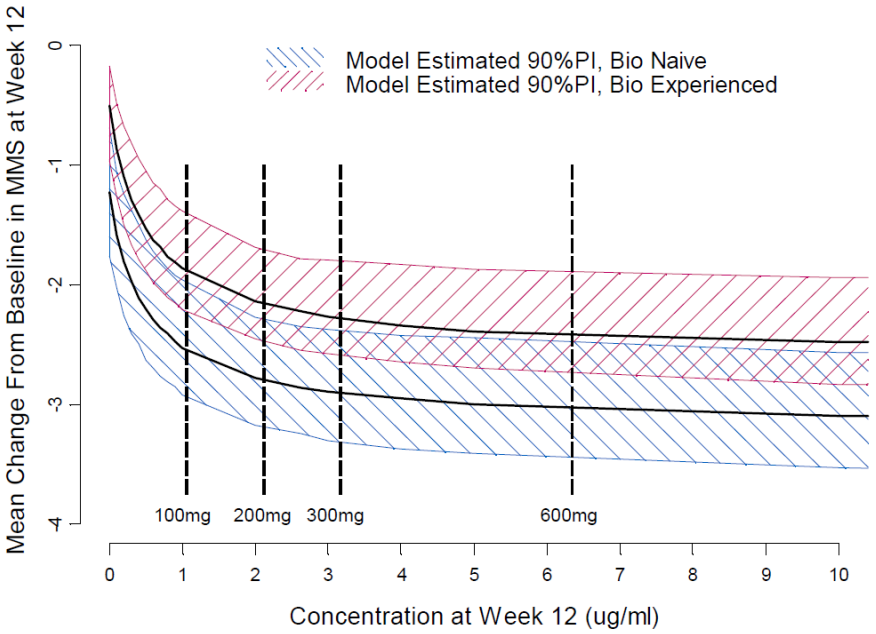
2.5.3.3.1　有効性についての曝露量-反応関係

寛解導入療法での有効性についての曝露量-反応関係

第 2 相用量設定試験である AMAC 試験では、ミリキズマブ 50～600 mg を Q4W で静脈内投与し、臨床的改善、臨床的寛解、及び MMS の変化量の評価項目について曝露量-反応関係を評価した。その結果、ミリキズマブ 200 mg までは投与量及び曝露量の増加に伴い有効性が増大したが、600 mg では 200 mg 投与時の有効性を大きく上回らないことが示唆された。

AMAC 試験の Week 12 時点の曝露量-反応関係の解析では、臨床的改善及び MMS の変化量については統計学的に有意な曝露量との相関が認められたが、概して、ミリキズマブ曝露量よりミリキズマブへの感受性に関連し得る被験者背景因子のほうが、Week 12 の有効性に対してより大きな影響を及ぼしていた。AMAC 試験で確立した Week 12 の MMS の変化量の曝露量-反応関係

モデルに基づくと、寛解導入投与としてミリキズマブ 200 mg 以上を Q4W で静脈内投与する場合、曝露量-反応関係の曲線のプラトーに達していると予想され、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与する場合には、最大有効性の 87%に至るものと推定された（図 2.5.3-1）。



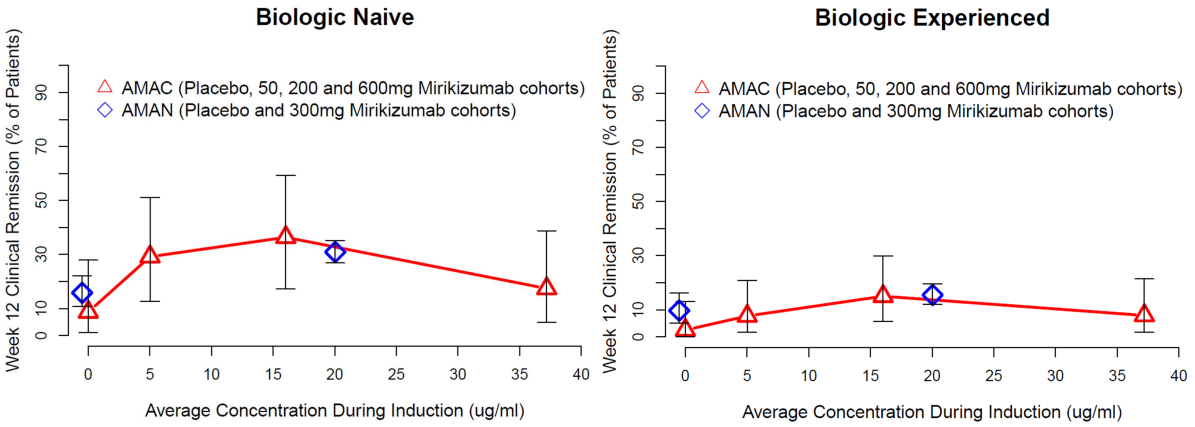
Abbreviations: Bio Experienced = biologic-experienced; Bio Naive = biologic-naive; IV = intravenous; MMS = modified Mayo score; N = number of trials; PI = projection interval; Q4W = every 4 weeks.

Note: Projection intervals are based on simulation of 500 replicated trials with an N = 500 each for biologic-naive and biologic-experienced patients. Vertical dashed lines represent the median expected Week 12 concentrations for fixed IV doses administered Q4W.

図 2.5.3-1　UC 患者の Week 12 のミリキズマブ濃度と MMS のベースラインからの変化量に関する曝露量-反応モデルに基づくシミュレーション（生物学的製剤の使用歴あり／なし別）（AMAC 試験）

第 3 相寛解導入試験である AMAN 試験で、主要評価項目である 300 mg 静脈内投与時の Week 12 の臨床的寛解の結果は、生物学的製剤の使用歴がない被験者とある被験者のいずれでも、第 2 相 AMAC 試験で認められた曝露量と有効性の関係に基づく予測と矛盾しなかった（図 2.5.3-2）。AMAN 試験では、ミリキズマブの曝露量と Week 12 時点の臨床的改善、臨床的寛解、内視鏡的改善、及び MMS の変化量の関連について、モデルに基づく解析が実施された。いずれの曝露量-反応関係のモデルでも、ミリキズマブの有効性パラメータに影響を与える共変量は認められず、検討した被験者因子により用量調整を行う必要はないと考えられた。一方で、曝露量の四分位数での層別解析では、個々の被験者の曝露量-反応関係に明らかな交絡効果が認められたが、1 種類の投与量を使用している AMAN 試験のデータのみから曝露量-反応関係につ

いて結論づけることは困難だと考えた。交絡効果についての詳細は、第 3 相 PopPK 解析報告書（第 5.3.3.5.1 項 Section 10.2.1）に示した。



Abbreviations: UC = ulcerative colitis.

Note: AMAC data points represent the percentage of patients that achieved clinical remission in each of the study cohorts, from left to right: Placebo, 50mg, 200mg, and 600mg mirikizumab. The points for both AMAC and AMAN are plotted along the x-axis at the median time-averaged concentration for each cohort. Due to the application of exposure-based dose adjustments, the overall average induction dose received by patients in AMAC in the 50-mg and 200-mg cohorts were 100 mg and 250 mg, respectively. Error bars represent 95% confidence intervals.

図 2.5.3-2　　第 2 相及び第 3 相試験の UC 患者での寛解導入投与終了時の臨床的寛解に対する曝露量-反応関係（生物学的製剤の使用歴あり／なし別）（AMAC 試験及び AMAN 試験）

全体として、寛解導入期の曝露量-反応関係として、以下の考察が得られた。

- AMAC 試験でミリキズマブ 50～600 mg を Q4W で静脈内投与した用量範囲内では、有効性評価項目の曝露量-反応関係が特徴付けられ、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ 300 mg を静脈内投与するという用量選択を支持した。
- AMAN 試験では、300 mg を Q4W で静脈投与する寛解導入療法が、UC 患者に頑健な有効性をもたらす用量であることが臨床的に確認された。

寛解維持療法での有効性についての曝露量-反応関係

第 2 相 AMAC 試験では、ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与、又は 200 mg を Q12W で皮下投与の、2 つの維持用量で評価を行った。当初の予想のとおり、Q12W 投与は Q4W 投与と比較して、投与期間を通じて Q12W 投与時のミリキズマブ濃度推移は一定でなかった。Q12W 投与では、2 値で示される有効性評価項目は 52 週時点で中程度の有効性を示したものの、各 Q12W の投与前に症状スコアが悪化、投与後に症状スコアが改善するという傾向を繰り返し、一貫した症候的な有効性を維持できなかった。一方で、Q4W で投与したときのトラフ濃度は、寛解導入期の中で有効性が最も高かった 200 mg 静脈内投与群の Week 12 時点のトラフ濃度と同程度であった。

第 2 相 AMAC 試験の寛解維持期の Week 52 時点の、臨床的改善、臨床的寛解、又は MMS 変化量と、曝露量との関係を、モデルに基づいて又は視覚的に評価したところ、有意な相関は認められなかった。また、第 3 相寛解導入試験である AMAN 試験で臨床的改善を達成した被験者を対象とし、その後の第 3 相寛解維持試験である AMBG 試験の寛解維持期の終了時（Week 40）に、同様の解析を行なった。その結果、AMBG 試験の Week 40 時点でも、ミリキズマブの曝露量と有効性の明らかな相関は認められなかった。

概して、第 3 相寛解維持試験の AMBG 試験で観察された UC 被験者に対する有効性及び曝露量-反応関係のデータから、寛解維持療法としてミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときに、被験者間の曝露量の違いに有効性が鋭敏に影響しないこと、並びにこの用法及び用量で確かな有効性が得られることが示された。

安全性についての曝露量-反応関係

注目すべき有害事象（注射部位反応又は注入部位反応、感染症、日和見感染、重篤な感染症、並びに過敏症反応）について、AMAN 試験の寛解導入期の Week 12 まで及び AMBG 試験の寛解維持期の Week 40 までの曝露量-反応関係を評価した。AMAN 試験の寛解導入期及び AMBG 試験の寛解維持期のいずれの曝露量の四分位数分析でも、ミリキズマブ濃度と検討した注目すべき有害事象の間に明らかな関係は認められなかった。

2.5.3.3.2　市販予定の用量での臨床薬理

第 2 相用量設定試験である AMAC 試験で、寛解導入期の Week 12 の有効性評価項目では、ミリキズマブ 200 mg コホートまでは曝露量の増加に伴い有効性が増加する傾向が認められたが、600 mg コホートでは 200 mg コホートの被験者の有効性を上回らないことが確認された。しかし、AMAC 試験での真の曝露量-反応関係を、ベル型と仮定した場合にも、200 mg から 600 mg のコホート間でプラトーに達していると仮定した場合にも、200 mg より高い用量を投与しても有効性に有意な改善が見込めない可能性が高いと判断し、第 3 相 AMAN 試験の寛解導入用量としては 300 mg を選択した。

AMAC 試験のデータにより、200 mg Q4W 投与は、200 mg Q12W 投与と比較して、より一貫した有効性を示すことが確認された。寛解導入療法としてミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与し、寛解維持療法としてミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与する場合の有効性は、第 3 相試験である AMAN 試験及び AMBG 試験で確認した。曝露量-反応関係の解析により、AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブの用量では、個々の被験者の曝露量のばらつきによる有効性への明らかな影響がないことが明らかになった。

安全性の観点では、寛解導入試験である AMAN 試験及び寛解維持試験である AMBG 試験で、曝露量の四分位数で層別解析した結果、ミリキズマブ濃度と検討した注目すべき有害事象との間に明らかな関係は認められなかった。

体重、BMI、及びアルブミン濃度とミリキズマブ PK のそれぞれとの間に統計学的に有意な相関が認められたが、これらの内因性因子による影響の大きさは曝露量の個体間変動に対して小さいものであった。そのため、これらの内因性因子に基づく用量調整は必要ないと考えた。

したがって、UC 患者を対象としたミリキズマブの臨床薬理プログラムで得られた PK 及び曝露量-反応関係の解析では、第 2.5.1.6 項に示したミリキズマブの推奨用量が導き出された。

2.5.3.4　免疫原性

ミリキズマブの第 3 相試験全体での、免疫原性の発現頻度は低かった。

TE-ADA の大部分で中和活性が認められているが、ほとんどの ADA はモノクローナル抗体治療薬の相補性決定領域を標的とすることから、ミリキズマブでの結果は想定の範囲内であった。PK 及び有効性に及ぼす影響は、ADA の存在そのものより抗体価の違いによるものが大きいと報告がある（Garcês and Demengeot 2018）。ミリキズマブの臨床試験では、被験者の大部分で、TE-ADA の発現が認められないか、認められた場合の TE-ADA 抗体価は低値であった。TE-ADA 陽性被験者の大部分で、ADA 抗体価は経時的に減少した。

PK モデル解析の結果、免疫原性はミリキズマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な因子ではなかった。ミリキズマブ曝露量の明らかな低下を起こすような高い抗体価が認められた被験者の数が少なかったことが、統計学的有意差が認められなかった原因の可能性がある。

全体的に、ミリキズマブ投与後に良好な臨床成績を達成した被験者の割合は TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者で同程度であった。しかし、TE-ADA 陰性被験者及び TE-ADA 抗体価が低い被験者と比較し、TE-ADA 陽性で抗体価が高い被験者では、AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的寛解、臨床的改善、及び内視鏡的改善を達成した割合が低かった。この傾向は、Mayo サブスコアで評価した UC の症候的、臨床的、及び内視鏡的な評価項目でも同様に認められた。なお、ミリキズマブを投与した被験者で TE-ADA 抗体価の高値が認められたのは全体集団に対して少数例であった。

TE-ADA 陽性被験者と陰性被験者との間で臨床的に意味のある安全性上の違いは認められなかった。したがって、TE-ADA はミリキズマブの安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

日本人被験者では全体集団と比べるとより高い割合で TE-ADA が発現した。全体集団と同様、日本人の場合も、TE-ADA の大部分は中和抗体であり、抗体価が高くなるにつれて PK 及び有効性への影響が認められた。日本人被験者では、抗体価が高値を示した被験者の割合が全体集団と比べると高かったものの、AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的寛解及び臨床的改善を達成した被験者の割合は全体集団と同程度であった。日本人被験者での免疫原性が安全性に及ぼす影響は、全体集団と同様に認められないと考えられた。

以上のことから、UC 患者でのミリキズマブの免疫原性プロファイルは、全体として許容可能なものであると考える。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験デザイン

臨床開発プログラムの概観

各極の規制当局との協議を通じて、ミリキズマブの主要な第 3 相試験として以下の 2 試験を設定した（図 2.5.1-1）。

- AMAN 試験：12 週間の無作為化、プラセボ対照、寛解導入試験
- AMBG 試験：40 週間の無作為化、プラセボ対照、寛解維持試験

両試験の主要目的は、ミリキズマブによって臨床的寛解を達成した被験者の割合をプラセボと比較評価することであった。また、臨床的寛解の定義に含まれる SF サブスコアについて FDA から「ベースラインから 1 ポイント以上の低下」は必須ではないとの指導を受けたことから、従来の臨床的寛解とは別に代替臨床的寛解を定義し、重要な副次評価項目とした。さらに、臨床的改善、内視鏡的改善、症候的寛解、便意切迫感改善、及び健康関連 QOL に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価することを目的に含めた。内視鏡的及び組織学的な疾患活動性と重症度は、中央測定機関で評価した。

両試験では、臨床的に重要な UC 改善を捉えることができるよう評価項目を設定しており、組織学的及び内視鏡的な評価を通して大腸の炎症の軽減を検討するとともに、PRO 評価により UC の主観的症状の変化を検討した。

AMAN 試験は、UC に対する従来の治療薬、生物学的製剤、又は JAK 阻害剤に対して効果不十分、効果減弱、又は忍容性不良の被験者を対象とした。なお、これら 3 つの状態は日常診療では次のように分類される。

- 一次無効：寛解導入投与で十分な効果が認められないこと（効果不十分）
- 二次無効：寛解導入投与で十分な効果が認められた後、寛解維持投与中に疾患活動性の徴候や症状が再燃すること（効果減弱）
- 不耐：有害事象により投薬を中止すること（忍容性不良）

AMAN 試験（寛解導入試験）

被験者をミリキズマブ群（ミリキズマブ 300 mg IV Q4W 投与）又はプラセボ群（プラセボ IV Q4W 投与）に 3:1 の比で無作為に割り付けた。投与群間の比較可能性をより高めるため、以下の因子に基づき被験者を層別無作為化した。

- 生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性不良の状況（あり／なし）
- ベースラインのコルチコ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）
- 地域（北米／欧州／その他）

AMAN 試験では、ミリキズマブの寛解導入に対する有効性を単一試験の結果に基づいて検証するために、より小さな有意水準 $p<0.00125$ で統計学的検定を行うこととし、そのために必要な症例数を設定した。

AMBG 試験（寛解維持試験）

AMBG 試験では、AMAN 試験でミリキズマブ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ダー）を対象に、ミリキズマブ群（ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 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 SC Q4W 投与）に無作為に割り付け、40 週間にわたるミリキズマブの寛解維持投与の有効性を評価した。なお、AMAN 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 週間であった。

AMAN 試験での寛解導入投与後の臨床的改善の有無に従って、AMBG 試験での投与の割り付けを実施した。臨床的改善は、AMAN 試験の Week 12 時点で患者報告による症状評価及び内視鏡検査に基づき評価した。

AMBG 試験では、投与群間の比較可能性をより高めるため、以下の因子に基づき層別無作為化した。

- 生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性の状況（あり／なし）
- AMAN 試験の Week 12 時点の臨床的寛解の状況（あり／なし）
- ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用（あり／なし）
- 地域（北米／欧州／その他）

加えて、AMBG 試験では、AMAN 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（導入ノンレスポンダー）に対する継続導入投与、及びミリキズマブ寛解維持投与中に LOR が確認された被験者に対する再導入投与の効果も評価した。LOR 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、SF サブスコアと RB サブスコアの合計が 4 以上かつ AMBG 試験のベースラインから 2 ポイント以上増加
- Week 12 以降 Week 28 までに中央測定機関の読影により ES が 2 又は 3 と確認される

導入レスポンダーの投与割り付け

AMAN 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（ミリキズマブ導入レスポンダー）

ミリキズマブ群（ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 投与）又はプラセボ群（プラセボ SC Q4W 投与）に 2:1 の比で無作為に割り付けた。治験担当医師の判断により AMBG 試験の寛解維持投与で臨床的ベネフィットが認められた被験者は、長期継続投与試験である AMAP 試験に参加しミリキズマブ SC 投与を継続できることとした。

AMAN 試験で盲検下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ンダー）

盲検下でプラセボ投与（SC Q4W）を受けた。

ミリキズマブ導入レスポンダー又はプラセボ導入レスポンダーのうち、AMBG 試験の寛解維持投与中に LOR が確認された被験者（LOR 解析コホート）

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 IV Q4W 投与）を 3 回受けた。治験担当医師の判断により再導入投与完了後に臨床的ベネフィットが認められた被験者は、AMAP 試験に参加しミリキズマブ SC 投与を受けることができることとした。治験担当医師の判断により再導入投与完了後に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た。

導入ノンレスポンダーの投与割り付け（継続導入解析コホート）

導入ノンレスポンダーは、AMAN 試験で投与された治験薬（ミリキズマブ又はプラセボ）にかかわらず、非盲検下でミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W）を 3 回受けた。

継続導入投与完了後（AMBG 試験の Week 12）に臨床的改善を達成した被験者は、Week 12 から Week 40 まで非盲検下でミリキズマブ 200 mg SC Q4W 投与を受けた。

継続導入投与を受けて Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者は、治験薬投与を中止した。

2.5.4.1.1　解析対象集団

Modified intent-to-treat 解析対象集団

特に明記しない限り、有効性解析には mITT 解析対象集団を用いた。mITT 解析対象集団は、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を除く、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての無作為化された被験者と定義した（第 2.7.3.1.4.1 項）。eCOA エラーの内容、影響、及び対処については第 2.7.3.1.4.1.3 項に示した。

追加解析の対象集団

AMBG 試験の追加解析は、継続導入解析コホート及び LOR 解析コホートで実施した（第 2.7.3.1.4.1 項）。

2.5.4.2　評価項目

評価項目の用語

近年米国で承認された中等症から重症の UC に対する治療薬の米国添付文書との一貫性を維持するため、本申請資料の第 2 部で用いる評価項目の用語の一部は、各試験の治験実施計画書、SAP、及び CSR から以下のように変更した。

治験実施計画書、SAP、及び CSR での評価項目の用語	第 2 部での評価項目の用語
内視鏡的寛解／Endoscopic Remission	内視鏡的改善
組織学的寛解／Histologic Remission	好中球浸潤を伴わない組織学的改善
粘膜の組織学的及び内視鏡的寛解／Histologic-Endoscopic Mucosal Remission	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
便意切迫感の寛解／Urgency Remission	便意切迫感に関する NRS 0 又は 1

有効性評価項目

AMAN 試験及び AMBG 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の用語の定義を表 2.7.3.1-2 に示した。

UC に対するミリキズマブの有効性を評価するため、UC 患者を対象とした臨床試験で広く使用されている標準的で検証された評価項目を両試験で用いた。欧米のガイドラインに従い、MMS の構成要素に組み込まれている排便回数、直腸出血、及び内視鏡的炎症活性の測定によりミリキズマブの有効性を評価した。また、Physician Global Assessment サブスコアは有効性の評価に用いなかった（FDA 2016; EMA 2018）。

第 2 相試験及び第 3 相試験を進める中で、各極の規制当局からのフィードバック、科学的助言、及び炎症性腸疾患領域での発展を、ミリキズマブの有効性の評価に取り入れた。AMAN 試験及び AMBG 試験には、治療目標に関する当該疾患領域での発展を反映し、粘膜の組織学的及び内視鏡的改善や、便意切迫感などの被験者の報告に基づく治療目標を評価項目に含めた。

組織学的及び内視鏡的評価項目

治療目標に関する当該疾患領域での発展を反映し、AMBG 試験の重要な副次評価項目の一つである「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」には、「好中球浸潤を伴わない組織学的改善」を組み込んだ（Li et al. 2020）。「好中球浸潤を伴わない組織学的改善」（Geboes スコア 2B.0 以下と定義）は、組織学的な改善を評価する科学的及び臨床的な理解に基づく新しい指標であり、UC の組織学的な疾患活動性に対する薬物療法の有効性を評価する医学的に推奨され再現性のある評価指標である（Magro et al. 2020; Pai et al 2020）。最近の文献では、長期の UC 転帰（コルチコステロイド系薬剤使用、入院、及び大腸切除の割合の低下）を一貫して予測するのは、粘膜の好中球性炎症が完全に消失しているという組織学的特徴のみであることが示唆された（Magro et al. 2020; Pai et al 2020; Estivinho and Magro et al. 2021; Ma et al. 2021; Narula et al. 2021）。好中球は健康な大腸の粘膜には通常存在しないことから、上皮内に好中球が存在しないことは、ECCO のポジションペーパー及び他の最近の文献でも組織学的寛解を定義するための最低条件として推奨されている（Magro et al. 2020; Pai et al. 2020）。「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」という評価指標を使用することで、大腸粘膜の組織学的な急性炎症の消失及び粘膜の好中球の消失、そして内視鏡的炎症の正常化又はほぼ正常化を達成したかどうかを把握することができる。

便意切迫感の評価項目

便意切迫感は UC の診断を検討するきっかけになるとともに、日常生活に大きな影響を及ぼすことから、UC 患者が最小限に抑えたい又は消失させたいと願う厄介な症状の一つである（Danese et al. 2019; Rubin et al. 2019; Hibi et al. 2020）。そのため医薬品臨床開発プログラムでは、SF 及び RB のような通常評価されている症状だけでなく、便意切迫感の重症度も評価することが重要と考えられている（Joyce et al. 2008; Waljee et al. 2009; Schreiber et al. 2012; Schreiber et al. 2013; Devlen et al. 2014）。

これまでの第 3 相試験では、便意切迫感の重症度が検証された評価方法で測定されることはなかった。便意切迫感は、SF 及び RB の症状と同時に発現することがよくあるが、被験者のみが認識する症状であるという点が SF 及び RB とは異なる。UC 患者を対象としたミリキズマブの臨床開発プログラムには、多重性を調整する重要な副次評価項目の中に、便意切迫感に関する評価項目を含めた。

便意切迫感の重症度を評価するため、申請者は新たな評価指標として「便意切迫感に関するNRS」を開発した。便意切迫感に関するNRSは、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、過去24時間で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PROツールである。便意切迫感の重症度改善の評価について、便意切迫感に関するNRSのベースラインからの変化量を解析することで2019年にFDAと合意している。PRO Dossier（第5.3.5.3.3項）では、便意切迫感に関するNRSが便意切迫感の重症度に対する治療効果を評価するための適切な尺度であることを示す科学的根拠の概要を記載している。

AMAN試験及びAMBG試験では、便意切迫感に関するNRSのベースラインからの変化の臨床的意義をより特徴づけるために、別の2つの便意切迫感に関する評価項目を評価した。便意切迫感がまったくない又は最小限の状態を達成した被験者の割合（AMAN試験ではその他の副次評価項目、AMBG試験では重要な副次評価項目に含めた）及び臨床的に重要な被験者内変化を達成した被験者の割合（AMAN試験及びAMBG試験でその他の副次評価項目に含めた）である。

臨床的寛解又は疾患活動性のない状態と関連性のある便意切迫感に関するNRSスコアを探索するため、anchor-based analysisを実施した。その結果、便意切迫感に関するNRSスコア0又は1の達成が「便意切迫感がまったくない又は最小限の状態」を反映する保守的な定義であることが示された。便意切迫感に関するNRSの臨床的に重要な被験者内変化の閾値を確認するために実施したanchor-based analysisについてもPRO Dossierに記載している。AMAN試験及びAMBG試験（ミリキズマブ導入レスポンダー）で確認されたanchor変数から、ベースラインからWeek 12までの3ポイント以上の改善が、中等症から重症のUC患者では便意切迫感の臨床的に重要な被験者内変化に相当することが示された。

2.5.4.3　統計解析

UC患者を対象とした主要な第3相試験の統計解析は、各試験の盲検解除の前に承認されたSAPに従って実施した。解析方法は各極の規制当局と協議し、ICH E9ガイドラインに準拠して決定した。

AMAN試験及びAMBG試験では、ファミリーワイズの第1種の過誤の確率の調整のため、多重性の調整にグラフィカルアプローチを使用した（Bretz et al. 2009; Bretz et al. 2011）。AMAN試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を0.00125とした。AMBG試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を0.05とした。試験で事前に定義した多重検定手順の一部となっている副次評価項目を、重要な副次的評価項目と定義した。グラフィカルアプローチに含まれない評価項目（その他の副次評価項目）では、多重性の調整を行わなかった。

便意切迫感に関するNRSのベースラインからの変化量を除いて、AMAN試験及びAMBG試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目は二値変数であり、層別因子を調整し、欠測データをNRI法で補完し、CMH検定を用いて解析した。

便意切迫感に関するNRSのベースラインからの変化量は、重要な副次評価項目の中で唯一の順序変数であり、MMRMを用いて解析した。MMRMでは、投与群、ベースライン値、時期、時

期とベースライン値の交互作用、時期と投与群の交互作用、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。

有効性評価に用いた統計手法の詳細は第 2.7.3.1.4 項に示した。

2.5.4.4　人口統計学的特性及び疾患特性

AMAN 試験では、35 ヵ国で 1281 例が無作為化された。1281 例のうち 1162 例が mITT 解析対象集団に含まれた。1162 例のうち 1073 例が投与を完了し、AMBG 試験に移行した。

ベースライン（AMAN 試験の Week 0）の人口統計学特性及び疾患特性は、ミリキズマブ群とプラセボ群で均衡が取れていた。

平均年齢は 43 歳であり、60%が男性であった。被験者の大多数は白人（72.3%）であり、次いでアジア人（25.3%）であった。

53.2%が MMS 7～9、66.7%が ES = 3 であり、被験者の過半数が MMS 又は ES による定義で重症の UC 患者であった。ベースラインで 40.4%がコルチコステロイド系薬剤を、24.3%が免疫調節剤を使用していた。

被験者集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、UC 患者を対象とした他の臨床試験の被験者及び中等症から重症の UC 患者の一般集団と一致していた（Feagan et al. 2013; Sandborn et al. 2017; Sands et al. 2019; Sandborn et al. 2020）。

2.5.4.5　有効性の結果

2.5.4.5.1　寛解導入試験（AMAN 試験）

AMAN 試験では、ミリキズマブの寛解導入投与の有効性が示された。

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目が多重性を調整した上で達成された（全体の有意水準 0.00125）。多重性を調整した評価項目だけでなく、その他の副次評価項目でも、ミリキズマブは一貫してプラセボよりも優れた結果を示した。また、前治療に対する治療反応性不良、ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤使用、並びに年齢、性別、体重、及び地域を含む人口統計学的特性別での部分集団解析で、全体集団と一貫した結果が得られた。

2.5.4.5.1.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、ミリキズマブ寛解導入投与（300 mg IV Q4W 投与、12 週間）でプラセボと比較して統計学的な有意差が認められた。この結果から、ミリキズマブの寛解導入投与は、患者報告の症候軽減、疾患の臨床的症候、並びに組織学的及び内視鏡的評価項目を評価するためにデザインした項目を含めた複数の評価項目全体を通して臨床的に重要な有効性を発揮することが示された（表 2.5.4-1）。

AMAN 試験では、以下の評価項目を達成した被験者の割合が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高かった。

- 内視鏡検査並びに患者報告による SF 及び RB の評価を含む、複合型の評価項目である臨床的寛解及び臨床的改善（Week 12）
- 粘膜の内視鏡的改善、潰瘍の治癒、及び組織学的改善（Week 12）
- RB の消失及び SF の正常化又はほぼ正常化として定義される症候的寛解（Week 4 及び 12）

また、便意切迫感に関する NRS は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく改善した（Week 12）。

表 2.5.4-1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

Measure	Placebo IV Q4W N=294	Miri 300 mg IV Q4W N=868	Common Risk Difference	p-Value
Clinical Remission at Week 12[a] n(%)	39 (13.3)	210 (24.2)	11.1 (3.2, 19.1)	0.00006
Alternate Clinical Remission at Week 12[b] n(%)	43 (14.6)	222 (25.6)	11.1 (3.0, 19.3)	0.00007
Clinical Response at Week 12[c] n(%)	124 (42.2)	551 (63.5)	21.4 (10.8, 32.0)	<0.00001
Endoscopic Improvement at Week 12[d] n(%)	62 (21.1)	315 (36.3)	15.4 (6.3, 24.5)	<0.00001
Symptomatic Remission at Week 4[e] n(%)	38 (12.9)	189 (21.8)	9.2 (1.4, 16.9)	0.00064
Symptomatic Remission at Week 12[e] n(%)	82 (27.9)	395 (45.5)	17.5 (7.5, 27.6)	<0.00001
Clinical Response at Week 12 in Patients who Failed Biologic or JAKi Therapy for UC[c] n(%)	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)	25.0 (9.0, 41.1)	<0.00001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12[f] n(%)	41 (13.9)	235 (27.1)	13.4 (5.5, 21.4)	<0.00001
Urgency NRS improvement at Week 12, LSM Change from Baseline (SE)	-1.63 (0.14)	-2.59 (0.08)	-0.95 (-1.47, -0.44)	<0.00001

Abbreviations: ES = endoscopic subscore; IV = intravenous; JAKi = Janus kinase inhibitor; LSM = least-squares mean; mITT = modified intent-to-treat; Miri = mirikizumab; MMS = modified Mayo score; N = number of patients in analysis population; NRS = numeric rating scale; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SE = standard error; SF = stool frequency.

Note: a prespecified graphical multiple testing approach controlled the overall type 1 error rate at a 2-sided alpha of 0.00125 for all primary and major secondary endpoints. Common risk difference and Cochran-Mantel-Haenszel test were both adjusted by prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other). The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

[a] Clinical Remission is defined as: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with ≥1-point decrease from baseline; RB subscore = 0, and; ES = 0 or 1 (excluding friability).

[b] Alternate Clinical Remission is defined as: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0, and; ES = 0 or 1 (excluding friability).

[c] Clinical Response is defined as: a decrease in the MMS of ≥2 points with a ≥30% decrease from baseline, and; a decrease of ≥1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

[d] Endoscopic Improvement is defined as ES = 0 or 1 (excluding friability).

[e] Symptomatic Remission is defined as SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with ≥1-point decrease from baseline, and; RB subscore = 0.

[f] Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement is defined as Geboes ≤3.1 (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue), and; ES = 0 or 1 (excluding friability).

2.5.4.5.1.2　臨床的有効性のその他の根拠

AMAN 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目だけでなく、その他の有効性の結果でもミリキズマブの寛解導入投与のベネフィットが示された。

部分集団における寛解導入投与の有効性

生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別の部分集団

AMAN 試験では、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者、並びに 1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者のいずれでも、臨床的、症候的、組織学的、及び内視鏡的評価でミリキズマブの臨床的に重要な有効性が示された（表 2.7.3.2-2）。

1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者でのミリキズマブに対する治療反応性は、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者と比較して以下のとおりであった。

- 臨床的改善及び症候的寛解（Week 4 及び 12）では同程度であった。
- 臨床的寛解、代替臨床的寛解、内視鏡的改善、並びに粘膜の組織学的及び内視鏡的改善では数値的に小さかった。
- 便意切迫感に関する NRS のベースラインからの改善では数値的に大きかった。

UC 患者を対象としたレジストリー研究で、治療経験があり治療がより困難な部分集団では UC 治療薬に対する反応性が低かったことが報告されており（Feagan et al. 2019; Sands et al. 2019）、1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者でミリキズマブの有効性が低くなることは、当初から想定されていたことであった。

抗 TNF-α抗体製剤、ベドリズマブ、又は JAK 阻害剤に対する治療反応性不良の被験者で認められたミリキズマブの一貫した有効性は、ミリキズマブが新たな作用機序及び治療標的を備えた有効な代替薬剤となりうる可能性を示唆している。抗 TNF-α抗体製剤に対して治療反応性が不良又は LOR が確認された患者では、異なる作用機序で炎症を制御する薬剤に切り替えることが好ましいとの報告がある（Rubin et al. 2019）。同様に、ベドリズマブに対して LOR を示した患者の 50%では、異なる作用機序の薬剤に切り替えることで有効性が得られる可能性があるとされている（Peyrin-Biroulet. 2019）。

その他の部分集団

主要評価項目の臨床的寛解では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団全体で治療効果が認められた（表 2.7.3.2-3）。

症候軽減の早期発現

症候軽減の早期発現は、患者と医師の双方にとって治療を選択する際に考慮する重要な目標であり（Peyrin Biroulet et al. 2016; Turner et al. 2021）、実臨床では価値のあることである。

AMAN 試験で Week 4 という早い時期に症候的寛解を達成した被験者は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で多かった。また、Week 2 というさらに早い時期に、RB、SF、及び便意切迫感についてプラセボ群と比較してミリキズマブ群で大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-1、図 2.7.3.2-2）。Week 4、8、及び 12 に、RB 正常、及び SF 正常又はほぼ正常になった被験者の割合は、それぞれプラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かった（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.34、Table AMAN.8.36）。

便意切迫感の改善

MMS の SF サブスコア及び RB サブスコアに反映されない便意切迫感の改善に対するミリキズマブの有効性を示すため、便意切迫感に関する NRS を使用した（第 2.5.4.2 項）。便意切迫感に関する評価項目の結果を表 2.5.4-2 に示す。

便意切迫感に関する NRS は、Week 12 時点で、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で大きく改善した（表 2.5.4-2）。また、プラセボ群と比較してミリキズマブ群では Week 2 という早い時期から大きな改善が認められ、その後プラセボ群との差が広がった（図 2.5.4-1）。

便意切迫感に対するミリキズマブの有効性を裏付けるため、加えて 2 種類の便意切迫感に関する評価項目で評価し、以下の結果が得られた（表 2.5.4-2）。

- Week 12 に便意切迫感に関する NRS 0 又は 1（便意切迫感がまったくない又は最小限の状態）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。
- Week 12 に便意切迫感に関する NRS のベースラインからの改善が、臨床的に意味のある被験者内変化と考えられた 3 ポイント以上であった被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。

表 2.5.4-2　Week 12 での便意切迫感を評価した重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W (N=294)	Miri 300 mg IV Q4W (N=868)	p-Value
Urgency NRS change from baseline[a] (MMRM)			
LSM (CI)	-1.63 (-2.1, -1.2)	-2.59 (-2.9, -2.3)	
LSM Difference (99.875% CI)	-0.95 (-1.47, -0.44)		<0.00001
Urgency NRS 0 or 1 in patients with an Urgency NRS score of at least 3 at baseline			
Response, n/N (%)	34/276 (12.3)	179/811 (22.1)	
Common Risk Difference (95% CI)	9.7 (4.9, 14.5)		<0.001
At least 3-point improvement in Urgency NRS in patients with an Urgency NRS score of at least 3 at baseline			
Response, n/N (%)	89/276 (32.2)	395/811 (48.7)	
Common Risk Difference (95% CI)	16.2 (9.7, 22.7)		<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IV = intravenous; JAKi = Janus kinase inhibitor; LSM = least squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed effects model for repeated measures; MMS = modified Mayo score; N = number of patients in analysis population; NRS = numeric rating scale; Q4W = every 4 weeks.

Note: Common risk difference (95% CI) and CMH test were both adjusted by prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other). The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

[a] Endpoint is multiplicity-controlled and a 99.87% CI is presented. The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

腸管粘膜炎症の改善の組織学的及び内視鏡的根拠

Week 12 時点で粘膜の組織学的及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（27.1%）でプラセボ群（13.9%）と比較して高かった（表 2.5.4-1）。

Week 12 に、ミリキズマブ群の 40%近くが組織学的改善（Geboes スコアに基づき、陰窩での好中球浸潤 5%未満、陰窩破壊なし、びらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしと定義）を達成した。組織学的改善を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.5.4-3）。同様に、「好中球浸潤を伴わない組織学的改善」を達成した被験者の割合も、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。

Week 12 時点で内視鏡的改善（ES 0 又は 1 と定義）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（36.3%）でプラセボ群（21.1%）と比較して高かった（表 2.5.4-1）。

これらのデータから、ミリキズマブ寛解導入投与により UC 患者の大腸の炎症が軽減されることが、組織学的にも内視鏡的にも示された。

表 2.5.4-3　Week 12 での組織学的評価の結果（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

Measure	Placebo IV Q4W N=294	Miri 300 mg IV Q4W N=868	Common Risk Difference (95% CI)	p-Value
Histologic improvement[a] n(%)	61 (20.7)	340 (39.2)	18.5 (12.9, 24.0)	<0.001
Histologic improvement plus absence of neutrophils[b] n(%)	46 (15.6)	254 (29.3)	13.7 (8.6, 18.7)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IV = intravenous; JAKi = Janus kinase inhibitor; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMS = modified Mayo score; N = number of patients in analysis population; Q4W = every 4 weeks.

Note: Common risk difference and CMH test were both adjusted by prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

[a] Histologic Improvement is defined using the Geboes scoring system with neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.

[b] Histologic improvement plus absence of neutrophils is defined as Geboes ≤2B.0 (subscores of 0 for grades 2B [lamina propria neutrophils], 3 [neutrophils in epithelium], 4 [crypt destruction], and 5 [erosion or ulceration]).

ヘルスアウトカム及び健康関連 QOL の改善

UC の症状により社会活動が制限されるため、UC 患者では QOL が低下する。UC を対象としたミリキズマブの第 3 相試験では、炎症性腸疾患に特化した方法（IBDQ、WPAI:UC）及び炎症性腸疾患に特化しない方法（EQ-5D-5L VAS、SF-36）で、ヘルスアウトカム及び健康関連 QOL を評価した。AMAN 試験では、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して、炎症性腸疾患に特化した方法及び炎症性腸疾患に特化しない方法のいずれでも健康関連 QOL の改善が示された。

AMAN 試験の被験者のベースラインの IBDQ 合計スコア（32～224 の範囲）の平均は 130.5 であり、主な腸の不調に直接関係する症状、全身の症状、感情的機能、及び社会機能の 4 つのサブスコアに大きな影響が出ていることを示していた（Pallis et al. 2004; AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.3）。

12 週間の寛解導入投与後、ミリキズマブ群では IBDQ 合計スコア、並びに主な腸の不調に直接関係する症状、全身の症状、感情的機能、及び社会機能の各サブスコアの改善がプラセボ群と比較して大きかった（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.44）。Week 12 時点で IBDQ 寛解（IBDQ 合計スコア 170 以上、QOL に影響を与える症状の寛解を定義するための閾値とされている［Irvine et al. 1999］）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（57.5%）でプラセボ群（39.8%）より高かった（common risk difference = 18.1%）（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.46）。

Week 12 時点での EQ-5D-5L VAS、WPAI：UC（すべての要素）、及び SF-36（PCS 及び MCS）で、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で QOL 全般及び労働生産性の改善が認められた（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.5.25、Table AMAN.8.48、表 2.7.3.6-1）。

炎症バイオマーカー（C 反応性タンパク及び便中カルプロテクチン）

CRP 及び便中カルプロテクチンは、炎症性疾患活動性の指標として有用なバイオマーカーである。UC 患者では薬物療法前の時点で上昇しており、薬物療法に対する反応をモニターする目的でも使用される（Musci et al. 2016）。CRP 及び便中カルプロテクチンのいずれも、ベースラインから Week 12 で、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で最小二乗平均が大きく減少した（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.49、Table AMAN.8.50）。

2.5.4.5.2　寛解維持試験（AMBG 試験）

ミリキズマブの寛解維持投与の有効性及び有効性の持続性は、AMAN 試験の Week 12 を完了した被験者を対象に 40 週間の AMBG 試験で評価した（第 2.5.4.1 項）。

2.5.4.5.2.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

AMBG 試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブ群（AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 で臨床的改善を達成し、AMBG 試験でミリキズマブ群に再無作為化された被験者）ではプラセボ群（AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 で臨床的改善を達成し、AMBG 試験でプラセボ群に再無作為化された被験者）と比較して統計学的に有意に高い有効性が認められた（表 2.5.4-4）。主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を 0.05 とし、多重性を調整した。ミリキズマブの治療効果は、年齢、性別、体重、及び地域を含む人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団全体で一貫しており、全体集団の結果と同様であった。

AMBG 試験では、Week 40（AMAN 試験での寛解導入投与を含めると Week 52）に以下の評価項目を達成した被験者の割合が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高かった。

- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者での臨床的寛解
- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者での内視鏡的改善
- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者での、UC 治療の重要な目標であるコルチコステロイドフリー寛解（Rubin et al 2019）
- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者での臨床的寛解の維持
- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者での「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」

また、AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者で、便意切迫感に関する NRS は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく改善した。

以上より、ミリキズマブの寛解維持投与の有効性が示された。

表 2.5.4-4　AMBG 試験の Week 40 の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（ミリキズマブ導入レスポンダー）（mITT 解析対象集団）（AMBG 試験）

Measure	Placebo SC Q4W N=179	Miri 200 mg SC Q4W N=365	Risk Difference (95% CI)	p-Value
Clinical Remission[a], n(%)	45 (25.1)	182 (49.9)	23.2 (15.2, 31.2)	<0.001
Alternate Clinical Remission[b], n(%)	47 (26.3)	189 (51.8)	24.1 (16.0, 32.2)	<0.001
Clinical Remission in Patients who had achieved Clinical Remission with mirikizumab in AMAN[a], n(%)	24/65 (36.9)	91/143 (63.6)	24.8 (10.4, 39.2)	<0.001
Endoscopic Improvement[c], n(%)	52 (29.1)	214 (58.6)	28.5 (20.2, 36.8)	<0.001
Corticosteroid-Free Remission without Surgery[d], n(%)	39 (21.8)	164 (44.9)	21.3(13.5, 29.1)	<0.001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus absence of neutrophils[e], n(%)	39 (21.8)	158 (43.3)	19.9 (12.1, 27.6)	<0.001
Urgency NRS improvement, LSM Change from Baseline (SE)	-2.74 (0.202)	-3.80 (0.139)	-1.06 (-1.51, -0.6)	<0.001
Urgency NRS 0 or 1 in Patients with an Urgency NRS≥3 at Study AMAN Baseline, n(%)	43/172 (25.0)	144/336 (42.9)	18.1 (9.8, 26.4)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; LSM = least-squares mean; JAKi = Janus kinase inhibitor; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed effects model for repeated measures; MMS = modified Mayo score; NRS = numeric rating scale; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SE = standard error; SF = stool frequency; Q4W = every 4 weeks.

Note: a pre-specified graphical multiple testing approach controlled the overall type 1 error rate at a 2-sided alpha of 0.05 for all primary and major secondary endpoints. Common risk difference and Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test were both adjusted by prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other). The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

[a] Clinical Remission is defined as: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with ≥1-point decrease from baseline; RB subscore = 0, and; ES = 0 or 1 (excluding friability).

[b] Alternate Clinical Remission is defined as: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0, and; ES = 0 or 1 (excluding friability).

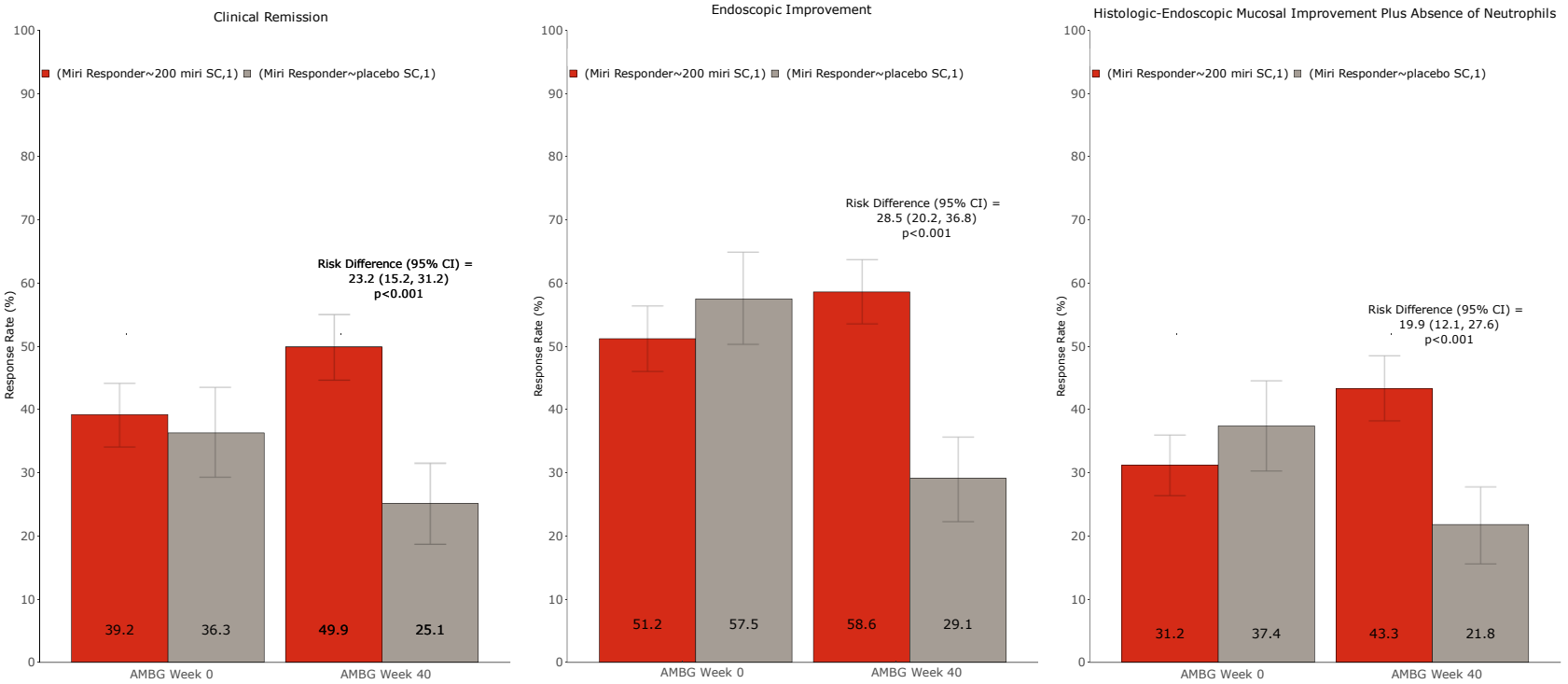
[c] Endoscopic Improvement is defined as ES = 0 or 1 (excluding friability).

[d] Corticosteroid-Free Remission is defined as Clinical Remission[a] at Week 40, Symptomatic Remission at Week 28, and no corticosteroid use for 12 weeks prior to Week 40 of Study AMBG. (Symptomatic remission is defined as SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with ≥1-point decrease from baseline, and; RB subscore = 0).

[e] Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus absence of neutrophils is defined as Geboes ≤2B.0 (subscores of 0 for grades 2B [lamina propria neutrophils], 3 [neutrophils in epithelium], 4 [crypt destruction], and 5 [erosion or ulceration]), and; ES = 0 or 1 (excluding friability)

有効性の持続性（臨床的評価項目）

AMAN 試験及び AMBG 試験の結果から、ミリキズマブが臨床的寛解の導入及び達成された臨床的寛解の維持に対して有効であることが示された。AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（49.9%）でプラセボ群（25.1%）と比較して統計学的に有意に高かった。また、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的寛解を達成した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的寛解の維持を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（63.6%）でプラセボ群（36.9%）と比較して統計学的に有意に高かった。さらに、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点でコルチコステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（44.9%）でプラセボ群（21.8%）と比較して統計学的に有意に高かった。寛解維持投与中のミリキズマブの有効性の持続性をさらに検討するため、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者で、AMBG 試験の Week 40 時点の臨床的寛解、内視鏡的改善、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」を検討した（図 2.5.4-1）。ミリキズマブ導入レスポンダーでミリキズマブ群に無作為化された被験者のうち臨床的寛解が認められた被験者の割合は、AMBG 試験の Week 0 で 39.9%であったが Week 40 では 49.9%に上昇した。Week 40 に臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。同様に、内視鏡的改善並びに「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」の結果から、ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的ベネフィットが持続することが示された。



Abbreviations: AMBG = Study AMBG; CI = confidence interval; JAKi = Janus kinase inhibitor; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMS = modified Mayo score; SC = subcutaneous.

Note: Common risk difference and Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test were both adjusted by prior biologic or JAKi failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

図 2.5.4-1　Week 40 時点で臨床的寛解（左）、内視鏡的改善（中央）、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（右）を達成した被験者の割合（ミリキズマブ導入レスポンダー）（mITT 解析対象集団）（AMBG 試験）

有効性の持続性（症候的評価項目）

UC の寛解維持療法の目標は、臨床的寛解を維持しながら症候軽減を持続することである。ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して、Week 40 時点で症候的寛解を達成した被験者の割合及び便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合が高く、Week 0 から Week 40 まで症候軽減が持続することが示された。RB、SF、及び便意切迫感という UC に最も共通した 3 つの症状の症候軽減は、患者にとって臨床的に意味があり、ミリキズマブの有効性の持続性のさらなる根拠となる。

寛解維持投与中の症候的寛解

AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成し、AMBG 試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、症候的寛解を達成した被験者の割合が AMBG 試験の Week 12 から低下した（図 2.7.3.2-3）。

同様に、Week 40 時点で症候的寛解の安定した維持を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（69.7%）でプラセボ群（38.4%）と比較して高かった。

寛解維持投与中の便意切迫感に関する NRS 0 又は 1

ミリキズマブ群では、AMBG 試験の Week 0 から Week 8 の間で、便意切迫感に関する NRS 0 又は 1（便意切迫感がまったくない又は最小限の状態）を達成した被験者の割合が 31.3%から 44.9%に上昇した。この上昇は、Week 40 まで維持された（図 2.7.3.2-4）。なお、便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 とは、便意切迫感がまったくない又は最小限の状態をあらわしており、PRO Dossier（第 5.3.5.3.3 項）に記載したとおり、PRO 評価の指標として使用した PGRS で全体的な症状の重症度が解消又は非常に低い状態を反映している。

以上より、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成し、AMBG 試験でミリキズマブの寛解維持投与を受けた被験者では、高い割合の被験者で症候軽減が持続していることが示された。

2.5.4.5.2.2　臨床的有効性のその他の根拠

AMBG 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目だけでなく、その他の有効性の結果でもミリキズマブの寛解維持投与の有効性の一貫性及び持続性が示された。

部分集団での寛解維持投与の有効性

生物学的製剤又は JAK 阻害剤の使用歴別の部分集団

生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者、並びに 1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者のいずれでも、全体集団と同様に、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目でミリキズマブの有効性が認められた。また、生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者でも、患者報告の症状、臨床的アウトカム、及び QOL に関するすべての評価項目で良好な結果が得られ、ミリキズマブの頑健な有効性が示された（表 2.7.3.2-7）。

1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者では、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者と比較して、ミリキズマブの効果の大きさが同程度又は大きかった。

これらの結果は、前治療で十分な効果が認められない又は効果減弱が認められる多くの中等症から重症の UC 患者にとって、臨床的に重要である（Fiorino et al. 2018）。ミリキズマブは、これらの患者が薬剤を切り替える際の選択肢になりうると考える。

その他の被験者集団

主要評価項目の臨床的寛解では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団全体を通じて治療効果が認められた（表 2.7.3.2-8）。

便意切迫感に関する NRS の改善の維持

便意切迫感の症状は、寛解維持期でもプラセボ群と比較してミリキズマブ群で改善した（第 2.7.3.2.1.2.3.1 項）。AMAN 試験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のうち、AMBG 試験のミリキズマブ群では、AMBG 試験の Week 40 時点で、便意切迫感に関する NRS の AMAN 試験のベースラインからの改善が、プラセボ群に比較して大きかった。

AMAN 試験のベースラインで便意切迫感が顕著であった被験者（便意切迫感に関する NRS 3 ポイント以上）では、Week 40 時点の便意切迫感がまったくない又は最小限の状態（NRS 0 又は 1）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（42.9%）でプラセボ群（25.0%）と比較して高かった。これらの被験者のうち、臨床的に意味のある被験者内変化とみなす便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善（その他の副次評価項目）を Week 40 時点で達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（65.2%）でプラセボ群（41.9%）と比較して高かった。

腸管粘膜炎症改善の組織学的及び内視鏡的根拠

組織学的及び内視鏡的な評価によって確認される大腸の炎症の消失は、寛解維持及び予後の改善に関係している。ミリキズマブの寛解維持投与により、AMBG 試験の Week 40 に、大腸の炎症の疾患活動性の組織学的及び内視鏡的な評価で以下に示す改善が認められた。

- 大腸の潰瘍の内視鏡的な消失（大腸粘膜の状態が正常又はほぼ正常）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（58.6%）でプラセボ群（29.1%）と比較して高かった。
- 「好中球浸潤を伴わない組織学的改善」を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（48.5%）でプラセボ群（24.6%）と比較して高かった。
- 「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」を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（43.3%）でプラセボ群（21.8%）と比較して高かった。

これらの結果は、ミリキズマブが、組織学的な大腸の急性炎症の改善又は解消、内視鏡的な炎症性変化の正常化又はほぼ正常化、及び粘膜炎症の活動性の軽減維持に有効であることを示している。ミリキズマブは、炎症の疾患活動性を制御することによって長期にわたる症状及び疾患の抑制を達成すると考えられる。

さらに、AMBG 試験の Week 28 から Week 40 までコルチコステロイド系薬剤を併用せず Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（44.9%）でプラセボ群（21.8%）と比較して高かった（表 2.5.4-4）。この結果は、ミリキズマブが大腸の炎症を軽減することで、コルチコステロイド系薬剤を併用する必要性が低くなったことを示すと考えられる。

ヘルスアウトカム及び健康関連 QOL の改善

AMBG 試験では、炎症性腸疾患に特化した方法（IBDQ、WPAI:UC）及び炎症性腸疾患に特化しない方法（EQ-5D-5L VAS、SF-36）で、ヘルスアウトカム及び健康関連 QOL を評価した。

ミリキズマブ導入レスポンダーのうち AMBG 試験でミリキズマブ群に再無作為化された被験者では、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。なお、UC に対して効果的な治療を行えば、健康関連 QOL を正常又はほぼ正常の状態まで回復することができるとされている（Armuzzi and Liguori 2021）。

AMBG 試験の Week 40 時点でミリキズマブ群では以下の改善が認められた。

- ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して、IBDQ 合計スコア、並びに主な腸の不調に直接関係する症状、全身の症状、感情的機能、及び社会機能の各サブスコアの AMAN 試験のベースラインからの改善の最小二乗平均が大きかった
- IBDQ 改善（ベースラインから IBDQ 合計スコア 16 ポイント以上の改善）及び IBDQ 寛解（IBDQ 合計スコア 170 以上）を達成した被験者の割合はいずれも、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった

Week 40 時点での EQ-5D-5L、WPAI:UC（すべての要素）、及び SF-36（PCS 及び MCS）で、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で QOL 全般及び労働生産性の改善が認められた（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.27、Table AMBG.8.79、Table AMBG.8.78）。

炎症バイオマーカー（C 反応性タンパク及び便中カルプロテクチン）

CRP 及び便中カルプロテクチンのいずれも、AMAN 試験でプラセボ群と比較してミリキズマブ群で最小二乗平均の大きな減少が認められたが（第 2.5.4.5.1.2 項）、AMBG 試験でもミリキズマブ群では Week 40 まで CRP 及び便中カルプロテクチンの減少が持続した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.30、Table AMBG.5.31）。

2.5.4.5.2.3　継続導入投与及び再導入投与での有効性解析

本項では、AMBG 試験の以下の非盲検ミリキズマブ投与を行った被験者で得られた有効性の結果を要約する。

- ミリキズマブ導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与
- LOR が確認された被験者に対する非盲検再導入投与

これらのすべての結果は、AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）第 5.1.6.2 項、第 5.1.6.3 項及び第 5.1.6.4 項に示した。

2.5.4.5.2.3.1　ミリキズマブ導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与

活動性 UC 患者の一部では、薬物の寛解導入投与により臨床的改善が認められるまで長期間を要する場合がある（Vasudevan et al. 2017）。AMAN 試験でミリキズマブ寛解導入投与を受けて臨床的改善の達成が認められず、AMBG 試験に移行した 272 例（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）のうち、146 例（53.7%）が AMBG 試験の Week 12（AMAN 試験の寛解導入投与と AMBG 試験の継続導入投与をあわせると 24 週間ミリキズマブ IV 投与）時点で臨床的改善を達成し、31 例（11.4%）が臨床的寛解を達成した。

ミリキズマブ継続導入投与により AMBG 試験の Week 12 に臨床的改善を達成した被験者は、その後 AMBG 試験の Week 12 から非盲検下でミリキズマブ寛解維持投与（ミリキズマブ 200 mg Q4W SC 投与）を受けた。非盲検ミリキズマブ寛解維持投与を受けた被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的改善が維持された被験者は 104 例（72.2%）であり、臨床的寛解を達成した被験者は 52 例（36.1%）であった。

ミリキズマブ導入ノンレスポンダーのベースラインの疾患特性は、治療がより困難な UC 患者の疾患特性と一致していた。その特徴には、ミリキズマブ導入レスポンダーと比較して、AMAN 試験のベースラインで以下の被験者の割合が高いことが含まれる。

- 疾患活動性が重症（MMS 7～9、ES = 3）
- コルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤を併用している
- 生物学的製剤又は JAK 阻害剤による前治療に対する治療反応性が不良

これらの結果から、ミリキズマブの寛解導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）の終了時に臨床的改善を達成しなかった患者に対して、ミリキズマブの継続導入投与（さらに 3 回の 300 mg IV Q4W 投与）をできることとした。

2.5.4.5.2.3.2　非盲検下再導入投与

ミリキズマブ導入レスポンダーであり、AMBG 試験でミリキズマブ群に無作為化され寛解維持投与を受けた 365 例のうち、LOR が確認された 19 例（5.2%）は、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 IV Q4W、3 回）を受けた。ミリキズマブの寛解維持投与中に LOR が確認された被験者の割合が低いことは、ミリキズマブの頑健な有効性を反映している。

12 週間の再導入投与後、12 例（63.2%）が症候的改善を達成し、7 例（36.8%）が症候的寛解を達成した。再導入投与を受けた 19 例のうち 15 例（78.9%）は、再導入投与で臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師に判断され、ミリキズマブ SC 投与を受けるために長期継続投与試験である AMAP 試験に参加した。

ミリキズマブ導入レスポンダーであり、AMBG 試験でプラセボ群に無作為化されミリキズマブ投与を中止することになった 179 例のうち、LOR が確認された 40 例（22.3%）は、非盲検下でミリキズマブ再導入投与を受けた。12 週間の再導入投与後、31 例（77.5%）が症候的改善を達成し、24 例（60.0%）が症候的寛解を達成した。

これらの結果から、ミリキズマブの寛解維持投与で LOR が確認された患者又はミリキズマブ投与を中止し治療効果が消失した患者に対して、ミリキズマブ再導入投与が臨床的有効性を発揮することが示された。

寛解維持投与中に LOR が確認された場合にも再導入投与によって再度治療反応を得られることから、早期に別の薬剤に切り替える必要性を回避できると考えられる。

2.5.4.5.3　日本人集団の結果

被験者背景

AMAN 試験では、無作為化された 1281 例のうち 137 例（10.7%）が日本人であった。AMBG 試験（ミリキズマブ導入レスポンダー）では、無作為化された 544 例のうち 72 例（13.2%）が日本人であった。AMAN 試験及び AMBG 試験で、日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性は、全体集団と同様、投与群間で大きな不均衡は見られなかった。全体集団と日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性は、一部違いが認められたもののおおむね同様であった（AMAN 試験：第 2.7.3.3.1.1.1.1 項、AMBG 試験：第 2.7.3.3.1.1.2.1 項）。

AMAN 試験

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、日本人集団でもミリキズマブ群でプラセボ群より良好な有効性が確認された（表 2.7.3.3-1）。主要評価項目である Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（32.4%）でプラセボ群（2.9%）と比較して高かった。

また、日本人集団でも全体集団と同様に、1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者で、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目でミリキズマブの有効性が認められた（表 2.7.3.3-2）。その効果は生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者と比較して同程度又は小さく、その傾向は全体集団とおおむね一貫していた。

AMBG 試験

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、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（表 2.7.3.3-3）。AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（48.9%）でプラセボ群（28.0%）と比較して高かった。

また、日本人集団でも全体集団と同様に、1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者で、Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合はミリキズマブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（表 2.7.3.3-4）。その効果は、日本人集団でも全体集団と同様に、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者と比較して大きかった。

2.5.4.5.3.1　自己投与

日本では、AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、被験者が自己投与した際の有効性への影響を評価した。PFS 又は AI のいずれも、自己投与の前後で RB サブスコア、SF サブスコア、及び Mayo 症候的スコア（RB サブスコアと SF サブスコアの合計）に大きな変化は認められなかった。

2.5.4.5.4　有効性の結論

ミリキズマブの UC を対象とした主要な第 3 相試験 2 試験で得られた以下の結果は、医薬品製造販売承認取得後にミリキズマブ投与対象となる患者集団への有効性を示している。

UC に対する一貫した治療効果

ミリキズマブの寛解導入投与では、Week 12 時点で臨床的に意味のある治療効果が認められ、ミリキズマブの寛解維持投与では、Week 52（AMBG 試験の Week 40）まで臨床的に意味のある有効性が持続していた。AMAN 試験及び AMBG 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は、多重性を調整した上で、すべて統計学的な有意差をもって達成された。患者報告の症状、内視鏡的及び組織学的に評価した急性の大腸の炎症の改善又は解消、QOL 評価など、幅広い疾患転帰にわたってミリキズマブ投与でプラセボ投与と比較して優れた有効性が認められ、ミリキズマブ投与が臨床的に意味のある反応を導入及び維持することが示された。

高度な UC 治療を受けたことがない被験者だけでなく、生物学的製剤又は JAK 阻害剤による前治療に対する治療反応性が不良であった被験者でも、ミリキズマブの有効性が示された。この結果から、新しい作用機序を持つミリキズマブが前治療に対する治療反応性が不良であった被験者に対する治療法となりうることが示された。

また、ベースラインでコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤を使用していた被験者と使用していなかった被験者のいずれの部分集団でも、ミリキズマブの臨床的ベネフィットが認められた。

有効性の臨床的評価の持続性

臨床的寛解は、RB の正常化と、SF 及び内視鏡像の正常化又はほぼ正常化を反映する評価指標である。AMAN 試験の Week 12 で、被験者の 24.2%がミリキズマブの寛解導入投与により臨床的寛解を達成し、AMBG 試験の Week 40 で、ミリキズマブ導入レスポンダーのうちミリキズマブ群に無作為化された被験者の 49.9%が臨床的寛解を達成した。さらに、AMBG 試験の Week 28 から Week 40 までコルチコステロイド系薬剤を併用せず Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（44.9%）でプラセボ群（21.8%）と比較して高かった。強力な抗炎症作用を有するコルチコステロイド系薬剤は UC の寛解導入に有用とされているが、寛解維持効果はなく、長期投与による副作用が知られている。しかし現状ではコルチコステロイド系薬剤を長期に使用する患者は依然として多く、コルチコステロイド系薬剤からの離脱は UC 治療の重要な目標である。

大腸炎症の改善

AMAN 試験では、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して大腸の内視鏡的炎症性変化の有意な改善が認められた。粘膜の炎症性変化を軽減させることが内視鏡的に確認されたことに加えて、ミリキズマブは、「好中球浸潤を伴わない組織学的改善」で評価した組織学的な炎症性変化に対しても AMBG 試験の Week 40 に臨床的に意味のある効果を示した。好中球は正常な大腸粘膜に存在しないが、炎症が生じている大腸粘膜では好中球浸潤が認められる。ミリキズマブ投与後に大腸粘膜に好中球を認めないことから、UC の病態生理に対するミリキズマブの効果が示された。

ミリキズマブは、この大腸粘膜への好中球浸潤の抑制及び炎症性疾患活動性の抑制を通して、臨床的に意味のある症候軽減及び QOL の改善を引き起こし、UC 症状が再燃する可能性を下げると考えられる。

症候軽減の早期発現及び持続

ミリキズマブの寛解導入投与中、Week 2 時点で SF、RB、及び便意切迫感の改善が認められ、ミリキズマブが早期に症候軽減を発現することが示された。Week 4 に症候的寛解を達成した被験者は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で多く、12 週間の寛解導入投与中及び寛解維持投与のはじめの 8 週間に継続的な改善が認められた。また、Week 40 時点で症候的寛解の安定した維持（定義は表 2.7.3.1-3 参照）を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（69.7%）でプラセボ群（38.4%）と比較して高く、症候的寛解に対するミリキズマブの有効性が支持された。

ミリキズマブの有効性は、ミリキズマブの寛解導入投与に反応を示した被験者で 52 週まで維持された。AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的寛解を達成した被験者のうち、ミリキズマブ群では AMBG 試験の Week 40 時点で 63.6%が臨床的寛解を維持しており、UC の寛解導入及び寛解維持の両方でミリキズマブが適切に効果を発揮することが示された。

便意切迫感に対する有効性

便意切迫感は UC の症状の一つであり、QOL の低下を引き起こす。ミリキズマブを投与された被験者では、便意切迫感に関する評価項目で臨床的に意味のある改善が認められた。ミリキズマブ 1 回投与後に、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの減少が認められ、寛解導入投与の 12 週間を通じて有効性が上昇した。

加えて、ミリキズマブの寛解導入投与で臨床的改善を達成した被験者では、ミリキズマブの寛解維持投与の最初の 8 週間で便意切迫感に関する NRS がさらに減少し、寛解維持投与の 40 週間を通じて有効性が持続した。また、ミリキズマブの寛解維持投与 40 週間後に便意切迫感が最小限又はまったくない状態に達した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった。

継続導入投与及び効果減弱に対する再導入投与

ミリキズマブ寛解導入投与で臨床的改善を達成しなかった被験者のうち、53.7%がミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）により臨床的改善を達成した。継続導入投与で臨床的改善を達成した被験者の 72.2%が、その後のミリキズマブの非盲検寛解維持投与により AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的改善が維持されていた。これらの結果は、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。

さらに、ミリキズマブの寛解維持投与中に LOR が確認された少数の被験者のうち大多数（63.2%）は、ミリキズマブの再導入投与により症候的改善を達成し、治療反応を取り戻すことができた。また、LOR が確認された被験者のうち、36.8%がミリキズマブの再導入投与により症候的寛解を達成した。

以上の結果から、ミリキズマブ投与が UC の徴候及び症状で臨床的に意味のある改善をもたらし、52 週間の投与期間を通じて改善が維持されたことが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

解析対象集団

安全性の解析は、安全性データベースに含まれる各試験の安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団は、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者と定義した。

プラセボ対照解析セット

ミリキズマブの安全性は、主に 2 つのプラセボ対照解析セットを用いて評価した。これらの解析セットの詳細については第 2.7.4.1.1.3 項に記載するとともに、簡潔な要約を表 2.5.5-1 に示す。特に記載のない限り、AMBG 試験の安全性はミリキズマブ導入レスポンダー被験者集団で得られた結果を示した。

これらのプラセボ対照解析セットは安全性評価のための主要な解析セットであり、副作用の判定に必要な 2 つの要素であるミリキズマブ群とプラセボ群の間の不均衡及びその程度について、エビデンスの強さを評価するために用いた。

表 2.5.5-1　プラセボ対照解析セット

Analysis Set	Treatment Period	Purpose	Studies	Miri Dose Administered
UC Induction プラセボ対照解析セット	Induction Period of Study AMAN	12 週間の寛解導入期でのミリキズマブ 300 mg IV Q4W の安全性をプラセボと比較する。	Study AMAN	300 mg Q4W IV
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	Maintenance Period of Study AMBG[a]	AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダーに対する寛解維持投与の安全性を評価する（本試験においては Week 0 から Week 40、ミリキズマブの治療としては Week 12 から Week 52）。	Study AMBG	200 mg Q4W SC

Abbreviations: IV = intravenous; Miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

[a] Represented as Weeks 12-52 of mirikizumab treatment. Patients are censored at first dose of Loss of Response reinduction dosing.

なお、以下の AMBG 試験での非盲検下の被験者についても上記に加えて安全性情報を収集した。

- 非盲検継続導入：導入ノンレスポンダーで非盲検継続導入期にミリキズマブ 300 mg IV Q4W 投与を受けた被験者
- 効果減弱後の再導入：導入レスポンダーであったが、効果減弱が確認されミリキズマブ 300 mg IV Q4W を再導入として受けた被験者

非対照併合解析セット

2 つのプラセボ対照解析セットに加えて、複数の試験及び試験期間を併合した 3 つの非対照併合解析セットを作成した。これらの非対照併合解析セットは、詳細な評価が必要となる可能性のあるまれな事象又は遅発性の事象を特定しやすくするために用いた。All UC Mirikizumab 併合解析セット及び All Mirikzumab Exposures 併合解析セットの安全性の評価はミリキズマブ投与期間中に発生したイベントに注目して実施した。発現率は 100 人年あたりで算出した。これらの併合解析セットの詳細については第 2.7.4.1.1.3 項に記載するとともに、簡潔な要約を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2　　非対照併合解析セット

Analysis Set	Treatment Period	Purpose	Studies	Miri Dose Administered
UC Treatment Regimen 併合解析セット	Induction and Maintenance (Weeks 0-52) Note: patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.	推奨されるミリキズマブ投与方法を用いたときの 52 週間の曝露期間での安全性プロファイル及び全体的なリスクベネフィットを評価する。	Studies AMAN and AMBG	300 mg IV Q4W 200 mg SC Q4W
All UC Mirikizumab 併合解析セット[a]	All treatment periods where mirikizumab is administered and on treatment plus off miri/post-treatment follow-up time	長期の追跡期間や精査が必要な稀な事象又は遅発性の事象の特定を促す。	Studies AMAC, AMAN, AMBG, and AMAP	
All Mirikizumab Exposures 併合解析セット	All treatment periods where mirikizumab is administered and on treatment plus off miri/post-treatment follow-up time	すべての適応症（UC、CD、PsO）に対するミリキズマブの安全性データを評価する。	Studies AMAC, AMAN, AMBG, AMAP, AMBP, AMAF, AMAK, AMAJ, AMAH, AMAG, and AMAX	

Abbreviations: CD = Crohn's disease; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; PsO = Plaque psoriasis; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

[a] This analysis set include responsders to mirikizumab induction and maintenance, Nonresponders to mirikizumab induction, and responders to mirikizumab who lost response after blinded re-randomization to placebo or mirikizumab.

2.5.5.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

UC を対象としたミリキズマブの被験者でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性は、中等症から重症の活動性 UC を有する一般的な患者集団での特性及び中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした他の臨床試験での特性（Feagan et al. 2013; Sandborn et al. 2017; Sands et al. 2019; Sandborn et al. 2020）と一致していた。

2.5.5.3　曝露状況

ミリキズマブは、第 2 相及び第 3 相試験で UC、CD、及び乾癬患者に対して投与されている。完了した試験又は非盲検デザインで実施中の試験に参加した被験者を、本申請で用いる安全性データベースに含まれた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点でこのデータベースには、投与量にかかわらずミリキズマブを投与された以下の 3798 例が含まれた。

- UC 患者：1442 例
- 乾癬患者：2170 例
- CD 患者：186 例

全体の曝露期間は以下のとおり。

- UC Treatment Regimen 併合解析セット：392 人年
- All UC Mirikizumab 併合解析セット：2251 人年
- All Mirikizumab Exposures 併合解析セット：7801 人年

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットには以下の被験者が含まれる。

- 最低 52 週間以上ミリキズマブの累積曝露を受けた 3025 例、内、926 例が UC 患者
- 最低 104 週間以上ミリキズマブの累積曝露を受けた 2061 例、内、450 例が UC 患者

UC Treatment Regimen 併合解析セットでは UC 患者 346 例が、本申請対象の用法・用量となる 12 週間の寛解導入投与後に 40 週間以上の寛解維持投与を受けていた。

曝露期間は承認申請のための ICH ガイドラインの基準を満たしていた。

2.5.5.4　有害事象

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験の 12 週間のプラセボ対照寛解導入期及び AMBG 試験の 40 週間のプラセボ対照寛解維持期に認められた有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示す。

AMAN 試験及び AMBG 試験では、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合はプラセボ群とミリキズマブ群で同程度であった。TEAE の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE の発現割合は、いずれの試験でもプラセボ群に比べてミリキズマブ群で低かった。この差は潰瘍性大腸炎の発現割合が以下のとおり両試験でミリキズマブ群が、プラセボ群よりも低いためであった。

- AMAN 試験：プラセボ群（4.4%）、ミリキズマブ群（0.6%）
- AMBG 試験：プラセボ群（3.1%）、ミリキズマブ群（0.5%）

AMAN 試験及び AMBG 試験では、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それぞれの発現割合は、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった。この差は潰瘍性大腸炎の発現割合が以下のとおり両試験でプラセボ群がミリキズマブ群よりも高いためであった。

	重篤な潰瘍性大腸炎の発現割合		治験薬投与中止に至った潰瘍性大腸炎の発現割合	
	プラセボ群	ミリキズマブ群	プラセボ群	ミリキズマブ群
AMAN 試験	3.1%	0.8%	5.9%	0.5%
AMBG 試験	3.1%	0%	5.7%	0.5%

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った潰瘍性大腸炎の発現割合を考慮すると、プラセボ群とミリキズマブ群で臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

表 2.5.5-3　有害事象の要約（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

Study Period	UC Induction Placebo-Controlled Study AMAN (Weeks 0-12)		UC Maintenance Mirikizumab Placebo-Controlled Study AMBG (Weeks 12-52)	
Treatment Groups	PBO N=321 n (%)	Miri 300 mg IV Q4W N=958 n (%)	PBO N=192 n (%)	Miri 200 mg SC Q4W N=389 n (%)
TEAE	148 (46.1)	426 (44.5)	132 (68.8)	251 (64.5)
Mild	78 (24.3)	262 (27.3)	71 (37.0)	148 (38.0)
Moderate	47 (14.6)	143 (14.9)	49 (25.5)	87 (22.4)
Severe	23 (7.2)	21 (2.2)	12 (6.3)	16 (4.1)
Death	0	0	1 (0.5)	0 (0)
SAE	17 (5.3)	27 (2.8)	15 (7.8)	13 (3.3)
Discontinuation due to AE	23 (7.2)	15 (1.6)	16 (8.3)	6 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

SOC 別では感染症および寄生虫症が AMAN 試験及び AMBG 試験それぞれで最も多く報告された。各試験での発現割合は以下のとおり。

- AMAN 試験：プラセボ群（14.0%）、ミリキズマブ群（15.1%）
- AMBG 試験：プラセボ群（22.9%）、ミリキズマブ群（23.9%）

詳細な有害事象の発現状況については第 2.7.4.2 項参照。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、ミリキズマブを投与した被験者で多く認められた SOC 別の TEAE は感染症および寄生虫症（発現率 35.2）及び胃腸障害（発現率 26.4）であった。TEAE の大多数は重症度が軽度から中等度で、ミリキズマブ投与を中止することなく回復した。

ミリキズマブ投与期間中、重篤な有害事象は UC 患者の 8.5%（発現率 5.7）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は UC 患者の 4.8%（発現率 3.1）に認められた。曝露期間で調整した TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は治験薬の曝露期間の延長に伴い高くなることはなかった（表 2.7.4.2-2）。

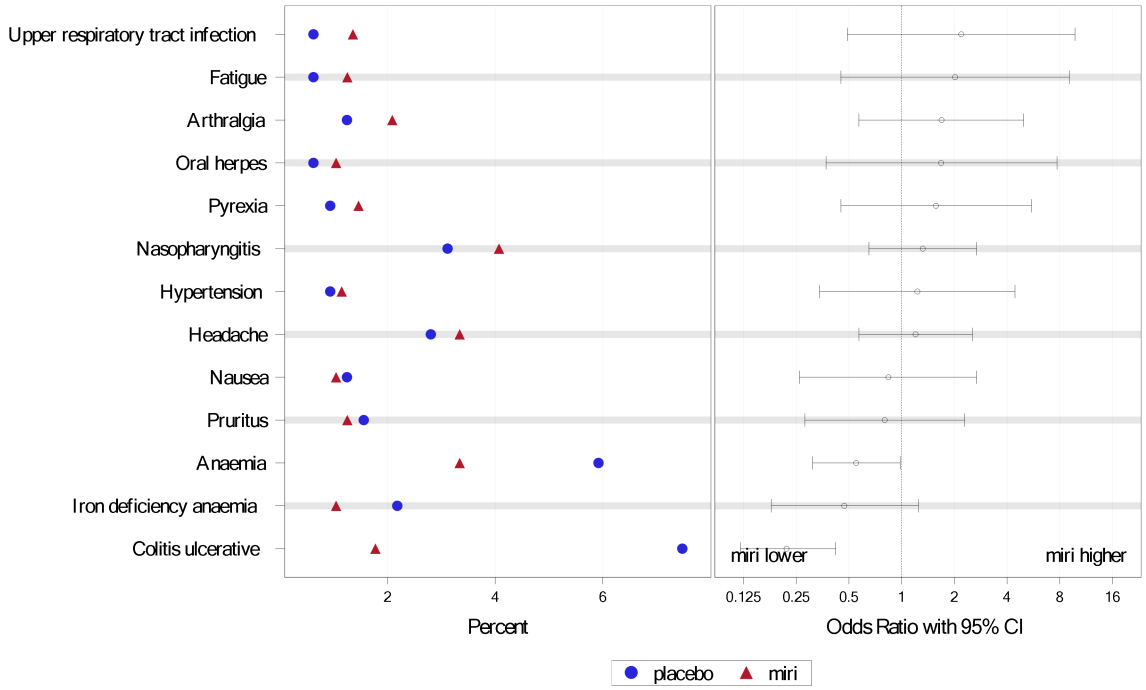
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる TEAE は、ミリキズマブ群で 1.0%以上（四捨五入前）の被験者に認められた事象と定義した。

プラセボ対照解析セット

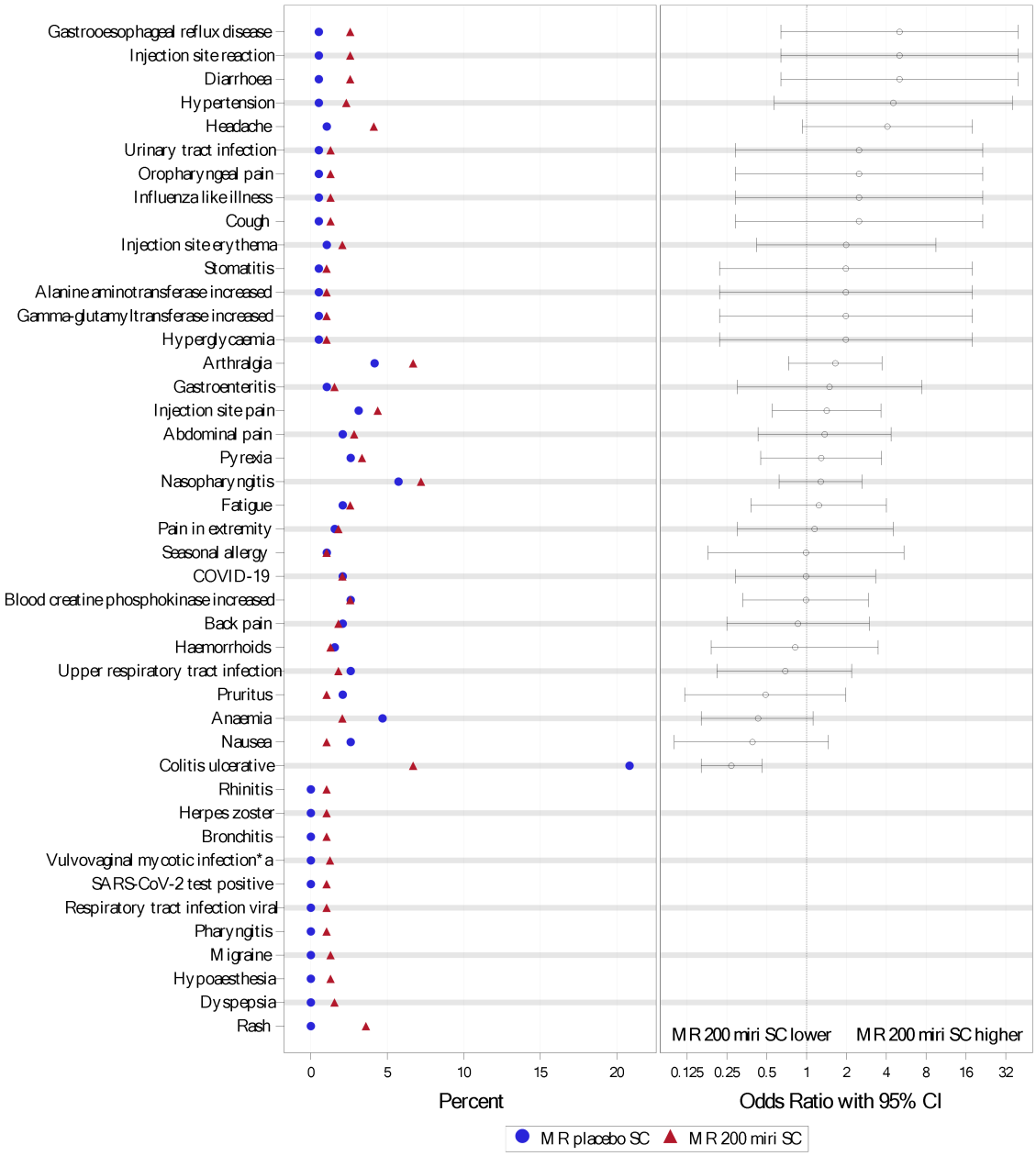
AMAN 試験で比較的よく見られる TEAE を図 2.5.5-1 に示す。ミリキズマブ群で最も発現割合が高かった TEAE は上咽頭炎であった。プラセボ群では潰瘍性大腸炎及び貧血の発現割合がミリキズマブ群と比較して数値的に高かったが、これはプラセボ群で UC の臨床的な改善がなかったためと考えられる。AMBG 試験の 40 週間のプラセボ対照寛解維持期に 1%以上に認められた TEAE の発現割合及び種類を図 2.5.5-2 に示す。プラセボ群で発現割合が 10%より高い TEAE は潰瘍性大腸炎のみであった。

2 つの UC プラセボ対照解析セットでは、上気道感染、頭痛、発疹、及び注射部位反応に関して、ミリキズマブ群とプラセボ群の発現割合に数値的な差が見られた。ミリキズマブとこれらの有害事象との関連性は否定できないと考えられ、上気道感染、頭痛、発疹及び注射部位反応についてはミリキズマブの副作用として添付文書に記載し注意喚起する。



Abbreviations: miri = mirikizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event; CI = confidence interval; UC = ulcerative colitis.

図 2.5.5-1　　ミリキズマブ群で 1%以上に認められた TEAE（UC Induction プラセボ対照解析セット）



Abbreviations: miri = mirikizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event; CI = confidence interval; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

図 2.5.5-2　　ミリキズマブ群で 1%以上に認められた TEAE（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットで認められた TEAE の発現率からは治療薬投与期間の延長による TEAE の発現の増加は示唆されなかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

2.5.5.4.2　ミリキズマブ投与を非盲検下で受けた被験者の有害事象

非盲検下でのミリキズマブ投与は継続導入から寛解維持での投与及び LOR による再導入投与が実施された。AMBG 試験で継続導入、非盲検寛解維持、又は LOR による再導入投与を受けた被験者の安全性データを AMBG CSR に示す（第 5.3.5.1.3 項）。

継続導入、非盲検寛解維持、及び LOR によるレスキュー投与により発現した TEAE の発現割合及び種類はプラセボ対照期の AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブ群と一貫していた。ただし、1 例で胆汁うっ滞がなく、他に肝機能検査値異常を起こす原因を特定することができなかった。Hy's Law の基準に該当する肝酵素上昇が認められた（第 2.5.5.5.1 項）。

継続導入

AMBG 試験の継続導入期に IV 投与を受け、1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は 38.3%であった。これは AMAN 試験のミリキズマブ群で報告された 44.5%を超えていなかった。

SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合が AMAN 試験のミリキズマブ群に比べ、AMBG 試験の継続導入投与を受けた被験者集団で以下のとおり高い傾向にあった。

	筋骨格系および結合組織	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
AMAN 試験のミリキズマブ群	5.4%	0.4%
AMBG 試験の継続導入投与を受けた被験者集団	7.0%	1.9%

「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合が数値的に高かったのは関節痛によるものである。関節痛は UC 疾患活動性と相関することがある腸管外合併症の症状であり、AMAN 試験のミリキズマブ群と比べ、AMBG 試験で継続導入投与を受けたノンレスポンダーには重症で難治性の UC 患者が含まれたことが関連している可能性が示唆される。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合が数値的に高かったのは発現例数は少なかったものの、複数の種類の腫瘍が認められたからと考えられる。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」を発現した 6 例のうち悪性腫瘍の 4 例にはリスク因子が見られ、診断までのミリキズマブの曝露は比較的短期間であったことを考慮すると、ミリキズマブの投与と関連性はないと考えられた。

非盲検継続維持

継続導入期の 12 週間に渡る 300 mg ミリキズマブ IV Q4W 投与を経て臨床的改善が認められた被験者は 200 mg ミリキズマブ SC Q4W 投与の 継続維持投与に移行した。

AMAN 試験の導入ノンレスポンダーで、AMBG 試験において継続維持投与でミリキズマブの SC 投与を受けた被験者で報告された SOC 及び TEAE の評価では、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでミリキズマブ投与を受けた被験者と比較して「血液およびリンパ系障害」の有害事象の発現割合が高かった（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット 3.9%、AMBG 試験の継続維持投与 6.4%）。

発現割合の不均衡は TEAE の貧血の発現割合の差が寄与していると考えられる。これは AMBG 試験の継続維持投与を受けたミリキズマブ導入ノンレスポンダー被験者集団には重症で難治性の UC 患者が含まれ、貧血が継続導入開始時に認められていたことが関連している可能性がある。ただし、報告された貧血の事象に重篤なものはなく、治験薬投与中止に至った貧血の事象も認められなかった。また、CTCAE Grade 3 又は 4 に該当する貧血の報告もなかった。以上より、継続維持投与を受けたミリキズマブ導入ノンレスポンダーで報告された貧血の発現割合差に臨床的な問題はないと考えられた。

LOR による再導入

AMAN 試験のレスポンダーで、その後 AMBG 試験でプラセボ群又はミリキズマブ群に再無作為化されたが、LOR によりミリキズマブの再導入を受けた被験者の安全性プロファイルは AMAN 試験のミリキズマブ群と同様であった。

AMBG 試験でプラセボ群に無作為化され、LOR により再導入された被験者での再導入治療と TEAE の種類及び発現割合に関連性は見られなかった。SOC 別の TEAE の報告に臨床的に問題となる増加は認められなかった。

AMBG 試験でミリキズマブ SC 投与に再無作為化され、LOR により再導入された被験者での再導入治療と、予期せぬ TEAE 又は SOC 別の TEAE の報告に臨床的に問題となる増加は認められなかった。詳細は AMBG CSR （第 5.3.5.1.3 項）に示す

2.5.5.4.3　死亡及び重篤な有害事象

死亡

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムで、以下の 5 例の死亡（ミリキズマブ群 4 例、プラセボ群 1 例）が報告された（第 2.7.4.2.1.3 項）が、全被験者で治験薬との因果関係は否定された。

- AMBG 試験でプラセボ投与を受けた被験者が 1 例
- AMAN 試験でミリキズマブ投与を受け治験薬投与後の追跡調査期に死亡した被験者が 2 例
- AMAP 試験でミリキズマブ投与を受けていた被験者が 1 例
- データベースロック後に AMBG 試験から同意撤回後死亡が報告された被験者が 1 例

重篤な有害事象

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験の 12 週間の寛解導入期に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（2.8%）と比較してプラセボ群（5.3%）で高かった。潰瘍性大腸炎は重篤な有害事象として多く、発現割合は、ミリキズマブ群（0.8%）と比較してプラセボ群（3.1%）で高かった。この他に、寛解導入期に 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は肺炎のみであり、ミリキズマブ群の 2 例（0.2%）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。

AMBG 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（3.3%）と比較してプラセボ群（7.8%）で高かった。2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象はプラセボ群の潰瘍性大腸炎のみであった（プラセボ群 3.4%、ミリキズマブ群 0%）。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの重篤な有害事象の発現率（5.7）は AMAN 試験のミリキズマブ群で報告された発現率（12.3）よりも低く、AMBG 試験での発現率（4.6）と同様であった。本併合解析セットを通じて最も多く認められた SOC 別の重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 「胃腸障害」
  - 潰瘍性大腸炎（24 例）
- 「感染症および寄生虫症」
  - 肺炎（5 例）
  - 虫垂炎（4 例）

詳細は第 2.7.4.2.1.4 項に示した。

2.5.5.4.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験の 12 週間の寛解導入期に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群では 1.6%であり、プラセボ群では 7.2%であった。いずれの投与群でも、最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった（プラセボ群 5.9%、ミリキズマブ群 0.5%）。

AMBG 試験でも同様の結果が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（1.5%）と比較してプラセボ群（8.3%）で高かった。AMBG 試験で最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎であった（プラセボ群 5.7%、ミリキズマブ群 0.5%）。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Exposures 併合解析セットでは、ミリキズマブを投与した被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3.1 であった。ミリキズマブの曝露期間の延長に伴い治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高くなることはなかった。

本併合解析セットをとおして多く認められた治験薬の投与中止に至った SOC 別での有害事象は以下のとおりであった。

- 「胃腸障害」：2.6%（38 例）
- 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」：0.5%（7 例）

なお、皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌以外の癌の診断、大腸切除術又は他の UC に関連する手術が必要な場合、被験者は治験薬の投与を中止した。

詳細は第 2.7.4.2.1.5.1 項に示した。

2.5.5.5　注目すべき有害事象

ミリキズマブ開発プログラムでは、以下に基づいて注目すべき有害事象を設定し、第 3 相試験で注意深くモニタリングを行った。

- 標準的な薬剤の開発に関する事項
- 治験対象集団での安全性に関する重要な事項
- UC 患者を対象とした第 2 相試験での所見
- ミリキズマブの作用機序

ミリキズマブ開発プログラムでの注目すべき有害事象は以下のとおりであった。

- 肝に対する安全性
- 感染症及び日和見感染
- 過敏症反応
- 注入部位反応及び注射部位反応
- 脳心血管系イベント
- 悪性腫瘍
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象

AESI の解析は、標準化された MedDRA クエリ（SMQ）、又は申請者が定義した PT のリストによって実施された。治験薬の投与日に発現した過敏症反応は、SMQ と Sampson et al. 2006 に基づいた医学的レビューを実施し評価した。潜在的な日和見感染に関する PT は免疫性炎症性疾患の治療に用いられる薬剤の、臨床試験及び市販後調査での日和見感染の報告に関するコンセンサスに沿った MedDRA PT の一覧（Winthrop et al. 2015）を用いて特定した。第 3 相試験で報告された主要心血管事象イベント（MACE）を含む脳心血管系事象は、外部独立判定委員会により判定された。

注目すべき有害事象の定義及び評価方法の詳細は第 2.7.4.1.1.4.2 項及び表 2.7.4.7-1 に示した。

2.5.5.5.1　肝に対する安全性

プラセボ対照解析セット

肝障害に関連する SMQ（狭域語）に基づく集計では、AMAN 試験で 1 件以上の治験薬投与後の肝障害が発現した被験者の割合は、プラセボ群（1.6%）とミリキズマブ群（1.6%）で同程度であり、このうち重篤な有害事象は認められなかった。

AMBG 試験で 1 件以上の治験薬投与後に認められた肝障害に関連する SMQ（狭域語）を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（3.1%）とプラセボ群（2.1%）で同程度であり、その多くは TEAE として報告された臨床検査値異常であった。重篤な有害事象は報告されなかった。AMBG 試験のミリキズマブ寛解導入レスポンダー被験者集団で、ミリキズマブを投与した 1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（自己免疫性肝炎）が認められた。

AMAN 試験及び AMBG 試験のプラセボ対照期に、治験薬投与後の ALT 及び AST で ULN の 3 倍以上の上昇が認められた被験者の割合はプラセボ群及びミリキズマブ群ともに低かった。AMBG 試験では ALT 及び AST で ULN の 5 倍以上の上昇の発現割合はプラセボ群に比べてミリキズマブ群で高かった。一方、ALP の上昇の発現割合はミリキズマブ群に比べてプラセボ群で高かった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4　ベースライン後の最大値が肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	UC Induction プラセボ対照解析セット				UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット			
	Study AMAN (Weeks 0-12)				Study AMBG (Weeks 12-52)			
Maximum Postbaseline Category	placebo IV Q4W N=321		miri 300 mg IV Q4W N=958		placebo SC Q4W N= 192		miri 200 mg SC Q4W N= 389	
	Nx	n (%)	Nx	n (%)	Nx	n (%)	Nx	n (%)
ALT								
≥3x ULN	312	2 (0.6)	947	4 (0.4)	191	1 (0.5)	387	3 (0.8)
≥5x ULN	312	1 (0.3)	947	1 (0.1)	191	0	387	3 (0.8)
≥10x ULN	312	0	947	0	191	0	387	0
AST								
≥3x ULN	312	0	947	4 (0.4)	191	1 (0.5)	387	4 (1.0)
≥5x ULN	312	0	947	2 (0.2)	191	0	387	3 (0.8)
≥10x ULN	312	0	947	0	191	0	387	0
ALP								
≥2x ULN	312	2 (0.6)	947	2 (0.2)	191	4 (2.1)	387	2 (0.5)
Total Bilirubin								
≥2x ULN	312	1 (0.3)	947	6 (0.6)	191	4 (2.1)	387	2 (0.5)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Nx = number of patients that have at least 1 post-baseline measurement; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットで認められた治験薬投与後に発生した肝関連事象の種類及び発現割合では、プラセボ対照寛解導入期及び寛解維持期で報告された事象と比較して、差は認められず、発現率は時間経過に従って上昇しなかった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで 1 件の急性胆嚢炎が重篤な有害事象（0.1%）として報告された。All UC Mirikizumab 併合解析セットに含まれる AMBG 試験の導入レスポンダーで自己免疫性肝炎により治験薬の投与中止に至った 1 例を除き、All UC Mirikizumab 併合解析セットではさらに 2 例が肝酵素上昇により治験薬投与の中止に至った。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで ALT 又は AST の治験薬投与後の上昇の発現割合及び発現率は低かった。

ALT の上昇の発現状況は以下のとおりであった。ALT が

- ULN の 3 倍以上の発現割合：2.0%（発現率 1.2）
- ULN の 5 倍以上の発現割合：0.7%（発現率 0.4）
- ULN の 10 倍以上の発現割合：0.2%（発現率 0.1）

AST の上昇の発現状況は以下のとおりであった。AST が

- ULN の 3 倍以上の発現割合：2.1%（発現率 1.3）

- ULN の 5 倍以上の発現割合：1.1%（発現率 0.7）
- ULN の 10 倍以上の発現割合：0.1%（発現率 0.1）

AMBG 試験でミリキズマブ導入ノンレスポンダーの 1 例は、ミリキズマブ初回投与から 150 日後に ALT の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TBL の最大値が ULN の 2 倍以上の基準に該当した。この被験者は胆汁うっ滞がなく、他に肝機能検査値異常を起こす原因を特定することができなかったため、Hy's Law 基準に該当した。被験者は肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与中止に至ったが、肝酵素値上昇はミリキズマブ投与中止後回復した。

肝に対する安全性は、FDA ガイダンス「Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation（2009）」にも概説されているように、肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型薬物性肝障害を示す可能性のある肝酵素検査値異常の分析に基づいて内部評価を行った。

肝細胞障害型又は胆汁うっ滞型肝障害プロットの結果からより詳細なレビューのために、Hy's Law 基準を満たす 1 人の被験者を含む合計 16 症例が特定された（表 2.7.4.2-20）。加えて肝関連事象による治験薬投与の中止例も評価された（表 2.7.4.2-16）。

DILI に関する専門知識を持つ 3 人の独立した外部の肝臓学専門医から構成される外部委員会が、DILI が疑われる被験者 24 例を検討した。

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TBL が ULN の 2 倍以上の被験者 6 例（肝細胞障害型薬物性肝障害スクリーニングプロットの Hy's Law 象限）
- ALT 又は／及び AST が ULN の 10 倍以上の被験者 10 例
- 治験薬投与後に認められた肝関連事象によって治験薬の投与中止に至った被験者 8 例

外部委員会は、公表された基準に基づいて各症例を「おそらくあり」「可能性あり」「おそらくなし」「情報不足」の基準で判定した（Regev et al.2014）。

委員会の 24 例の判定結果は、1 例を除き申請者の内部評価と一致した。一致しなかった 1 例に対して、申請者は「おそらくなし」と評価したが、委員会は「おそらくあり」と判定した（表 2.7.4.2-20）。

UC を対象としたミリキズマブ開発プログラムでの肝に対する安全性の要約は第 2.7.4.2.1.7.1 項に示した。

Hy's law 基準に該当した症例が 1 例報告されたこと、AMBG 試験では ALT 及び AST で ULN の 5 倍以上の上昇の発現割合はプラセボ群に比べてミリキズマブ群で数値的に高かったこと、All UC Mirikizumab 併合解析セットで ULN の 10 倍以上のトランスアミナーゼ上昇が見られたこと、トランスアミナーゼ上昇は他の IL-23p19 阻害薬でも注意喚起されていることから（イルミア添付文書 2020、トレムフィア添付文書 2020）、ALT 上昇と AST 上昇については添付文書案に記載し注意喚起する。

2.5.5.5.2　感染症及び日和見感染

プラセボ対照解析セット

プラセボ対照解析セットでの治験薬投与後の感染症の概要を表 2.5.5-5 に示す。

表 2.5.5-5　　治験薬投与後の感染症および寄生虫症、重篤な感染症、及び日和見感染（UC Induction プラセボ併合解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

UC Induction プラセボ対照解析セット				UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット			
Study AMAN (Weeks 0-12)				Study AMBG (Weeks 12-52)			
Adverse Event, n (%)	**器官別大分類 基本語**	**placebo IV Q4W N = 321**	**miri 300 mg IV Q4W N =958**	**Adverse Event, n (%)**	**器官別大分類 基本語**	**placebo SC Q4W N = 192**	**miri 200 mg SC Q4W N =389**
Infections and Infestations SOC	**感染症および寄生虫症**	**45 (14.0)**	**145 (15.1)**	**Infections and Infestations SOC**	**感染症および寄生虫症**	**44 (22.9)**	**93 (23.9)**
Serious Infections	**重篤な感染症**	**2 (0.6)**	**7 (0.7)**	**Serious Infection**	**重篤な感染症**	**3 (1.6)**	**3 (0.8)**
Pneumonia	肺炎	0	2 (0.2)	Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.3)
Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.1)	COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	0	1 (0.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1)	Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.3)
Intestinal sepsis	腸敗血症	0	1 (0.1)	COVID-19	COVID-19	1 (0.5)	0
Klebsiella infection	クレブシエラ感染	0	1 (0.1)	Large Intestine infection	大腸感染	1 (0.5)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.1)	Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0				
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.3)	0				
Opportunistic Infections	**日和見感染**	**1 (0.3)**	**5 (0.5)**	**Opportunistic Infections**	**日和見感染**	**0**	**5 (1.3)**
Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	2 (0.2)	Herpes zoster	帯状疱疹	0	4 (1.0)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	1 (0.1)	Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (0.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.1)				
Intestinal tuberculosis	腸結核	0	1 (0.1)				

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SOC = system organ class; UC = ulcerative colitis.

AMAN 試験及び AMBG 試験のプラセボ対照期では、治験薬投与後の感染症の発現割合はプラセボ群とミリキズマブ群でそれぞれ同程度であった。いずれの投与群でも、最も多く報告された感染症は上咽頭炎であった。感染症の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。

上気道感染（クラスター）の発現割合はそれぞれの試験で以下のとおりであった。

- AMAN 試験：ミリキズマブ群 7.9%、プラセボ群 5.9%
- AMBG 試験：ミリキズマブ群 11.8%、プラセボ群 9.9%

AMAN 試験及び AMBG 試験のプラセボ対照期では、それぞれの試験で重篤な感染症の発現割合はプラセボ群とミリキズマブ群で同程度であった（表 2.5.5-5）。AMAN 試験及び AMBG 試験での日和見感染の発現割合はいずれの投与群でも低かった。プラセボ群に比べてミリキズマブ群で発現割合は数値的に高かったが、大半の日和見感染症は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかったことから、この差は臨床的に問題とは考えられなかった。

AMAN 試験及び AMBG 試験で、治験薬投与後の感染症により投与を中止した被験者の割合はいずれの投与群でも低く、それぞれの試験の両群間で以下のとおり同程度であった。

- AMAN 試験：プラセボ群の 1 例（0.3%）及びミリキズマブ群の 1 例（0.1%）が治験薬投与後の感染症により投与を中止
- AMBG 試験のプラセボ対照期：プラセボ群の 1 例（0.5%）が COVID-19 への感染により治験薬の投与を中止したが、ミリキズマブ群では治験薬投与後の感染症により投与を中止した被験者はいなかった

All UC Mirikziumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの治験薬投与後に発生した感染症関連事象 TEAE の発現率（35.2）は、AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブ群での発現率（それぞれ 70.6 及び 38.0）と比較し低かったことから、投与期間の延長に伴い感染症の発現率が高くなることはないと考えられた。All UC Mirikizumab 併合解析セットでの日和見感染の発現率は低く（1.1）、AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブ群での発現率（それぞれ 2.3 及び 1.8）と大きな差はなかった。報告された事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。All UC Mirikizumab 併合解析セットで最も多く報告された感染症関連事象は上咽頭炎（発現率 8.4）であり、最も多く報告された日和見感染は帯状疱疹（発現率 0.5）であった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの感染症及び日和見感染の要約は第 2.7.4.2.1.7.5 項に示した。

AMAN 試験及び AMBG 試験のプラセボ対照期において、ミリキズマブ群で上気道感染がよく見られたこと、ミリキズマブの免疫調節の作用機序を考えるとミリキズマブと上気道感染との関連性を否定できないことから、上気道感染をミリキズマブの副作用として添付文書案に記載し注意喚起する。

2.5.5.5.3　過敏症反応

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験での治験薬の投与日に発現した過敏症反応の発現割合は、プラセボ群（0.3%）とミリキズマブ群（1.0%）であった。治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合は両群で同程度であった。アナフィラキシー反応は認められなかった。多く報告された有害事象は、輸注関連過敏反応（プラセボ群 0.3%、ミリキズマブ群 0.4%）及び注入に伴う反応（プラセボ群 0%、ミリキズマブ群 0.3%）であった。

重篤な有害事象として報告された過敏症反応はなかった。ミリキズマブ群の 3 例（0.3%）は輸注関連過敏反応により治験薬の投与を中止した。

AMBG 試験での治験薬の投与日に発現した過敏症反応の発現割合は、プラセボ群では 1.0%であり、ミリキズマブ群では 1.8%であった。治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合は、プラセボ群（2.6%）と比較しミリキズマブ群（6.9%）で高かった。

ミリキズマブ群で治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応として 13 例の発疹が報告された（表 2.7.4.2-34）。発疹の発現割合は寛解導入期間に比べ寛解維持期間で高かった。これは AMBG 試験のプラセボ群とミリキズマブ群間での治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合の不均衡に寄与したと考えられる。発疹はいずれの事象も軽度であり、発疹のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では発疹は見られなかった。

ミリキズマブ群では重篤な有害事象として報告された過敏症反応はなかった。プラセボ群の 1 例が重篤な有害事象として報告されたアナフィラキシー反応により治験薬の投与を中止した。ミリキズマブ群では治験薬の投与日に発現した過敏症反応により治験薬投与の中止に至った被験者はいなかった。治験薬の投与後翌日以降に発現した過敏症反応による治験薬投与の中止はミリキズマブ群で 1 例の注射部位過敏反応が見られた。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

投与期間の延長に伴い、治験薬の投与日に発現した過敏症反応及び投与翌日以降に発現した過敏症反応の発現率が高くなることはなかった。All UC Mirkizumab 併合解析セットでの過敏症反応の発現率は、治験薬の投与日（発現率 1.4）及び治験薬投与後翌日以降（発現率 4.8）ともに、AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブ群での発現率（治験薬の投与日：それぞれ 4.5 及び 2.5、治験薬投与後翌日以降：それぞれ 11.0 及び 9.8）と比較して低かった。

過敏症反応と TE-ADA 発現の有無との関連性は認められなかった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの過敏症反応の要約は第 2.7.4.2.1.7.4 項に示した。

輸注関連過敏反応及び発疹がミリキズマブ群で見られたこと、ミリキズマブのなどのモノクローナル抗体で発現する過敏症反応の妥当性を考えるとミリキズマブと輸注関連過敏反応及び発疹との関連性を否定できないことから、輸注関連過敏反応及び発疹をミリキズマブの副作用とした。

2.5.5.5.4 注入部位反応及び注射部位反応

プラセボ対照解析セット

注入部位反応

AMAN 試験の寛解導入期に注入部位反応が認められた UC 患者の割合は低く、プラセボ群（0.3%）及びミリキズマブ群（0.4%）で同程度であった。このうち重篤な有害事象は認められなかった。寛解導入期に注入部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

注射部位反応

AMBG 試験では、注射部位反応の発現割合はプラセボ群（4.2%）と比較してミリキズマブ群（8.7%）で高かった。

ミリキズマブ群、プラセボ群ともに最も多く見られた注射部位反応は注射部位疼痛であった。

- プラセボ群：6 例（3.1%）
- ミリキズマブ群：17 例（4.4%）

その他に 2%以上のプラセボ対照寛解維持期の被験者で報告された PT は注射部位反応（2.6%）と注射部位紅斑（2.1%）であった。このうち重篤な有害事象は認められず、ミリキズマブ群の 1 例は注射部位過敏反応の有害事象により治験薬の投与を中止した。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの注入部位反応の発現割合は低く（0.6%）、AMAN 試験のミリキズマブ群での発現割合（0.4%）と同程度であった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの注射部位反応の発現割合は 8.6%であった。

注入部位反応及び注射部位反応と TE-ADA 発現の有無との関連性は認められなかった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの注入部位反応及び注射部位反応の要約は第 2.7.4.2.1.7.6 項に示した。

AMBG 試験では注射部位反応の発現割合がプラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かったこと、生物学的製剤の皮下投与と注射部位反応の関連性は否定できないと考えられることから、注射部位反応（HLT）をミリキズマブの副作用とした。

2.5.5.5.5 脳心血管系イベント

プラセボ対照解析セット

寛解導入治療の AMAN 試験では、脳心血管系の有害事象の発現割合はプラセボ群（0.6%）及びミリキズマブ群（0.1%）ともに低かった。すべての事象の判定を行い MACE に該当しないことが確認された。

脳心血管事象は以下のように評価された。

治験担当医師報告用語	確定した用語	投与群
急性心筋梗塞	不安定狭心症及び冠状動脈血行再建術のための入院	プラセボ群
心房細動	重篤な不整脈	プラセボ群
高血圧	高血圧による入院	ミリキズマブ群

重篤な有害事象としてミリキズマブ群の 1 例に認められた高血圧 1 件及びプラセボ群の 1 例に認められた急性心筋梗塞 1 件が報告された。プラセボ群の 1 例は急性心筋梗塞により治験薬の投与を中止した。

その他に、ミリキズマブ群の 1 例で治験薬投与後の追跡調査期間に 1 件の脳心血管系事象が認められた。当該被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、直腸の腺癌のため大腸全摘及び回腸人工肛門造設の待機手術後、理学療法リハビリテーションを受けている最中に心突然死により死亡した。本事象は最後にミリキズマブ 300 mg の IV 投与を受けてから 117 日後に発現した（第 2.7.4.2.1.3 項、表 2.7.4.2-13 参照）。

寛解維持試験である AMBG 試験では、ミリキズマブ群では脳心血管系事象の有害事象は認められなかったが、プラセボ群では 1 例（0.5%）報告され、MACE（虚血性脳卒中）と判定された。また、この事象は重篤な有害事象として報告された。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セット（PYE=2251 人年）での脳心血管系事象（発現率 0.5）及び MACE（発現率 0.2）の発現率は低かった。All UC Mirikizumab 併合解析セットでの MACE の発現率は、背景疾患として UC を有する患者集団で報告されている発現率（1.1）及び IL-23 p19 サブユニットを標的とする他の既承認薬剤で報告されている発現率（0.3～0.8）の範囲内であった。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット（PYE=7634.4 人年）での脳心血管系事象及び MACE の発現率（それぞれ 0.8 及び 0.3）であった。

その他の解析セットに比べ、All Mirikizumab Exposures 解析セットでの脳心血管系事象及び MACE の発現率は高く、これは乾癬を対象とした試験で報告された有害事象の報告（PYE＝5059.7 人年）によるものと考えられる。

UC 患者でミリキズマブと脳心血管系事象や MACE の発生の間に関連性は認められなかった。脳心血管系事象の発現率は、All UC Mirikizumab 併合解析セットで 0.5、All Mirikizumab Exposures 解析セットで 0.8 であり、それぞれ背景疾患として UC 又は乾癬を有する患者集団の発現率（それぞれ 1.1 及び 0.4～1.5）と同程度であった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの脳心血管系に対する安全性の要約は第 2.7.4.2.1.7.7 項に示した。

2.5.5.5.6　悪性腫瘍

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験のミリキズマブ投与期間中に悪性腫瘍として結腸腺癌が 2 例、このうち 1 例は重篤な有害事象として報告された。

AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期間中に、直腸腺癌が 1 例報告され、プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。

AMAN 試験で認められた 3 例の大腸癌は、本試験組入れ前のスクリーニングの内視鏡検査時点で生じていた可能性が高い。AMAN 試験参加の適格基準として、患者は内視鏡検査で MMS の

サブスコアが 2 以上の活動性 UC を有する必要があった。ベースラインの内視鏡検査時には、活動性の炎症によって粘膜病変の発見が困難であった可能性があり、ミリキズマブの治療によって大腸の炎症が改善したことによって Week 12 の内視鏡検査で癌がより明らかとなった可能性がある。

AMBG 試験では、基底細胞癌がプラセボ群の 1 例（0.5%）に、胃癌がミリキズマブ群の日本人被験者 1 例（0.3%）に認められた。胃癌は重篤な有害事象として報告され、当該被験者は治験薬の投与を中止した。

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの悪性腫瘍の全般的な発現率（0.7）及び直腸癌（0.1）、結腸癌（0.1）、前立腺癌（0.1）、並びに NMSC（0.2）の発現率は一般的な UC 患者集団での背景発現率（悪性腫瘍全般: 0.33~1.34 IR、直腸癌: 0.034~0.063 IR、結腸癌: 0.04~0.16 IR、前立腺癌: 0.03~0.53 IR、NMSC: 0.28~0.33 IR）と同程度であった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの悪性腫瘍の要約は第 2.7.4.2.1.7.2 項に示した。

2.5.5.5.7　うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象

プラセボ対照解析セット

AMAN 試験では、MedDRA SMQ（狭域語）のうつ病に該当する事象の発現割合は低く、プラセボ群（0.6%）とミリキズマブ群（0.4%）で同程度であった。このうち、重篤な有害事象として報告された事象又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。いずれの投与群でも自殺／自傷に該当する事象は認められなかった。

AMBG 試験では、MedDRA SMQ（狭域語）のうつ病（自殺及び自傷を除く）に該当する事象がミリキズマブ群の 4 例（1.0%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった（0%）。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係が否定できないと判定された事象はなかった。自殺／自傷に該当する事象がミリキズマブ群の 1 例（0.3%）で認められ、重篤な有害事象として報告された。治験担当医師によりこの 1 例は治験薬との因果関係は無いと判断され、1 日の入院期間を経て精神科医の評価の結果、AMBG 試験の参加への継続が適切とされた。この被験者は治験を完了した。

All UC Mirkizumab 併合解析セット

All UC Mirkizumab 併合解析セットでは、うつ病（自殺及び自傷を除く）に該当する事象（発現率 0.9）及び自殺／自傷に該当する事象（発現率 0.04）の発現率は低く、一般的な UC 患者集団での背景発現率と同程度であった。この結果は曝露期間の延長に伴ううつ病及び自殺／自傷の発現率の増加を示すものではなかった。UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでのうつ病及び自殺念慮又は自殺行動の要約は第 2.7.4.2.1.7.3 項に示した。

2.5.5.6　臨床検査

AMAN 試験、AMBG 試験のいずれでも、血液学的検査値及び生化学的検査値についてミリキズマブ群とプラセボ群の間に臨床的に問題となる差は第 2.5.5.5.1 項に示した肝酵素上昇以外では認められなかった。All UC Mirikizumab 併合解析セットでも臨床的に問題となる臨床検査値の傾向は認められなかった。

UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでの臨床検査の要約は第 2.7.4.3 項に示した。

2.5.5.7　バイタルサイン

AMAN 試験、AMBG 試験のいずれでも、バイタルサインについてミリキズマブ群とプラセボ群の間に臨床的に問題となる差は認められなかった。なお、All UC Mirikizumab 併合解析セットでも臨床的に問題となるバイタルサインの傾向も認められなかった。UC を対象としたミリキズマブ臨床開発プログラムでのバイタルサインの要約は第 2.7.4.4 項に示した。

AMAN 試験では治験薬投与後に体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群（3.6%）と比較してミリキズマブ群（7.4%）で高かった。体重の増加は、ミリキズマブ治療への反応と臨床的な UC の改善を示す所見であった。同様に AMBG 試験では治験薬投与後に体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群（10.9%）と比較してミリキズマブ群（23.3%）で高かった。

体重増加は UC 患者での治療効果を示唆しているとも考えられるため、ミリキズマブ群で報告された全体的な体重増加は臨床的に問題となるものではなかった。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　日本人集団と全体集団の安全性比較

日本人集団で認められた安全性プロファイルは、全体集団で認められたものとおおむね同様であり、日本人に特異的な安全性上の懸念はなかった。

全般的な曝露状況

本申請の対象となる UC 患者の安全性解析対象集団は 241.8 人年に相当する合計 158 例の日本人 UC 患者が含まれる。日本人での UC 安全性を以下の 4 つの併合解析集団で評価した。各併合解析セットでの日本人患者例数内訳及び相当人年は以下のとおり。

- UC Induction プラセボ対照解析セット：
  - プラセボ IV Q4W: 35 例（6.87 人年）
  - 300 mg ミリキズマブ IV Q4W:102 例（23.16 人年）
- UC Maintenance Mirikizumab-Responder プラセボ対照解析セット：
  - プラセボ 25 例（15.56 人年）
  - 200 mg ミリキズマブ SC Q4W:47 例（34.53 人年）
- UC Treatment Regimen 併合解析セット：47 例（46.9 人年）
- All UC Mirikizumab 併合解析セット： 158 例（241.8 人年）

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

上記の併合解析セットでは全体として、被験者特性について全体集団と日本人集団との間にいくつかの項目で数値的な差異が認められたものの、安全性データの解釈に影響するものではなかった。

有害事象の発現状況

日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるが、TEAE、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の発現状況に、全体集団と日本人集団で大きな差はないと考える（第 2.7.4.5.3 項）。

なお、UC を対象とした日本人集団に死亡は認められなかった。

注目すべき有害事象について日本人集団に特異的な安全性上の懸念はなかった。

- 肝に対する安全性（第 2.7.4.5.3.2.5.1 項）
- 悪性腫瘍（第 2.7.4.5.3.2.5.2 項）
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象（第 2.7.4.5.3.2.5.3 項）
- 過敏症反応（第 2.7.4.5.3.2.5.4 項）
- 感染症及び日和見感染（第 2.7.4.5.3.2.5.5 項）
- 注入部位反応及び注射部位反応（第 2.7.4.5.3.2.5.6 項）
- 脳心血管系イベント（第 2.7.4.5.3.2.5.7 項）

2.5.5.8.2　プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターによる自己投与の安全性

AMAP 試験の日本人集団のうち PFS で 10 例、AI で 10 例の被験者が自己投与を実施した。PFS 又は AI を用いた自己投与による注目すべき有害事象である過敏症反応及び注射部位反応を含めた安全性の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5.11 項）。

PFS では 4 例、AI では 1 例の被験者で TEAE が報告されたが、いずれも以下の有害事象は認められなかった。

- 死亡又は重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 重症度が高度の有害事象

また、PFS 又は AI いずれでも、注目すべき有害事象である過敏症反応及び注射部位反応は認められず、医療機器に関する問題（高位グループ語）も認められなかった。

2.5.5.9　安全性の結論

AMAN 試験では、TEAE の発現割合にミリキズマブ群とプラセボ群間の差は認められなかった。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の発現割合はミリキズマブ群と比較しプラセボ群で高かった。同様の結果は AMBG 試験のプラセボ対照維持期でも認められた。継続導入又は LOR による再導入は新たな安全性懸念をもたらすものではなかった。

ミリキズマブを投与した被験者で、最も発現割合が高かった TEAE は上咽頭炎であり、上気道感染も AMBG 試験の導入レスポンダー集団では多く報告された。TEAE の大多数は重症度が軽

度又は中等度であり、治験薬の投与を中止せずに回復した。52 週間の治療期間を通じて副作用の発現状況は、注射部位反応（HLT）以外は AMBG 試験と AMAN 試験で大きく異ならなかった。

ミリキズマブの免疫調節に関する作用機序、及び重大な転帰又は死亡に至る可能性を考えると、重篤な感染症はミリキズマブの主要なリスクと考えられる。なお、AMAN 試験及び AMBG 試験のプラセボ対照期での重篤な感染症の発現割合は、ミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

AMAN 試験及び AMBG 試験のいずれの解析セットでも治験薬投与後に発現した肝関連事象が認められた被験者の割合は低く、ミリキズマブ群とプラセボ群間で大きく異ならなかった。TEAE として認められた大部分の肝関連事象は肝機能検査値異常であった。ミリキズマブの曝露があったすべての UC 患者において肝機能検査値異常の発現率は低かったものの、All UC Mirikizumab 併合解析セットでは ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上に上昇した被験者がミリキズマブ群で報告された。また、導入ノンレスポンダーでは Hy’s Law の基準に該当する被験者が 1 例報告された。よって、高度の肝障害は潜在的なミリキズマブのリスクであると考えられた。

また、AMAP 試験の一部の日本人集団を対象とした PFS 又は AI を用いた自己投与による安全性の懸念は認められなかった。

以上より、ミリキズマブの臨床試験より得られた総合的な安全性データを考慮するとミリキズマブの安全性プロファイルは許容範囲と考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

第 2.5.1.1 項参照。

2.5.6.1.2　現行の治療

第 2.5.1.1.3.1 項参照。

2.5.6.2　ベネフィット

ミリキズマブは UC 患者を対象とした臨床試験で、以下に示す評価項目について臨床的に意味のある改善を達成し、ベネフィットを示した。

- 被験者の主観的な症状（SF、RB、及び便意切迫感等）
- 疾患活動性の標準的な臨床的評価項目（臨床的寛解等の複合型の評価項目の定義に含まれる MMS 等）
- 大腸の炎症の内視鏡的及び組織学的な評価項目
- 健康関連 QOL の評価項目

主要なプラセボ対照第 3 相試験である AMAN 試験及び AMBG 試験で認められたミリキズマブの寛解導入投与及び寛解維持投与のベネフィットの詳細を以下に示す。

寛解導入投与

寛解導入試験である AMAN 試験の結果、主要評価項目についてミリキズマブ寛解導入投与（300 mg IV Q4W 投与、12 週間）のプラセボに対する優越性が検証され、すべての重要な副次評価項目についても、ミリキズマブはプラセボと比較して一貫して統計学的に有意に高い有効性差が認められた（第 2.5.4.5.1.1 項）。

また、ミリキズマブの寛解導入投与開始後、Week 2 という早い時期から、RB、SF、及び便意切迫感の改善が認められ、ミリキズマブが早期に症候軽減を発現することが示された。また、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者、並びに 1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者のいずれでも、ミリキズマブの治療効果が認められた（第 2.5.4.5.1.2 項）。

寛解維持投与

寛解維持試験である AMBG 試験の主要評価項目についてミリキズマブ寛解維持投与（200 mg SC Q4W 投与、40 週間）のプラセボに対する優越性が検証され、すべての重要な副次評価項目についても、ミリキズマブはプラセボと比較して一貫して統計学的に有意に高い有効性が認められた（第 2.5.4.5.2.1 項）。

AMBG 試験の寛解維持投与中、症候的、臨床的、内視鏡的、及び組織学的な改善が持続した。AMBG 試験でのミリキズマブ寛解維持投与開始から Week 8 の間で便意切迫感がまったくない又は最小限の状態に達した被験者の割合が上昇し、この上昇は Week 40 まで維持された（第 2.5.4.5.2.1 項）。以上より、ミリキズマブの有効性は持続することが示された。

また、AMBG 試験の Week 28 から Week 40 までコルチコステロイド系薬剤を併用せず、Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（第 2.5.4.5.2.2 項）。このようにミリキズマブの投与がコルチコステロイドフリー寛解を可能とした結果が得られたことから、ミリキズマブは大腸の炎症を改善又は解消することで炎症の疾患活動性をコントロールし、被験者にベネフィットをもたらしたと考えられる。また、被験者の症状及びその原因である大腸の炎症の大きな改善により、SF-36、IBDQ、及び EQ-5D のスコアで評価した健康関連 QOL が改善したと考えられる。

AMBG 試験の非盲検ミリキズマブ投与の有効性の結果から認められた、継続導入投与とその後の寛解維持投与、及び再導入投与のベネフィットについて以下に述べる。

継続導入投与及びその後の寛解維持投与

AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受け、Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかったミリキズマブ導入ノンレスポンダーに対し、AMBG 試験で非盲検下、ミリキズマブを 300 mg Q4W で 3 回静脈内投与（AMAN 試験からの合計でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 6 回静脈内投与）した結果、約半数（53.7%）が臨床的改善を達成した。継続導入投与で臨床的改善を達成した患者は、非盲検の寛解維持投与（200 mg Q4W SC）に移行した。AMBG 試験の Week 40 時点で、これらの患者のうち、72.2%で臨床的改善が維持され、36.1%が臨床的寛解を達成した（第 2.5.4.5.2.3.1 項）。以上より、寛解導入投与への反応に長期間を要する患者に対しても、ミリキズマブの継続導入投与及びその後の寛解維持投与により臨床的に意味のある治療反応を達成及び維持できること、また寛解導入投与の終了時に臨床的改善を達成できなかった患者が別の治療に切り替える前に、継続導入投与が寛解導入を達成するための治療選択肢となりうることが示された。

再導入投与

AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受け Week 12 時点で臨床的改善を達成したミリキズマブ導入レスポンターのうち、AMBG 試験でミリキズマブ群に無作為に割り付けられ、寛解維持投与としてミリキズマブを皮下投与した被験者の少数（5.2%、19 例）で、LOR が確認された。これらの被験者に、非盲検下でミリキズマブ再導入投与（ミリキズマブ 300 mg を Q4W で IV 投与、3 回）したところ、63.2%（12/19）の被験者が症候的改善を達成し、再度治療反応が認められた（第 2.5.4.5.2.3.2 項）。これにより、LOR が確認された患者が別の治療に切り替える前に、再導入投与が治療選択肢となりうることが示された。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

ミリキズマブの UC に対する第 3 相開発プログラムは、1200 例以上の患者を対象としてミリキズマブの有効性と安全性を評価することを目的として適切にデザインされ十分に管理された臨床試験であった。標準的な評価項目及び新規の評価項目を、前者は試験結果を一般化するため、後者は IBD の治療や診療の進歩、現在の欧米での薬事ガイダンス、及び患者にとっての治療ゴールを反映するために用いた。

連続する 2 つのプラセボ対照試験で、ミリキズマブの寛解導入投与及び寛解維持投与の有効性を評価した。

- AMAN 試験

AMAN 試験は中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした、大規模な国際共同、多施設共同、プラセボ対照第 3 相試験であり、UC の従来治療薬（コルチコステロイド、免疫調節剤、又は両方）に対する治療反応性が不良な患者だけでなく、生物学的製剤又は JAK 阻害剤等の高度な UC 治療に対する治療反応性が不良な患者も組み入れた。つまり、AMAN 試験には本申請でミリキズマブ投与対象と考える患者集団を代表する被験者が組み入れられた。AMAN 試験では、ミリキズマブの寛解導入に対する有効性を単一試験の結果に基づいて検証するために、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、より小さな有意水準 0.00125 で統計学的検定を行った。

主要な有効性解析対象集団で認められたミリキズマブの有効性は、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別、前治療別、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団のいずれでも、一貫して認められた。また、症候的、臨床的、及び内視鏡的な評価項目、組織学的及び内視鏡的評価を複合した項目、並びに健康関連 QOL のすべてでミリキズマブは一貫した有効性を示した。さらに、感度分析によって主要解析の結果の頑健性が示された。

第 3 相プログラムの寛解導入投与では、第 2 相試験の曝露量-反応関係のモデルに基づく解析の結果に基づき、300 mg Q4W の 1 投与量を評価した。第 2 相試験でミリキズマブ 50～600 mg を Q4W で静脈内投与した用量範囲内での有効性評価項目の曝露量-反応関係が検討され、概してミリキズマブ曝露量よりもミリキズマブ感受性に関連し得る被験者因子のほうが有効性により大きな影響を及ぼすことが示された。200 mg IV Q4W（寛解導入期全体での平均用量 250 mg）を超える用量での用量-反応関係がベル型（高用量で有効性が下がる）とプラトー（高用量で意義のある有効性の上昇は得られない）のいずれであっても、第 3 相試験の寛解導入期に 300 mg の用量を用いることは適当と考えられた（第 2.7.3.4.1 項）。AMAN 試験の寛解導入期に示されたミリキズマブの有効性の結果は、UC 患者に寛解導入投与として 300 mg Q4W の用量でミリキズマブを静脈内投与することの妥当性を支持するものであった。

- AMBG 試験

AMBG 試験は、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受け臨床的改善を達成した被験者に対する寛解維持投与に加え、以下に示す被験者及び投与方法によりベネフィットを得られるかを評価することを目的として設計された。

- 継続導入投与：AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者に対し、非盲検下でミリキズマブを静脈内投与
- 再導入投与：AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した後、AMBG 試験の寛解維持投与中に LOR が確認された被験者に対し、非盲検下でミリキズマブを静脈内投与

AMBG 試験の有効性、安全性、PK の結果は、寛解維持投与としてミリキズマブ SC 200 mg Q4W 投与を支持するものであった。

日本でのベネフィット

日本人集団の結果と全体集団の有効性の結果はおおむね一貫していたことから、同じ用法用量で同様のベネフィットが日本の患者に対しても期待される。なお、AMAP 試験で AI 又は PFS を

用いて自己投与を行った一部の日本人 UC 患者でも、有効性及び PK の差異、並びに安全性の懸念は認められず、自己投与の際もベネフィットが期待される。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

継続導入及び再導入のためミリキズマブ投与を受けた被験者の対照群を試験デザインに設定していなかったため、追加でミリキズマブを静脈内投与することなく、自然経過とともに臨床的改善を達成した患者がいたかどうかは評価できなかった。なお、抗ミリキズマブ抗体が陽性となった一部の患者では、血清ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱化する可能性がある。

2.5.6.3　リスク

ミリキズマブのベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が高いリスクは、重篤な感染症及び高度の肝障害の可能性と考えた。

重篤な感染症

AMAN 試験及び AMBG 試験で重篤な感染症の発現割合にプラセボ群とミリキズマブ群で臨床的に問題となる違いはなく、ミリキズマブの開発プログラムで長期投与による発現率の増加も認められなかった（第 2.5.5.5.2 項）が、重篤な感染症による死亡例が報告されたこと、及び以下を考慮し、重篤な感染症はミリキズマブのベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が高いリスクと考えた。

- ミリキズマブが免疫を調節する作用機序を有すること
- 感染症、特に重篤な感染症は、重篤な転帰や死亡に至る可能性があること

ミリキズマブ開発プログラムで得られた感染症に関するデータを以下に示す。

- 寛解導入投与

AMAN 試験の寛解導入期（UC Induction プラセボ対照解析セット）での重篤な感染症の発現割合は、ミリキズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%及び 0.6%であった。寛解導入期に重篤な感染症を発現したすべての被験者が回復した。寛解導入期にミリキズマブ群で重篤な感染症は 7 例報告され、その内訳は肺炎が 2 例、その他の事象は各 1 例であった。この 7 例の重篤な感染症のうち 1 例は日和見感染（サイトメガロウイルス性大腸炎）であった。また、重篤な感染症（腸敗血症）により 1 例が投与を中止した（第 2.5.5.5.2 項及び第 2.7.4.2.1.7.5.4 項）。

- 寛解維持投与

AMBG 試験のプラセボ対照維持投与期間（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）での重篤な感染症の発現割合はミリキズマブ群（AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて Week 12 で臨床的改善を達成したミリキズマブ導入レスポンダーのうち、AMBG 試験でミリキズマブ群に再無作為化された被験者）及びプラセボ群（ミリキズマブ導入レスポンダーのうち、AMBG 試験でプラセボ群に再無作為化された被験者）でそれぞれ 0.8%及び 1.6%であった。ミリキズマブ群で報告された重篤な感染症は、胃腸炎、COVID-19 肺炎、及び憩室炎（各 1 例）であり、いずれも重篤な感染症による投与中止には至らなかった。なお、日和

見感染はミリキズマブ群の 1.3%に認められたが、プラセボ群では認められなかった。日和見感染として認められた事象は、帯状疱疹（4 例）及び口腔カンジダ症（1 例）であり、いずれも非重篤であった（第 2.5.5.5.2 項）。

- 重篤な感染症による死亡

ミリキズマブの UC 開発プログラム全体で死亡した被験者の多くは COVID-19 又はその後遺症が原因であった（第 2.7.4.2.1.3 項）。

- 長期投与

重篤な感染症の発現率は、All UC Mirikizumab 併合解析セット及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで、ミリキズマブ投与期間の延長に伴って増加しなかった。

これらのデータは、重篤な感染症の発現割合に、プラセボ群とミリキズマブ群で臨床的に問題となる違いはないこと、及びミリキズマブの長期間の治療でリスクが増加しないことを示唆するものであった。

高度の肝障害の可能性

以下を考慮し、高度の肝障害の可能性はミリキズマブのベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が高いリスクと考えた。

- ミリキズマブ投与を受けた被験者の ALT、AST、又はその両方の上昇の発現割合を含む肝関連データ全体を、プラセボ群と比較評価した結果（後述）、及びそのうちミリキズマブ投与を受けた 1 例が Hy's Law 基準に該当したこと
- 臨床開発プログラムでミリキズマブの投与を受けた被験者では重篤な肝障害はみられていないが、肝障害が発現すると重篤な転帰につながる可能性があること

ミリキズマブ開発プログラムで得られた肝関連事象のデータを以下に示す。

- UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

AMAN 試験（UC Induction プラセボ対照解析セット）及び AMBG 試験のプラセボ対照維持投与期間（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）で、肝関連事象の発現割合は低く、プラセボ群及びミリキズマブ群で同程度であった。肝関連事象の多くは TEAE として報告された肝機能検査値異常であった。重篤な肝関連事象はなかった（第 2.5.5.5.1 項）。

- All UC Mirikizumab 併合解析セット及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

肝関連事象の発現率は、ミリキズマブの長期間の投与で高くなることはなかった。AMBG 試験でミリキズマブ導入ノンレスポンダーとして非盲検下ミリキズマブの投与を受けた UC 患者の 1 例で、ALT の最大値が ULN の 3 倍以上、かつ総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍以上に増加したが、胆汁うっ滞がなく、他に肝機能検査値異常を起こす原因を特定することができなかったため、Hy’s Law 基準に合致した。当該患者の肝酵素上昇は投与中止後に回復した（第 2.5.5.5.1 項）。

ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加の発現率は、プラセボ群に比べてミリキズマブ群で低い又は同様であり、長期間の治療で高くなることはなかった。しかし、ULN の 10 倍以上の ALT 又

は AST 増加は、ミリキズマブ群でのみ認められた。高度の肝障害に移行した被験者は認められなかった。ULN の 10 倍以上の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の多くは、これらのアミノトランスフェラーゼ増加による投与中止には至らず、ミリキズマブ投与継続中又は追跡調査期間中のミリキズマブ投与がない時期に、ベースライン値に戻る、又はその傾向が認められた（第 2.7.4.2.1.7.1 項）。

また、申請者は肝関連事象及び臨床検査値異常とミリキズマブ投与との関連性を評価するために、個別症例のレビューを含む、肝に対する安全性の詳細なレビューをミリキズマブ開発プログラムで行った。詳細なレビューの結果、ミリキズマブ開発プログラムで高度の肝障害は報告されなかったが、肝酵素上昇の発現を受けて、高度の肝障害の可能性をミリキズマブ投与のリスクと考えた。

リスクに関連するエビデンスの強さ

ミリキズマブの安全性評価には、3798 例（7801 人年）の曝露データを用いた。このうち、ミリキズマブの投与を 1 回以上受けた UC 患者は 1442 例であった（第 2.5.5.3 項）。UC Treatment Regimen 併合解析セットに含まれる 346 例の患者は、今回申請する投与方法で 52 週間のミリキズマブ投与を受け、450 例の UC 患者が、現在実施中の長期継続第 3 相試験に参加し、累積 2 年以上ミリキズマブの投与を受けた。

ミリキズマブ UC プログラムでは、既存治療で効果不十分である患者を含む、本申請の適応症を代表する患者集団を組み入れた。ミリキズマブの寛解導入投与に関連するリスクはプラセボと比較し、また長期投与のリスクは追加の 40 週間のプラセボ対照寛解維持試験のデータをもとに評価した。これらのプラセボ対照試験データから、ミリキズマブの安全性プロファイルが特徴づけられた。ミリキズマブの投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率は低かった（第 2.5.5.4.4 項）。また、ミリキズマブ曝露期間の延長による、重篤な感染症及び肝酵素上昇の発現率の増加は確認されなかった。ミリキズマブ UC プログラムでは、脳心血管系イベント又は MACE のリスクが高いというエビデンスはなかった。

リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

妊娠及び授乳中の女性患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの集団でのミリキズマブの有効性及び安全性の情報は得られていない。

また、MACE、悪性腫瘍、肝障害、及び重篤な感染症等の発現頻度の低い又は発現までに時間を要すると考えられる事象に対するミリキズマブの長期安全性は、医薬品安全性監視活動で評価する。

ミリキズマブはモノクローナル抗体であることから、重篤な過敏症反応が発現する可能性があるが、ミリキズマブ UC の臨床試験で、治験薬の投与日に発現した過敏症反応の発現割合は低かった。モノクローナル抗体のリスクは医療関係者にはよく理解されており、添付文書などでの注意喚起で管理可能であると考える。

日本でのリスク

日本人部分集団と全体集団での安全性プロファイルは大きくは異ならず、日本人部分集団でのリスクは特定されていない。

リスク管理

ミリキズマブのリスク及び対処方法は、添付文書などの適正使用資材に記載し、医療関係者及び患者に対して注意喚起を行う。また、市販後は医薬品安全性監視活動により世界的に安全性に関する情報を収集し、評価を行う。上述のリスクは、これらを通じて管理可能と考えている。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の活動性 UC の患者は、痛みや苦痛を伴う症状に悩まされる。これらの症状は、社会的及び職業的機能を制限するだけでなく、外科治療としての手術が必要となるリスクや大腸癌を合併するリスクを上昇させる。UC に対しては、生物学的製剤又は JAK 阻害剤を含む複数の治療法が利用可能であるが、一次無効、二次無効、又は不耐によりこれらの治療を継続できない患者も多い。

ミリキズマブは、症候的、臨床的、及び内視鏡的な評価項目、組織学的及び内視鏡的評価を複合した項目、並びに健康関連 QOL のすべてで、寛解導入と寛解維持の両方を通じて一貫した有効性を示した。寛解導入投与としてミリキズマブの投与を受けた患者は、プラセボを投与された患者と比較して、UC 患者に共通して認められ、かつ苦痛を伴う症状である直腸出血、下痢、及び便意切迫感が投与開始後、早期に改善し、維持された。組織学的評価項目と内視鏡的評価項目を組み合わせ、大腸粘膜の炎症に伴う急性の好中球浸潤が、消失又はほぼ消失したことを示す新しい評価項目を用いた評価でも、ミリキズマブの治療効果が示された。さらに、生物学的製剤又は JAK 阻害剤による前治療の有無にかかわらず、疾患活動性の症候的、臨床的、内視鏡的及び組織学的な評価項目に対するミリキズマブの頑健な有効性が示された。ミリキズマブの寛解導入投与及び寛解維持投与により、症状のコントロール及び疾患活動性の改善は 52 週まで維持された。

また、PFS 又は AI を用いてミリキズマブの自己投与を行った場合でも、医療機関の担当者による投与と同様の有効性が維持され、自己投与による利便性の向上が期待できると考える。

ミリキズマブ開発プログラム全体の安全性データより、ミリキズマブの安全性プロファイルは許容可能であった。UC 患者の全体的なベネフィット・リスク評価に影響を与える可能性が高い重要なリスクは、重篤な感染症及び高度の肝障害と考えた。これらのリスクには添付文書などでの注意喚起で管理可能であると考える。これまでのミリキズマブの UC 臨床試験データより、これらのリスクはミリキズマブによる臨床的ベネフィットを上回らないことが示された。

以上より、中等症から重症の活動性 UC の患者に対して、ミリキズマブの投与は良好なベネフィットリスクプロファイルを有すると考える。ミリキズマブは、臨床試験で有効性及び安全性が確認された新規の作用機序を有する治療薬として、中等症から重症の UC 患者にとって重要な治療選択肢になりうる。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: a narrative review. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):803-808. https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.002	有
Bradley GM, Oliva-Hemker M. Pediatric ulcerative colitis: current treatment approaches including role of Infliximab. *Biologics*. 2012;6:125-134. https://doi.org/10.2147/BTT.S31833	無
Brady JE, Stott-Miller M, Mu G, Perera S. Treatment patterns and sequencing in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Ther*. 2018;40(9):1509-1521.e5. https://doi.org.10.1016/j.clinthera.2018.07.013	有
Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009;28(4):586-604. https://doi.org/10.1002/sim.3495	有
Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted bonferroni, simes, or parametric tests. *Biom J*. 2011;53(6):894-913. https://doi.org/10.1002/bimj.201000239	有
Casellas F, Herrera-de Guise C, Robles V, et al. Patient preferences for inflammatory bowel disease treatment objectives. *Dig Liver Dis*. 2017;49(2):152-156. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.09.009	有
Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Dig Dis*. 2019;37(4):266-283. https://doi.org/10.1159/000496739	有
Devlen J, Beusterien K, Yen L, et al. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;(3):545-552. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440983.86659.81	有
Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-3212. https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i20.3204	無
Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002	有
Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-1233. https://doi.org/10.1056/nejm199011013231802	無
[EMA] European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis. Published June 28, 2018. Accessed April 26, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf	無
Estivinho MM, Magro F. Epithelial neutrophilic infiltrate: the rising star in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;S1542-3565(21)00835-1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.003	有
[FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Ulcerative colitis: clinical trial endpoints. Published August 2016. Accessed April 26, 2022. https://www.fda.gov/media/99526/download	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. Accessed April 28, 2022. https://www.fda.gov/media/116737/download	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. Published March 2020, updated August 30, 2021. Accessed April 26, 2022. https://www.fda.gov/media/136238/download	無
Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734	有

（続く）

Feagan BG, Schreiber S, Wolf DC, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1028-1035. https://doi.org/10.1093/ibd/izy323	有
Fiorino G, D'Amico F, Italia A, et al. JAK inhibitors: novel developments in management of ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:89-93. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.015	有
Garcês S and Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol*. 2018;53:37-48. https://doi.org/10.1159/000478077	有
Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci*. 2010;11(3):789-806. https://doi.org/10.3390/ijms11030789	有
Hibi T, Ishibashi T, Ikenoue Y, et al. Ulcerative Colitis: Disease Burden, Impact on Daily Life, and Reluctance to Consult Medical Professionals: Results from a Japanese Internet Survey. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):27-35. https://doi.org/10.1159/000505092	有
Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(4): S23-S27. https://doi.org/10.1097/00005176-199904001-00003	有
Ishige T, Tomomasa T, Hatori R, et al. Temporal Trend of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Analysis of National Registry Data 2004 to 2013 in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):e80-e82. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001547	無
Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45(9):911-917. https://doi.org/10.1007/s00535-010-0223-7	無
Jakobsen C, Bartek J Jr., Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease - a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1217-1224. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04857.x	無
Joyce JC, Waljee AK, Khan T, et al. Identification of symptom domains in ulcerative colitis that occur frequently during flares and are responsive to changes in disease activity. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:69. https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-69	有
Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020	有
Khan N,Abbas A,Williamson A, et al. Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):2963-2969. https://doi.org/10.1007/s10620-013-2748-0	有
Kurtz SL, Chou AY, Kubelkova K, et al. IL-23 p19 knockout mice exhibit minimal defects in responses to primary and secondary infection with Francisella tularensis LVS. *PLoS One*. 2014;9(10):e109898. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109898	有
Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2052-2064. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.037	有
Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-2668. https://doi.org/10.1002/jps.20178	有
Ma C, Sedano R, Almradi A, et al. An international consensus to standardize integration of histopathology in ulcerative colitis clinical trials. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2291-2302. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.035	有
Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, et al. ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis*. 2020;14(11):1503-1511. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110	有

（続く）

Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008	有
Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(5):502-508. https://doi.org/10.1097/00005176-200405000-00008	無
Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2019;54(12):1070-1077. https://doi.org/10.1007/s00535-019-01603-8	有
Musci JOD, Cornish JS, Däbritz J. Utility of surrogate markers for the prediction of relapses in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2016;51(6):531-547. https://doi.org/10.1007/s00535-016-1191-3	有
Narula N, Wong ECL, Colombel JF, et al. Early change in epithelial neutrophilic infiltrate predicts long-term response to biologics in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)00716-3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.005	有
Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0	有
Pai RK, Hartman DJ, Rivers CR, et al. Complete resolution of mucosal neutrophils associates with improved long-term clinical outcomes of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2510-2517.e5. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.011	有
Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261-269. https://doi.org/10.1097/00054725-200405000-00014	有
Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):838-846.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.026	有
Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):601-607. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.01.013	有
Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178	有
Regev A, Seeff LB, Merz M, et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf*. 2014;37(suppl 1):S47-S56. https://doi.org/10.1007/s40264-014-0185-4	有
Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):201-211. https://doi.org/10.1002/ibd.21697	有
Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. 2012;14(3):559-570. https://doi.org/10.1208/s12248-012-9367-0	有
Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-1060. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1982	無
Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152	有

（続く）

Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005	無
Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303	有
Sandborn W, D'Haens G, Wolf D, et al. P025 Ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during induction in the phase 3 true north study. *Amer J of Gastroenterol*. 2020;115(suppl 1):S6-S7. Accessed April 28, 2022. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/12001/P025_Ozanimod_Efficacy,_Safety,_and_Histology_in.26.aspx	無
Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910	有
Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750	有
Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am*. 2010;94(1):35-52. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.10.002	無
Schreiber S, Panés J, Louis E, et al. National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey. *J Crohns Colitis*. 2013;7(6):497-509. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.07.027	有
Schreiber S, Panés J, Louis E, et al. Perception gaps between patients with ulcerative colitis and healthcare professionals: an online survey. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:108. https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-108	有
Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease. *Ann Med*. 2012;44(6):578-587. https://doi.org/10.3109/07853890.2011.590521	無
Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):964-973. https://doi.org/10.1111/apt.14334	有
Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):635-643. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy004	有
Tanaka A, Mertens JC. Ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: two different diseases. *Inflamm Intest* Dis. 2016;1(1):9-14. https://doi.org/10.1159/000445259	有
Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and Il-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719-729. https://doi.org/10.1038/nm.3895	有
Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ*. 2015;22(2):237-246. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134	有
Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031	有
Vasudevan A, Gibson PR, van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: what should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6385-6402. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6385	有

（続く）

Waljee AK, Joyce JC, Wren PA, et al. Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(5):558-564. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328326cacb	有
Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. https://doi.org/10.1007/s11894-019-0705-6	有
Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(12):2107-2116. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841	有
イルミア皮下注 100mg シリンジ[添付文書]. サンファーマ株式会社; 2020; 1.	無
トレムフィア皮下注 100mg シリンジ[添付文書]. ヤンセンファーマ株式会社; 2020; 2.	無
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（久松班）令和 3 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 3 年度改訂版. 2022. Accessed April 26, 2022. http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf	無
日本消化器学会. 炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020. 改訂第 2 版. 2020. Accessed April 26, 2022. https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/ibd.html	無
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.	無