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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発 4
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 5
2.7.1.1.1.1.1　凍結乾燥製剤 6
2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤 6
2.7.1.1.2　容器及び施栓系の開発 6
2.7.1.1.2.1　プレフィルドシリンジ 6
2.7.1.1.2.2　オートインジェクター 7
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠 7
2.7.1.1.4　分析法の概観 8
2.7.1.1.5　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1　AMAE 試験 10
2.7.1.2.2　AMAL 試験 11
2.7.1.2.3　AMBW 試験 12
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.3.1　皮下投与時のバイオアベイラビリティ 13
2.7.1.3.2　投与部位の違いについての評価 14
2.7.1.3.3　プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターの違いについての評価 15
2.7.1.3.4　自己投与の薬物動態への影響 16

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
AI	オートインジェクター（autoinjector）
AUC(0-∞)	0 時間から無限時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from 0 to infinity）
AUC(0-t_{last})	0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to time of last measurable concentration）
BMI	body mass index
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed drug concentration）
CV%	変動係数（coefficient of variation%） （分析法項では「測定間の精度」）
DN-AUC(0-∞)	投与量で補正した 0 時間から無限時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（dose normalized area under the concentration versus time curve from 0 to infinity）
DN-AUC(0-t_{last})	投与量で補正した 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（dose normalized area under the concentration versus time curve from time 0 to time of last measurable concentration）
DN-C_{max}	投与量で補正した最高血清中濃度（dose normalized maximum observed drug concentration）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
IgG	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL-23	インターロイキン-23（interleukin-23）
ISR	Incurred sample reanalysis
PFS	プレフィルドシリンジ（prefilled syringe）
PD	薬力学（pharmacodynamic）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
%RE	測定間の真度（% relative error）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
TEAE	Treatment-emergent adverse event
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time of maximum observed drug concentration）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）

試験名一覧

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

2.7.1.1　背景及び概観

ミリキズマブは、炎症性サイトカインである IL-23 の p19 サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23 経路を遮断する改変型ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。ミリキズマブは、L 鎖（κ 鎖）2 本及び H 鎖（γ 鎖）2 本で構成される。ミリキズマブの分子量は約 147000 である（第 2.3.S.1 項）。

本項では、主に、UC を適応症とするミリキズマブの市販予定製剤について、並びに、UC の治療のための投与方法（静脈内投与、又は 1 mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で皮下投与）を評価した生物薬剤学試験について示した。

ミリキズマブの開発で使用した製剤の概要

ミリキズマブは、UC を適応症として、寛解導入期には静脈内投与で、寛解維持期には皮下投与する用法で開発を行っている。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（詳細は第 2.7.1.1.1 項参照）。

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、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（静脈内投与用のミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL 及び皮下投与用のミリキズマブ注射剤 100 mg/1 mL）へ、使用する製剤を変更した。この 2 種類の溶液製剤は、それぞれ寛解導入期及び寛解維持期で投与する製剤として、UC を適応症とした主要な第 3 相試験で用いられた。また、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、ミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/[redacted]mL とミリキズマブ濃度[redacted]が異なるミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/[redacted] 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。

製剤のブリッジングの概要

第 1 相試験の 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] 回連続で投与）との、忍容性及び PK の類似性が示された（第 2.7.1.2 項）。また、この 2 つの試験では、第 3 相試験の寛解維持期の皮下投与で使用する溶液製剤及び投与方法が、第 2 相 AMAC 試験でも使用した凍結乾燥製剤と同様の曝露量をもたらすことも示された。

寛解維持期の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。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 回連続で注射する投与方法を用い、これを市販予定用法とした。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ている（第 2.7.1.2 項）。なお、PFS と AI では、同一素材よりなる共通の 1 mL 容量の一次容器を用いている。

生物薬剤学試験結果の概要

本 2.7.1 項で示す生物薬剤学試験の結果は、寛解導入期のミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL（バイアル）を使用した静脈内投与及び寛解維持期のミリキズマブ注射剤 100 mg/1 mL の 1 mL PFS 又は AI を使用した皮下投与を支持するものであった。以下に試験結果の概要を示す。

- 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。
- 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。

2.7.1.1.1　製剤開発

臨床試験は 4 種類のミリキズマブ製剤を用いて行った（表 2.7.1.1-1）。

第 1 相及び第 2 相試験では凍結乾燥製剤を使用した。その後、原薬の製造方法を変更し、第 3 相試験で使用するため、及び UC を適応症とした市販予定製剤として、2 種類の溶液製剤（ミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL 及びミリキズマブ注射剤 100 mg/mL）を製造した。変更前の凍結乾燥製剤と変更後の溶液製剤（ミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL、ミリキズマブ注射剤 100 mg/mL、及びミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/mL）は、物理化学的特性を評価した結果、同等／同質であることが確認された（第 3.2.P.2.3 項）。

ミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/mL はほかの適応症（乾癬）のために開発したものであるが、ミリキズマブ濃度がわずかに[redacted]ことを[redacted] 100 mg/mL 製剤と[redacted]が[redacted]であるため、この製剤を溶液製剤と凍結乾燥製剤の薬物動態の比較のために使用した（第 2.7.1.2.1 項及び第 2.7.1.2.2 項）。また、この製剤を探索的生物薬剤学研究にも使用した。

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤

ミリキズマブの生物薬剤学試験、臨床薬理試験、及び UC 患者を対象とした臨床試験で表 2.7.1.1-1 に示す 4 種類の組成のミリキズマブ製剤を使用した。

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験、臨床薬理試験、及び UC 患者を対象とした臨床試験で使用したミリキズマブ製剤の一覧

Dosage Form	Drug Product	Presentation	Phase 1	Phase 2	Phase 3
凍結乾燥製剤	注射用ミリキズマブ [redacted] mg	[redacted]	I6T-MC-AMAA[a,b] I6T-JE-AMAD[a,b] I6T-MC-AMAE[b] I6T-MC-AMAL[b]	I6T-MC-AMAC[a,b]	
溶液製剤	ミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL	バイアル			I6T-MC-AMAN[a] I6T-MC-AMBG[a]
	ミリキズマブ注射剤 100 mg/mL	PFS	I6T-MC-AMBW[b]		I6T-MC-AMAP[b] I6T-MC-AMBG[b]
		AI	I6T-MC-AMBW[b]		I6T-MC-AMAP[b,c]
	ミリキズマブ注射剤 [redacted] mg/mL	PFS	I6T-MC-AMAE[b]		
		[redacted] ([redacted]) [d]	I6T-MC-AMAL[a,b]		

[a] 静脈内投与
[b] 皮下投与
[c] AI は日本補遺のみ
[d] ミリキズマブの溶液製剤を[redacted]に入った[redacted]で提供し、試験施設で[redacted] mg/[redacted] mL に[redacted]して使用した。
略語: AI = オートインジェクター; PFS = プレフィルドシリンジ

2.7.1.1.1.1　凍結乾燥製剤

プレフォーミュレーション研究及び処方検討に基づいて、凍結乾燥製剤を開発した。凍結乾燥製剤は、凍結乾燥ミリキズマブ [redacted] mg をゴム栓で閉栓した [redacted] mL 容量の[redacted]に入れて施設へ供給し、初期の臨床試験で使用した。この状態で、2～8°C の長期保存条件で [redacted] ヵ月以上安定であった。

静脈内投与の場合、凍結乾燥ミリキズマブを注射用水で再溶解し、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で投与する用量に応じてさらに希釈した。皮下投与の場合、凍結乾燥ミリキズマブを投与する用量に応じて生理食塩水又は注射用水で再溶解した。

2.7.1.1.1.2　溶液製剤

UC を適応症とする第 3 相試験及び市販化のために、凍結乾燥製剤から 2 種類の溶液製剤へ変更して開発を進めた。また、ほかの適応症（乾癬）の臨床試験のため追加の溶液製剤が開発され、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された。溶液製剤は、プレフォーミュレーション研究、製剤開発の経験、及び実験計画法による試験と多変量解析結果（第 3.2.P.2.2 項）に基づいて開発及び最適化された。

寛解導入期の静脈内投与用の溶液製剤は、ゴム栓で閉栓した [redacted] mL 容量の[redacted]に入れて施設に提供した。この状態で、2～8°C の長期保存条件で、[redacted] ヵ月以上安定であった。静脈内投与の前に、溶液製剤を生理食塩水又は 5%デキストロース注射液で希釈した。

寛解維持期の皮下投与用の溶液製剤は、ゴム栓及び針カバーで栓をした 1 mL 容量のガラスシリンジに 100 mg/mL 濃度又は [redacted] mg/mL 濃度のミリキズマブ溶液を充てんして施設に提供した。この状態で、2～8°C の長期保存条件で、[redacted] ヵ月以上安定であった。UC の主要な第 3 相試験では寛解維持期の 200 mg ミリキズマブの皮下投与を容易にするために 100 mg/mL 濃度のミリキズマブ溶液製剤を使用し、凍結乾燥製剤と溶液製剤の薬物動態の比較のために [redacted] mg/mL 濃度のミリキズマブ溶液製剤を使用した（第 2.7.1.2.1 項、第 2.7.1.2.2 項）。

2.7.1.1.2　容器及び施栓系の開発

寛解維持期の皮下投与用の市販予定製剤は、ミリキズマブ注射剤 100 mg/mL を 1 mL 充てんした PFS 及び AI である。ミリキズマブ 200 mg を全量投与するためには、この PFS 又は AI を用いて、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で皮下投与をする必要がある。PFS 及び AI は、同じ一次容器を装てんしている（第 2.3.P.7 項）。一次容器を除く PFS 及び AI [redacted]の[redacted]は薬液に接触していない。

2.7.1.1.2.1　プレフィルドシリンジ

第 3 相試験を含むすべての臨床試験で使用した PFS は、以下に記載する外装部品の軽微な差を除いて市販予定製剤と同じであり、皮下投与の手技、使用者の操作手順、及び薬液の流路には市販予定製剤と差がない。

臨床試験で使用した PFS は、シリンジにプランジャーロッド及びフィンガーフランジがついた構成であった。市販予定の PFS は、臨床試験用 PFS より[redacted]及び[redacted]の

[redacted]が大きく、[redacted]及び[redacted]が追加されているが、全量を適切に皮下投与する上でのデザインの重要な変更はなかった。

日本人患者が PFS を用いて自己投与を行ったときの、有効性、安全性、及び薬物動態に対する影響を、AMAP 試験の補遺で評価した（第 2.7.1.3.4 項）。

2.7.1.1.2.2　オートインジェクター

臨床試験で使用した AI は、以下に記載した色の違いを除いて、市販予定製剤と同じであり、皮下投与の手技、使用者の操作手順、及び薬液の流路には市販予定製剤と同一である。

生物学的同等性試験 AMBW 試験及び第 3 相試験 AMAP 試験では、ミリキズマブの投与に AI を用いた。AMBW 試験及び AMAP 試験で使用した臨床試験用 AI と市販予定の AI では、内部構造は同じであった。ただし、注入ボタンとキャップの色、及びロックリングとキャップの印字は異なった。AI の色及び印字インクの違いに伴う、注入操作、薬液の流路、及び使用者の操作手順に変更はなかった。市販予定の AI の内部構造及び操作手順は、[redacted]及び[redacted]と同じである。

日本人患者が AI を用いて自己投与を行ったときの、有効性、安全性、及び薬物動態に対する影響を、AMAP 試験の補遺で評価した（第 2.7.1.3.4 項）。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠

UC の臨床開発プログラムを通して、皮下投与にはミリキズマブの凍結乾燥製剤及び溶液製剤を使用した。開発初期の製剤は凍結乾燥製剤であり、第 1 相及び第 2 相試験で使用した（表 2.7.1.1-1）。第 3 相試験では溶液製剤を使用した。

第 1 相 AMAE 試験では、凍結乾燥製剤及び 1 mL PFS に充てんされた溶液製剤（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] 回連続で注射）をそれぞれ 250 mg を投与したとき、AUC 及び C_{max} に基づく曝露量が類似することが示された。

ミリキズマブ凍結乾燥製剤を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを AMAA 試験及び AMAD 試験（第 2.7.2 項）、並びにミリキズマブ溶液製剤を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを AMAL 試験に基づいて評価した。また、凍結乾燥製剤及び溶液製剤を皮下投与したときのバイオアベイラビリティを、それぞれ第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析で推定した。

[redacted] mg/mL の溶液製剤を AMAE 試験及び AMAL 試験で使用した。200 mg を皮下投与（100 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] 回連続で注射）及び 250 mg を皮下投与（[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] 回連続で注射）したときの PK が線形性を示したことから、これらの試験で使用した[redacted]濃度（[redacted] mg/mL）の溶液製剤での結果を、UC の第 3 相試験で使用した 100 mg/mL 溶液製剤の代わりに用いることができると考えた。AMAE 試験及び AMAL 試験で得られた PK 結果は類似していた。用量比例性に関する考察の詳細は第 2.7.2 項に示す。

100 mg/mL 溶液製剤を投与したときの PK に及ぼす PFS 又は AI の影響を、生物学的同等性試験である AMBW 試験で評価した（第 2.7.1.2 項）。

AMBW 試験では、溶液製剤の PK に及ぼす投与部位（腹部、大腿部、上腕部）の影響も検討した。また、PFS を用いたときの投与部位（腹部、大腿部、上腕部）の影響も第 3 相 PopPK 解析（第 2.7.1.3 項）で評価した。

第 3 相試験で使用した製剤は市販予定製剤と同じであり、製剤の[redacted]及び[redacted]試験が実施されていることから、第 3 相試験で使用した製剤及び市販予定製剤を臨床試験で比較する必要はなかった。

2.7.1.1.4　分析法の概観

血清中ミリキズマブ濃度を、バリデートされた ELISA 法で測定した。

Analyte	Mirikizumab
Sample Matrix	Human serum
Validated Method	179714
Laboratory Name	[redacted] Inc.
Laboratory Location	[redacted]
Lower Limit Quantification	100 ng/mL
Upper Limit of Quantification	10000 ng/mL
Inter-assay Accuracy (% relative error)	-9.1% to 2.3%
Inter-assay Precision (% coefficient of variation)	2.2% to 6.6%
Analyte Stability When Stored at -20° C	444 days
Analyte Stability When Stored at -70° C	1018 days

血清中ミリキズマブ濃度を測定するための分析法の詳細を第 2.7.1.4.3 項に示す。分析法及びバリデーション報告書を第 5.3.1.4 項に添付する。

2.7.1.1.5　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

該当なし。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項では主に、製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、皮下投与用製剤の絶対的バイオアベイラビリティ、及び PFS と AI の PK の生物学的同等性を評価するための生物薬剤学試験の結果を示す（表 2.7.1.2-1）。

これらの生物薬剤学試験で得られた PK パラメータの一覧は第 2.7.1.4.1 項 表 2.7.1.4-1 に示した。第 5.3.1.2 項には、これらの臨床薬理試験の治験総括報告書が含まれている。

表 2.7.1.2-1　個々の試験の概略

Trial Alias (Brief Description)	Key Study Objective[a]	Treatments Related to Key Study Objectives	Conclusions
I6T-MC-AMAE (Relative Bioavailability Study)	**Primary Objective:** Evaluated the relative bioavailability of mirikizumab solution formulations in PFS and lyophilized formulation in healthy participants	Reference: 250 mg mirikizumab lyophilized formulation [redacted] mg/mL, ([redacted]× [redacted]-mL + [redacted] × [redacted]-mL SC injections) Test: 250 mg mirikizumab solution formulation [redacted] mg/mL in [redacted] PFS, ([redacted] × [redacted]-mL SC injections)	Exposure to LY3074828, based on AUC and Cmax, was similar between the 250 mg lyophilized formulation (Reference) and the 250 mg PFS solution formulation (Test)
I6T-MC-AMAL (Relative and Absolute Bioavailability Study)	**Primary Objective:** Evaluated the relative bioavailability of the mirikizumab lyophilized formulation prepared by reconstitution and the extemporaneously prepared solution formulation when administered to healthy subjects by SC injection. **Secondary objective**: Determine the absolute bioavailability of LY3074828 when administered by SC injection compared to IV infusion	Reference: 250 mg Mirikizumab lyophilized formulation [redacted] mg/mL, ([redacted] × [redacted]-mL + [redacted]x [redacted] mL-SC injections) Test: 250 mg mirikizumab solution formulation [redacted] mg/mL , ([redacted] × [redacted]-mL SC injections) Test IV: 250 mg mirikizumab; extemporaneously prepared formulation through IV infusion over at least 30 minutes	Exposure to LY3074828, based on AUC and Cmax, was similar for the 250 mg lyophilized formulation (Reference) and the extemporaneously prepared 250 mg solution formulation (Test). The absolute bioavailability of mirikizumab following SC administration of 2 x 1 mL solution relative to IV dosing was 31%.
I6T-MC-AMBW (Bioequivalence Study)	**Primary Objective:** Evaluated the PK of mirikizumab after SC administration of 200-mg doses of solution formulation using a 2 x 1-mL PFS and a 2 x 1-mL AI in healthy participants	2 x 1-mL SC injections of Mirikizumab solution in: PFS (100 mg/mL in a 1-mL PFS/200 mg) OR AI (100 mg/mL in a 1-mL AI/200 mg)	Bioequivalence following administration of 200 mg mirikizumab SC between AI and PFS was demonstrated as the 90% CI for the ratios of geometric least-squares means (AI:PFS) for AUC and Cmax were entirely contained within the pre-specified confidence limits of 0.8 and 1.25. There was no statistically significant difference in tmax between AI and PFS.

Abbreviations: AI = autoinjector; AUC = area under the concentration versus time curve; Cmax = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; CSR = clinical study report;IV = intravenous; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; tmax = time of maximum observed concentration.

[a] These studies also include secondary and exploratory objectives that can be found within each study's respective CSR

2.7.1.2.1 AMAE 試験

試験タイトル

Relative Bioavailability of Mirikizumab Solution Formulation in Pre-Filled Syringes Compared to Lyophilized Formulation After Subcutaneous Administration

試験デザイン

AMAE 試験は、54 例（男性 28 例、女性 26 例）の健康被験者を対象とした、単施設、非盲検、無作為化、並行群間試験であった。主要目的及び副次目的は以下のとおり。

主要目的	健康被験者で、ミリキズマブの凍結乾燥製剤に対する溶液製剤（[redacted]mg/mL）の相対的バイオアベイラビリティを評価すること
副次目的	健康被験者で、溶液製剤によるミリキズマブ 250 mg 投与に対する、溶液製剤によるミリキズマブ 500 mg 投与の相対的バイオアベイラビリティを評価すること
	健康被験者でミリキズマブの忍容性を評価すること

被験者は以下の 3 群のいずれかへ、1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。皮下投与は腹部へ行った。

凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）	凍結乾燥製剤で 250 mg を皮下投与（正確には 252 mg）	同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう以下の合計[redacted]回を連続で注射 • [redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted]回 • [redacted]mg/mL [redacted]mL を [redacted]回
PFS 溶液製剤 250 mg 群（test 1）	溶液製剤で 250 mg を皮下投与	[redacted] mg/mL [redacted] mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted]回連続で注射
PFS 溶液製剤 500 mg 群（test 2）	溶液製剤で 500 mg を皮下投与	[redacted] mg/mL [redacted] mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted]回連続で注射

ミリキズマブの PK 評価用の血液検体を、Day 1 のミリキズマブ投与前、投与 2 及び 6 時間後、並びに Day 2、4、8、11、15、22、29、43、57、71、及び 85 に採取した。

結果

DN-AUC 及び DN-C_{max} に基づくミリキズマブの曝露量は、凍結乾燥製剤を用いた 250 mg の投与、溶液製剤を用いた 250 mg の投与、及び溶液製剤を用いた 500 mg の投与で類似していた。凍結乾燥製剤と溶液製剤間で DN-AUC 及び DN-C_{max} を比較したとき、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでおり、製剤間で統計学的に有意な差はなかった。t_{max} の中央値は、製剤間で類似していた。

本試験の薬物動態パラメータは第 2.7.6.2 項、表 2.7.6.2-1 に示した。本試験のその他の結果詳細は AMAE 試験治験総括報告書（第 5.3.1.2.1 項）に示す。

2.7.1.2.2　AMAL 試験

試験タイトル

Relative Bioavailability, Absolute Bioavailability, and Tolerability of LY3074828 Formulations in Healthy Subjects

試験デザイン

AMAL 試験は、67 例（男性 39 例、女性 28 例）の健康被験者を対象とした、単施設、非盲検、無作為化、4 群、並行群間、単回投与試験であった。主要目的及び副次目的は以下のとおり。

主要目的	健康被験者で、ミリキズマブ凍結乾燥製剤（[redacted] mg/mL）を皮下投与したときに対する用時調製溶液製剤（[redacted] mg/mL）（[redacted] mL を [redacted]回連続で注射［1 回目の注射の直後に、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted]回目を注射］）を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること
副次目的	健康被験者で以下を評価すること • ミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted]mL を [redacted]回注射したときに対する、同溶液製剤 [redacted]mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted]回連続で注射し同用量を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ • ミリキズマブ用時調製溶液製剤を皮下投与したとき及び同溶液製剤を静脈内投与したときに対する絶対的バイオアベイラビリティ
	健康被験者で、ミリキズマブの製剤の違いと注射回数の違いが忍容性に及ぼす影響を評価すること

被験者は以下の 4 群のいずれかへ、1：1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。皮下投与は腹部へ行った。

凍結乾燥製剤皮下投与群（reference）	凍結乾燥製剤で 250 mg を皮下投与	同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう以下の合計[redacted]回を連続で注射 • [redacted]mL を [redacted]回 • [redacted]mL を [redacted]回
溶液製剤[redacted]回皮下投与群（test）	用時調製溶液製剤（[redacted] mg/mL）で 250 mg を皮下投与	[redacted]mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted]回連続で注射
溶液製剤[redacted]回皮下投与群（test）	用時調製溶液製剤（[redacted]mg/mL）で 250 mg を皮下投与	[redacted]mL を [redacted]回注射
溶液製剤静脈内投与群（test）	用時調製溶液製剤で 250 mg を静脈内投与	30 分以上かけて注入

ミリキズマブの PK 評価用の血液検体を、ミリキズマブ投与前、注入完了時（静脈内投与群のみ）、投与 2 及び 6 時間後、並びに Day 2、4、8、11（皮下投与群のみ）、15、22、29、43、57、71、及び 85 に採取した。

結果

用時調製溶液製剤（test、[redacted] mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted] 回連続で注射）を皮下投与したときの AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、C_{max}、及び t_{max} は、凍結乾燥製剤（reference）を用いて皮下投与したときと類似していた（第 2.7.6.3 項、表 2.7.6.3-1）。ミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したときに対する、同溶液製剤 [redacted] mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted] 回連続で皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティは AUC(0-t_{last})及び AUC(0-∞)でそれぞれ 73%、C_{max} で 75%であったが、t_{max} は類似していた。ミリキズマブ用時調製溶液製剤を静脈内投与したときに対する、ミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mL を [redacted] 回注射及び [redacted] mL を、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう [redacted] 回連続で皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 42%及び 31%であった（表 2.7.1.4-2）。

本試験のその他の結果詳細は AMAL 試験治験総括報告書（第 5.3.1.2.2 項）に示す。

2.7.1.2.3　AMBW 試験

試験タイトル

A Bioequivalence Study of Injections of Mirikizumab Solution Using an Investigational 1-mL Pre-Filled Syringe and an Investigational 1-mL Autoinjector in Healthy Participants

試験デザイン

AMBW 試験は、240 例（男性 101 例、女性 139 例）の健康被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、単回投与試験であった。主要目的及び副次目的は以下のとおり。

主要目的	健康被験者で、ミリキズマブ溶液製剤であるミリキズマブ注射剤 100 mg/mL を充てんした PFS 又は AI でミリキズマブ 200 mg を皮下投与（PFS、AI ともに 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）したときの薬物動態を評価すること
副次目的	健康被験者で、ミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること

被験者は 3 つの体重カテゴリ（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 以下、及び 80 kg 超）で層別化され、以下の 2 群のいずれかへ無作為に割り付けられた。

- PFS 群：PFS でミリキズマブ 200 mg を皮下投与
- AI 群：AI でミリキズマブ 200 mg を皮下投与

さらに、両群それぞれで投与部位別（腹部、大腿部、上腕部）に無作為化した。

皮下投与は、腹部、上腕部、又は大腿部のうち 1 ヵ所に、2 回連続で注射（1 回目の注射の直後に、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回目を注射）した。

ミリキズマブの PK 評価用の血液検体を、ミリキズマブ投与前、Day 3、5、8、11、15、22、29、36、43、50、57、64、71、及び 85 に採取した。

結果

ミリキズマブ 200 mg を PFS 又は AI で皮下投与したときの血清中濃度-時間プロファイル及び PK パラメータの推定値を第 2.7.6.4 項 図 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-1 に示した。ミリキズマブ 200 mg を PFS で皮下投与したときに比べ、AI で皮下投与したときの AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及

び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、事前に規定した 0.8～1.25 の範囲内であり、PFS 及び AI で投与したときの生物学的同等性が示された。PFS 又は AI で投与したときの t_{max} に統計学的に有意な差はなかった（第 2.7.6.4 項、表 2.7.6.4-2）。

腹部、大腿部、及び上腕部のそれぞれで PFS 群及び AI 群の薬物動態データを解析した。統計学的比較を実施するための検出力はなかったものの、腹部又は大腿部に投与した場合、PFS 群に対する AI 群の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は、0.8～1.25 の範囲内に収まっていた。上腕部に投与した場合、PFS 群と比較して AI 群の各種 PK パラメータの幾何平均値の比は最大 12%大きく、90% CI の上限は 1.25 をやや上回っていた（表 2.7.1.4-3）。いずれの投与部位でも、AI 群と PFS 群の t_{max} に差は認められなかった。

本試験のその他の結果詳細は AMBW 試験治験総括報告書（第 5.3.1.2.3 項）に示す。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

UC 患者を対象とした第 3 相試験で、寛解導入期のミリキズマブ静脈内投与に使用した溶液製剤（ミリキズマブ注射剤 300 mg/15 mL）は、市販予定製剤と同じものである。同様に、UC 患者を対象とした第 3 相試験にて、寛解維持期のミリキズマブ皮下投与に使用した溶液製剤（ミリキズマブ注射剤 100 mg/mL）も市販予定製剤と同じものである。そのため、第 3 相試験で使用した製剤と市販予定製剤の PK を比較する生物学的同等性試験は実施しなかった。

UC 患者を対象としたすべての第 3 相試験の寛解維持期の皮下投与では、ミリキズマブ溶液製剤 100 mg/mL を 1 mL 充てんした PFS を使用し、腹部、大腿部、又は上腕部のいずれかの部位に投与した。本申請の用法と同様に、ミリキズマブ 100 mg/mL 溶液を 1 mL ずつ、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で注射する方法で投与した。AMBW 試験では、同時に申請している皮下投与製剤である AI での投与と、ほかの第 3 相試験でも使用した PFS での投与との生物学的同等性が示された。

2.7.1.3.1　皮下投与時のバイオアベイラビリティ

ミリキズマブ凍結乾燥製剤を皮下投与したときのバイオアベイラビリティを、健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相臨床薬理試験（AMAA 試験及び AMAD 試験）で評価した。その後、UC 患者を対象とした第 2 相試験（AMAC 試験）でも評価した。

ミリキズマブ溶液製剤を皮下投与したときのバイオアベイラビリティを、相対的バイオアベイラビリティ試験（AMAL 試験）及び UC 患者を対象とした第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）で評価した。また、第 1 相から第 3 相の各試験から得られた、ミリキズマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティの推定値を表 2.7.1.3-1 に示した。試験デザイン、被験者集団、及び剤形が異なるが、絶対的バイオアベイラビリティの推定値の範囲は 31%～44%であった。第 3 相 PopPK 解析に基づく UC 患者の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 44%であった。AMAA、AMAD、AMAC、AMAN 及び AMBG 試験の結果の要約は第 2.7.2 項及び第 2.7.3 項に示す。

また、AMAN 試験及び AMBG 試験のデータに基づく第 3 相 PopPK 解析では、皮下投与したときのバイオアベイラビリティと、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす患者因子を評価した。BMI は、バイオアベイラビリティの有意な共変量であった。しかし、皮下投与したときの曝露量

に BMI が及ぼす影響は臨床的に重要なものではなかった。バイオアベイラビリティに BMI が及ぼす影響の詳細は第 2.7.2.3.1.9 項に示す。PopPK 解析を行ったその他の患者因子はいずれも、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さないことが示された。

表 2.7.1.3-1 各試験のミリキズマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティ

Studies	Population	Number of Subjects	Dose	Absolute Bioavailability
Lyophilized formulation				
I6T-MC-AMAA	Healthy subjects; Patients with Psoriasis	SC= 5 ; IV=33	single dose at 5, 20, 60, 120, 200, 350, or 600 mg IV; single dose 120 mg SC in healthy subjects	40%
I6T-JE-AMAD	Healthy subjects	SC= 6 ; IV=32	single dose at 60, 200, 600, 1200, or 2400 mg IV; single dose 200 mg SC	40%
I6T-MC-AMAC	Patients with UC	Total N=233 in the population PK analysis	50, 200, and 600mg IV Q4W 200 mg SC Q4W or Q12W Extension period: 600 or 1000 mg IV Q4W followed by 200 mg SC Q4W	42%
Solution formulation				
I6T-MC-AMAL	Healthy subjects	SC=16; IV=17	250mg IV; 250 mg SC single dose extemporaneously prepared	31% (for the 2 x 1 mL solution)
I6T-MC-AMAN I6T-MC-AMBG	Patients with UC	Total N=1129 in the population PK analysis	300mg IV Q4W 200mg SC Q4W	44%

Abbreviations: IV=intravenous; N = number of patients or subjects; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; PK=pharmacokinetic;SC=subcutaneous; UC=ulcerative colitis

2.7.1.3.2 投与部位の違いについての評価

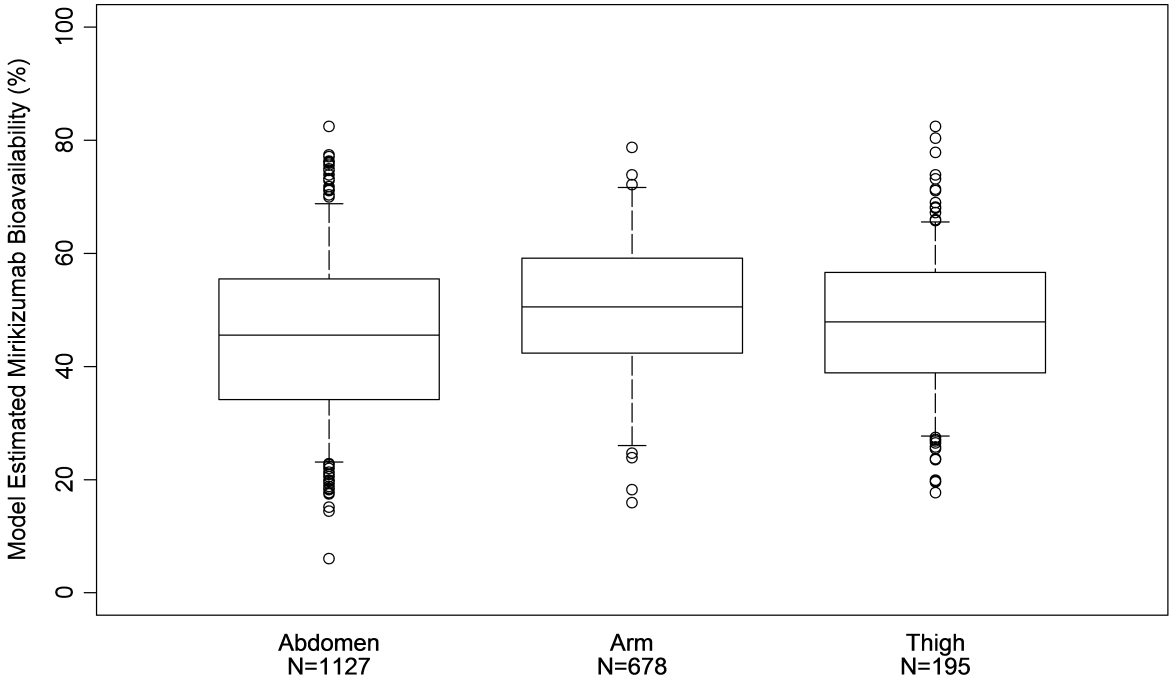
ミリキズマブの曝露量に及ぼす投与部位の影響を、240 例の健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（AMBW 試験）で評価した。

ミリキズマブ 200 mg を、PFS を用いて 1 mL ずつ、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で、腹部、大腿部、及び上腕部（各投与部位 40 例）に皮下投与し、投与部位間で曝露量を比較した。曝露量は、上腕部に皮下投与したときは腹部と比べて最大で 18%小さく、大腿部に投与したときは腹部より最大で 15%大きかった。一方、投与部位間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。

ミリキズマブ 200 mg を、AI を用いて 1 mL ずつ、同一箇所へ繰り返し注射を行わないよう 2 回連続で、腹部、大腿部、及び上腕部（各投与部位 40 例）に皮下投与し、投与部位間で曝露量を比較した。曝露量は、上腕部に皮下投与したときは腹部より最大で 9%小さく、大腿部に投与したときは腹部より最大で 22%大きかった。一方、投与部位間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。

曝露量の差は UC 患者のミリキズマブの被験者間変動（第 3 相 PopPK 結果に基づく、静脈内投与及び皮下投与したときの AUC の CV%：34.4%及び 57.6%）の範囲内であり、臨床上重要な影響はないと考えられた。

投与部位によるバイオアベイラビリティの差は、PopPK 解析でも評価した。3 つの投与部位を、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす共変量として、第 3 相 PopPK 解析に組み込んだ。共変量解析の結果、これら 3 つの投与部位間でバイオアベイラビリティに重要な差は認められなかった。モデルから推定されたバイオアベイラビリティの箱ひげ図は、3 つの投与部位間で大きく重複した（図 2.7.1.3-1）。この結果から、ミリキズマブを腹部、大腿部、及び上腕部のいずれに投与しても、投与部位に関係なく曝露量は同程度であることが示された。PK 解析の詳細を第 3 相 PopPK 解析報告書に示す。



Abbreviation: N = number of samples.
Note: The horizontal line in each box represents the median; the top and bottom sides of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 95th and 5th percentiles; and circles represent data points outside of 5th or 95th percentile.

図 2.7.1.3-1　ミリキズマブを皮下投与したときのモデルから推定した投与部位別のバイオアベイラビリティ

2.7.1.3.3　プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターの違いについての評価

第 3 相試験で使用した、ミリキズマブ溶液製剤 100 mg/mL を 1 mL 充てんした PFS 及び同溶液製剤を 1 mL 充てんした AI を、市販予定製剤としている。

PFS 及び AI で投与したときのミリキズマブの PK を、生物学的同等性試験 AMBW 試験で比較した（第 2.7.1.2.3 項）。AMBW 試験に 240 例の健康被験者を組み入れ、PFS 又は AI を用いてミリキズマブ 200 mg（100 mg/mL ミリキズマブ溶液製剤 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）をそれぞれ 120 例の被験者に投与した。AMBW 試験の結果、ミリキズマブ 200 mg を PFS で皮下投与したときと比較し、同用量を AI で皮下投与したときの AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は事前に規定されている 0.8～1.25 の範囲内であり、PFS 及び AI で投与したときの生物学的同等性が示された。PFS 及び AI で投与したときの t_{max} に統計学的に有意な差はなかった。

2.7.1.3.4　自己投与の薬物動態への影響

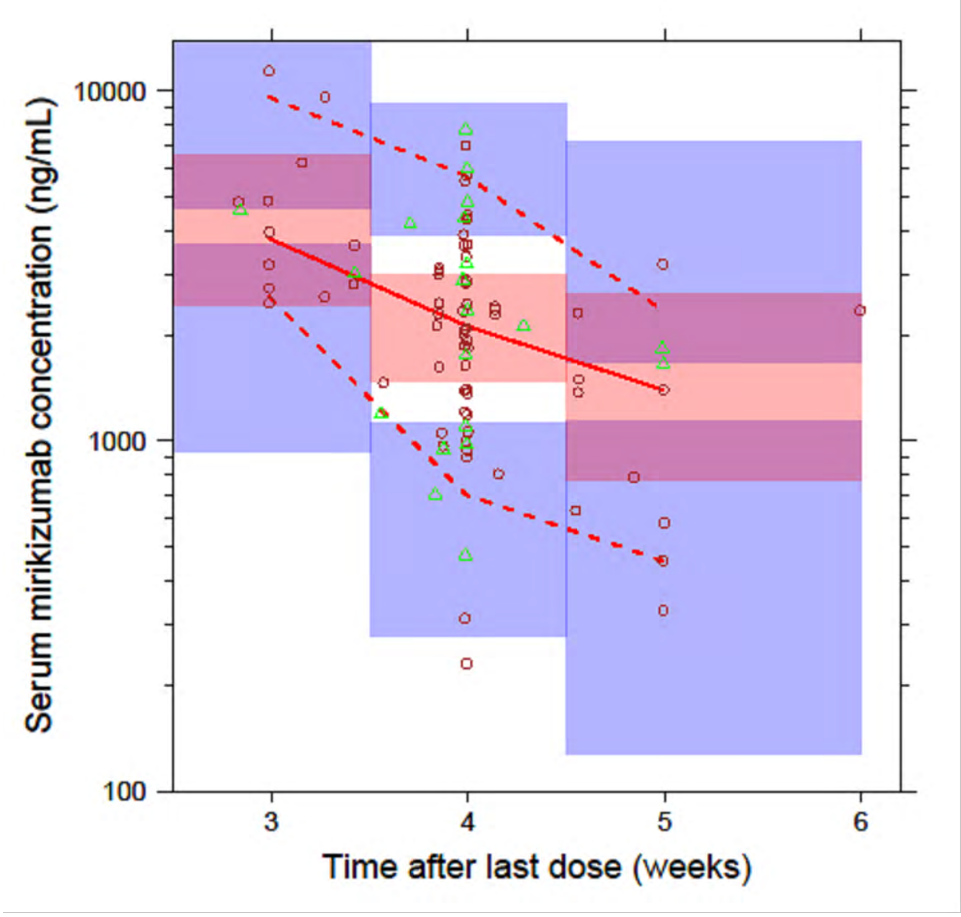
日本では、AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、自己投与による有効性、安全性、及び薬物動態への影響を評価した。治験実施計画書補遺に定められた自己投与評価に参加する被験者（日本人被験者 20 例）は、AMAP 試験の規定の来院でミリキズマブ 100 mg を含有する単回使用の 1 mL PFS 又は 1 mL AI のいずれかを用いて、2 回連続の注射で自己投与をした（PFS 又は AI、各 10 例）。この自己投与を 4 週間ごとに 3 回行い、最後の自己投与から 4 週間後の来院で PK 評価用の血液検体を採取し、自己投与後のミリキズマブトラフ濃度として測定した。自己投与の方法及び評価の詳細は治験実施計画書補遺及び第 2.7.3.1.2.2 項に示した。

PFS 又は AI を用いて自己投与したときと PFS を用いて実施医療機関の担当者による投与を受けたときで、ミリキズマブトラフ濃度に顕著な差は認められなかった（表 2.7.1.3-2）。また、自己投与後のミリキズマブ濃度の実測値と、母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.3.1.2 項）に基づくシミュレーションとの比較（図 2.7.1.3-2）で、自己投与後のミリキズマブ濃度はモデル予測と合致しており、ミリキズマブの薬物曝露量に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。

表 2.7.1.3-2　自己投与及び実施医療機関の担当者による投与後のミリキズマブトラフ濃度の比較

	Self-injection		HCP injection *	
	n	Geomean (CV%)	n	Geomean (CV%)
PFS cohort (N=10)	10	1.88 (81)	35	1.73 (95)
AI cohort (N=10)	9	2.35 (101)	29	2.08 (78)

Abbreviation: AI = autoinjector, HCP = health care provider, N = number of patients, n = number of samples, PFS = pre-filled syringe.
* All trough concentrations after HCP injections were summarized regardless of visits. PFSs were used for all HCP injections.



Abbreviation: HCP = health care provider.

Green triangles: individual observed concentration data after self-injections; brown circles: individual observed concentration data after HCP injections; solid red line: median of observed concentrations; dashed red lines: 5th and 95th percentiles of observed concentrations; pink shaded area: 95% confidence interval for the median of simulated data; blue shaded areas: 95% confidence intervals for the 5th and 95th percentiles of simulated data.

図 2.7.1.3-2　自己投与後のミリキズマブ濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく非自己投与後のミリキズマブ濃度予測値との比較

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結果の概要 5
2.7.2.1.1.1　薬物動態 5
2.7.2.1.1.1.1　吸収 5
2.7.2.1.1.1.2　分布 5
2.7.2.1.1.1.3　代謝及び排泄 5
2.7.2.1.1.1.4　用量比例性 6
2.7.2.1.1.1.5　ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 6
2.7.2.1.1.1.6　ミリキズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響 7
2.7.2.1.1.2　薬力学 7
2.7.2.1.1.2.1　第 1 相及び第 2 相試験のサイトカインに関する結果 7
2.7.2.1.1.2.2　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 8
2.7.2.1.1.3　曝露量-反応関係 8
2.7.2.1.1.3.1　有効性についての曝露量-反応関係 8
2.7.2.1.1.3.2　安全性についての曝露量-反応関係 9
2.7.2.1.1.4　推奨用量 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　臨床薬理試験 11
2.7.2.2.1.1　乾癬患者及び健康被験者での薬物動態、薬力学、又は薬物動態／薬力学 12
2.7.2.2.1.1.1　AMAA 試験 12
2.7.2.2.1.1.2　AMAD 試験 15
2.7.2.2.1.2　中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者での薬物動態、薬力学又は薬物動態／薬力学 19
2.7.2.2.1.2.1　AMAC 試験 19
2.7.2.2.1.2.2　AMAN 試験 20
2.7.2.2.1.2.3　AMBG 試験 22
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1　全般的な薬物動態特性 26
2.7.2.3.1.1　健康被験者での薬物動態 26
2.7.2.3.1.2　潰瘍性大腸炎患者での薬物動態 27
2.7.2.3.1.3　健康被験者と潰瘍性大腸炎患者の薬物動態の比較 32
2.7.2.3.1.4　吸収 32
2.7.2.3.1.5　分布 32
2.7.2.3.1.6　代謝 32
2.7.2.3.1.7　排泄 33
2.7.2.3.1.8　用量比例性 33
2.7.2.3.1.9　ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 33
2.7.2.3.1.9.1　潰瘍性大腸炎の病態の重症度 33
2.7.2.3.1.9.2　体重及び BMI 34
2.7.2.3.1.9.3　高齢者 36
2.7.2.3.1.9.4　小児 36
2.7.2.3.1.9.5　性別 36
2.7.2.3.1.9.6　人種／民族 37
2.7.2.3.1.9.7　腎及び肝障害 38
2.7.2.3.1.10　外因性要因の影響 38
2.7.2.3.1.10.1　他剤の薬物動態に対するミリキズマブの影響 38

2.7.2.3.1.10.2 ミリキズマブの薬物動態に対する他剤の影響 39
2.7.2.3.2 全般的な薬力学的特性 39
2.7.2.3.2.1 第 1 相及び第 2 相試験のサイトカインに関する結果 39
2.7.2.3.2.2 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の結果 41
2.7.2.3.3 曝露量-反応関係 44
2.7.2.3.3.1 有効性の曝露量-反応関係 44
2.7.2.3.3.1.1 寛解導入療法での有効性の曝露量-反応関係 45
2.7.2.3.3.1.2 寛解維持療法での有効性の曝露量-反応関係 51
2.7.2.3.3.2 安全性の曝露量-反応関係 54
2.7.2.3.4 推奨用量 56
2.7.2.3.4.1 第 2 相 AMAC 試験の用量設定 56
2.7.2.3.4.2 第 3 相 AMAN 試験（寛解導入試験）の用量設定 57
2.7.2.3.4.3 第 3 相 AMBG 試験（寛解維持試験）の用量設定 59
2.7.2.3.4.4 推奨用量のまとめ 61
2.7.2.4 免疫原性 63
2.7.2.4.1 リスク因子分析 63
2.7.2.4.1.1 物理化学的及び構造的因子 63
2.7.2.4.1.1.1 免疫学的特性 63
2.7.2.4.1.1.2 発現系／翻訳後修飾 64
2.7.2.4.1.1.3 剤形及び包装 64
2.7.2.4.1.1.4 安定性／不純物 65
2.7.2.4.1.1.5 製造工程の変更 65
2.7.2.4.1.2 使用条件 65
2.7.2.4.1.3 被験者及び疾患に関連する因子 65
2.7.2.4.2 免疫原性の評価 66
2.7.2.4.3 免疫原性の定義 67
2.7.2.4.3.1 免疫原性評価用検体採取スケジュール 67
2.7.2.4.3.2 検体の ADA 評価結果の用語の定義 67
2.7.2.4.3.3 免疫原性評価時点の定義 69
2.7.2.4.3.4 被験者の定義 69
2.7.2.4.4 解析対象集団 70
2.7.2.4.4.1 併合解析セットの集団と目的 70
2.7.2.4.4.2 中国の被験者データの取扱いについて 71
2.7.2.4.5 解析方法 71
2.7.2.4.6 免疫原性の結果 72
2.7.2.4.6.1 第 1 相臨床試験 72
2.7.2.4.6.2 第 2 相臨床試験 74
2.7.2.4.6.3 第 3 相臨床試験 75
2.7.2.4.6.3.1 UC Treatment Regimen 併合解析セット 75
2.7.2.4.6.3.1.1 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況 75
2.7.2.4.6.3.1.2 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人） 76
2.7.2.4.6.3.1.3 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況 76
2.7.2.4.6.3.1.4 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人） 76
2.7.2.4.6.3.1.5 TE-ADA の結果の概要 76
2.7.2.4.6.3.2 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット 89
2.7.2.4.6.3.2.1 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況 89
2.7.2.4.6.3.2.2 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人） 89
2.7.2.4.6.3.2.3 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況 89
2.7.2.4.6.3.2.4 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人） 90
2.7.2.4.6.3.2.5 TE-ADA の結果の概要 90

2.7.2.4.6.3.3 第 3 相試験での免疫原性の薬物動態への影響 93
2.7.2.4.6.3.3.1 グラフによる視覚的評価 93
2.7.2.4.6.3.3.2 モデルに基づく評価 99
2.7.2.4.6.3.3.3 免疫原性の薬物動態への影響の評価のまとめ 100
2.7.2.4.6.3.4 第 3 相試験での免疫原性の有効性への影響 100
2.7.2.4.6.3.4.1 解析対象集団での TE-ADA の発現状況 100
2.7.2.4.6.3.4.2 TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者のベースライン特性 101
2.7.2.4.6.3.4.3 TE-ADA 陽性被験者での有効性 101
2.7.2.4.6.3.4.4 薬物動態及び有効性に対する TE-ADA の影響 105
2.7.2.4.6.3.5 第 3 相試験での免疫原性の安全性に及ぼす影響 105
2.7.2.4.6.3.5.1 UC Treatment Regimen 併合解析セット 105
2.7.2.4.6.3.5.2 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット 105
2.7.2.4.6.3.5.3 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット（日本人） 106
2.7.2.4.6.3.6 第 3 相試験でのベースライン時の ADA による影響 106
2.7.2.4.6.3.7 抗体価が高値の TE-ADA 陽性被験者の特徴 107
2.7.2.4.6.3.7.1 人種 107
2.7.2.4.6.3.7.2 その他の共通因子 108
2.7.2.4.7 免疫原性の結論 111

2.7.2 臨床薬理試験

略語一覧

略語	定義
ACE	アフィニティー法による補足と溶出（affinity capture and elution）
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AI	オートインジェクター（autoinjector）
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）
[redacted]	[redacted]
BMI	body mass index
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）
CrCL	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
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）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
EC_{50}	50%効果濃度（50% effective concentration）
ECLU	electrochemiluminescence units
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
E_{max}	最大効果（maximum effect）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
fm	代謝割合（fraction metabolized）
HLT	高位語（high level term）
IgG	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
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）
mBOCF	ベースライン観測値の代入（修正版）（modified baseline observation carried forward）
mITT	modified Intent-to-Treat
MMRM	mixed-effects models for repeated measures
MMS	modified Mayo スコア（modified Mayo score）
MSD	Meso scale discovery
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
PASI	乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area severity index）
PD	薬力学（pharmacodynamic）
PFS	プレフィルドシリンジ（prefilled syringe）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）

略語	定義
PSAP	Program Safety Analysis Plan
Q4W	4 週ごと（every 4 weeks）
Q12W	12 週ごと（every 12 weeks）
RB	直腸出血（rectal bleeding）
rh	遺伝子組み換えヒト（recombinant human）
SF	排便回数（stool frequency）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現した抗薬物抗体（treatment-emergent ADA）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
UFAT	酸での前処理（up-front acid treatment）
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）
V_Z	静脈内投与後の終末相での分布容積（volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration）

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
AMAN	I6T-MC-AMAN
AMAP	I6T-MC-AMAP
AMBG	I6T-MC-AMBG

2.7.2.1 背景及び概観

ミリキズマブは、UC を対象とするものとしては初めての、IL-23p19 阻害剤に分類される新規モノクローナル抗体製剤である。

ミリキズマブは、UC 患者に対して、最も症状が重く、炎症による負担が大きい寛解導入期には月 1 回の静脈内投与を、その後の寛解維持期には月 1 回のプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを使用した皮下投与（自己投与を含む）をする治療薬として、新たな治療の選択肢を提供し得る。

ミリキズマブの試験は、以下の被験者を対象に実施されているが、本項では、本申請の適応症である UC に関連する試験及びその結果を主に示す。

- 健康被験者
- 乾癬患者
- UC 患者
- クローン病患者

中等症から重症の活動性 UC の治療のためのミリキズマブの用量は、以下の試験での PK、PD、及び曝露量-反応関係の評価に基づき選択した。

- 2 つの第 1 相臨床薬理試験（AMAA 試験、AMAD 試験）
- 1 つの第 2 相試験（AMAC 試験）
- 2 つの第 3 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験）

表 2.7.2.2-1 には、この 5 つの臨床試験の試験計画概要をまとめた。

本申請の臨床薬理プログラムには、健康被験者 56 例及び乾癬患者 40 例を含めた。First-in-human 試験である第 1 相 AMAA 試験の被験者は、大部分が乾癬患者であった。続く米国で実施した第 1 相 AMAD 試験には、健康日本人被験者 26 例も組み入れた。これらの臨床薬理試験では、ミリキズマブの PK を 5～2400 mg の単回静脈内投与及び 120～200 mg の単回皮下投与で評価した。

第 2 相試験の AMAC 試験、並びに第 3 相試験の AMAN 試験及び AMBG 試験では、中等症から重症の活動性 UC 患者において、ミリキズマブの有効性（主要評価項目の指標として MMS を用いた）及び安全性を評価した。長期の有効性及び安全性は、長期継続投与試験である AMAP 試験で評価した。AMAP 試験の結果は、総合機構との事前の相談に基づき、安全性及び自己投与の評価などの一部の結果を除き、本申請資料には掲載しない。

また、申請予定の用法及び用量を支持するための最終的な PK 及び主要な有効性評価項目を用いた曝露量-反応関係の評価を、UC 患者 1129 例から得られた約 7578 件のミリキズマブ濃度データを併合した PopPK 解析及び PopPK/PD 解析で実施した。

ミリキズマブで実施した臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。

- 健康被験者及び UC 患者でのミリキズマブの PK を評価する
- ミリキズマブの PK に影響を及ぼす可能性がある内因性及び外因性要因を探索する
- 一般的な併用薬の PK にミリキズマブが影響を及ぼす可能性を探索する

- 有効性及び安全性の評価項目に対する曝露量-反応関係を探索する
- 第 2 相及び第 3 相試験の用量設定に必要なデータを得る
- 推奨用量の設定に必要なデータを得る

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの結果の概要

2.7.2.1.1.1 薬物動態

ミリキズマブを以下のいずれかの用量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、一次吸収及び線形クリアランスを仮定した 2-コンパートメントモデル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に、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に、それぞれ 10.1 μg/mL（52.1%）及び 160 μg*day/mL（57.6%）であった（第 2.7.2.3.1.2 項）。

2.7.2.1.1.1.1 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）。

2.7.2.1.1.1.2 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）。

2.7.2.1.1.1.3 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。

[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 2.7.1 項に示す生物薬剤学試験も踏まえ 250 mg までとした。

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。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）。

2.7.2.1.1.1.4 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。

2.7.2.1.1.1.5 ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

ミリキズマブの PK に対する内因性要因は、個々の試験の結果及び PopPK 解析によって評価された（第 2.7.2.3.1.9 項）。以下に概要を示す。

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（第 2.7.2.3.1.9.1 項）。

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（第 2.7.2.3.1.9.2 項）。

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（四分位数で層別したとき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（母集団中央値）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（第 2.7.2.3.1.9.2 項）。

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（第 2.7.2.3.1.9.3 項及び第 2.7.2.3.1.9.4 項）。

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（第 2.7.2.3.1.9.5 項）。

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（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

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（第 2.7.2.3.1.9.7 項）。

2.7.2.1.1.1.6 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-アミノサリチル酸、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。

2.7.2.1.1.2 薬力学

2.7.2.1.1.2.1 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（第 2.7.2.3.2.1 項）。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 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。

2.7.2.1.1.2.2 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（第 2.7.2.3.2.2 項）。

2.7.2.1.1.3 曝露量-反応関係

2.7.2.1.1.3.1 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 の変化量など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。

第 3 相寛解導入試験である AMAN 試験の Week 12 時点で観察された有効性は、AMAC 試験の曝露量-反応関係に基づき 300 mg を Q4W で静脈内投与する場合の予測と矛盾しなかった。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。いずれの解析モデルでも、ミリキズマブの有効性を表すパラメータに影響を与える共変量は認められなかった。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、AMAN 試験の 1 投与用量のデータのみを使用して曝露量-反応関係についての明確な結論を得ることはできないものと考えられた。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。

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 で静脈内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 の Q4W の皮下投与、又は 200 mg の Q12W の皮下投与の、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、寛解導入期の評価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。解析においては、これらの有効性評価指標と曝露量との関係に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（第 2.7.2.3.3.1.2 項）。

2.7.2.1.1.3.2 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での層別解析でも、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（第 2.7.2.3.3.2 項）。

2.7.2.1.1.4 推奨用量

第 2 相用量反応試験である AMAC 試験の寛解導入期の 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、300 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。

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、この 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。

安全性に関しては、AMAN 試験及び AMBG 試験で評価した結果、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 とのそれぞれ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 プロファイル及び曝露量-反応関係の解析結果から、ミリキズマブの推奨用量が導き出された（第 2.7.2.3.4.4 項）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、UC 患者でのミリキズマブの臨床薬理を評価するための以下の臨床試験の結果を試験ごとに要約した。

健康被験者を対象とした試験	第 1 相：AMAA 試験（乾癬患者を含む）、AMAD 試験
UC 患者を対象とした試験	第 2 相：AMAC 試験 第 3 相：AMAN 試験、AMBG 試験

主要な結論の根拠となる重要な表及び図を、本項に文章の要約とともに示した。その他の PK の結果は第 2.7.2.5.1 項及び第 2.7.2.5.2 項の付録に添付した。また、第 2.7.2.3 項の「全試験を通しての結果の比較と解析」では、本項で示す「個々の試験結果の要約」の内容を支持する併合解析結果として、AMAC 試験の結果に基づく第 2 相 PopPK 及び PopPK/PD 解析、並びに AMAN 試験及び AMBG 試験の結果に基づく第 3 相 PopPK 及び PopPK/PD 解析の結果を中心に記載した。

臨床薬理の評価に使用したすべての試験について、試験概要を第 2.7.6 項に、総括報告書を第 5 部に添付した。

2.7.2.2.1　臨床薬理試験

表 2.7.2.2-1　臨床薬理の評価に使用した臨床試験の一覧

Study Alias	Description	Population (N)	Study Drug and Dose
PK, PD, or both in Patients with Psoriasis and Healthy Subjects			
I6T-MC-AMAA (AMAA) Phase 1	Single- dose safety, tolerability, PK, and PD after SC and IV administration of mirikizumab.	Patients with psoriasis (40) and healthy subjects (5)	Patients with psoriasis: mirikizumab single dose at 5, 20, 60, 120, 200, 350, or 600 mg IV or placebo IV Healthy subjects: mirikizumab single dose at 120 mg SC
I6T-JE-AMAD (AMAD) Phase 1	Single-dose safety, tolerability, PK, and PD after SC and IV administration of mirikizumab.	Healthy (51) Japanese (26) and Caucasian (25) subjects	Mirikizumab single dose at 60, 200, 600, 1200, or 2400 mg IV or placebo IV Mirikizumab single-dose 200 mg SC or placebo SC
PK, PD, or both in Patients with moderate to severe UC			
I6T-MC-AMAC (AMAC) Phase 2	Phase 2, placebo-controlled, dose-ranging study of mirikizumab in patients with UC.	Patients with moderate-to-severe UC (249)	Induction period: mirikizumab 50 mg, 200 mg, or 600 mg IV Q4W or placebo IV Q4W maintenance period: mirikizumab 200 mg SC Q4W or Q12W; or placebo SC Q4W Extension period: mirikizumab 600 or 1000 IV mg Q4W followed by mirikizumab 200 mg SC Q4W
I6T-MC-AMAN (AMAN) Phase 3	Phase 3, randomized, placebo-controlled study of mirikizumab induction treatment in patients with UC.	Patients with moderately to severely active UC (1281)	Mirikizumab 300 mg IV Q4W or placebo IV Q4W
I6T-MC-AMBG (AMBG) Phase 3	Phase 3, randomized, placebo-controlled study of mirikizumab maintenance treatment in patients with UC.	Patients with moderately to severely active UC who completed Study AMAN (1177)	Mirikizumab 200 mg SC Q4W or placebo SC Q4W for AMAN responders Mirikizumab 300 mg IV Q4W or placebo IV Q4W for AMAN nonresponders

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of patients or subjects in the study; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

2.7.2.2.1.1 乾癬患者及び健康被験者での薬物動態、薬力学、又は薬物動態／薬力学

2.7.2.2.1.1.1 AMAA 試験

A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study of LY3074828, an Anti-IL-23 Humanized Antibody

試験デザイン

AMAA 試験は、乾癬患者 40 例（男性 27 例、女性 13 例）及び健康被験者 5 例（女性 5 例）を対象にミリキズマブの安全性、忍容性、及び PK を評価する、第 1 相、多施設共同、用量漸増、並行群間、first-in-human、単回投与試験であった。

乾癬患者を以下に示す各コホートでミリキズマブ投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けた。健康被験者は皮下投与コホートに割り付けた。

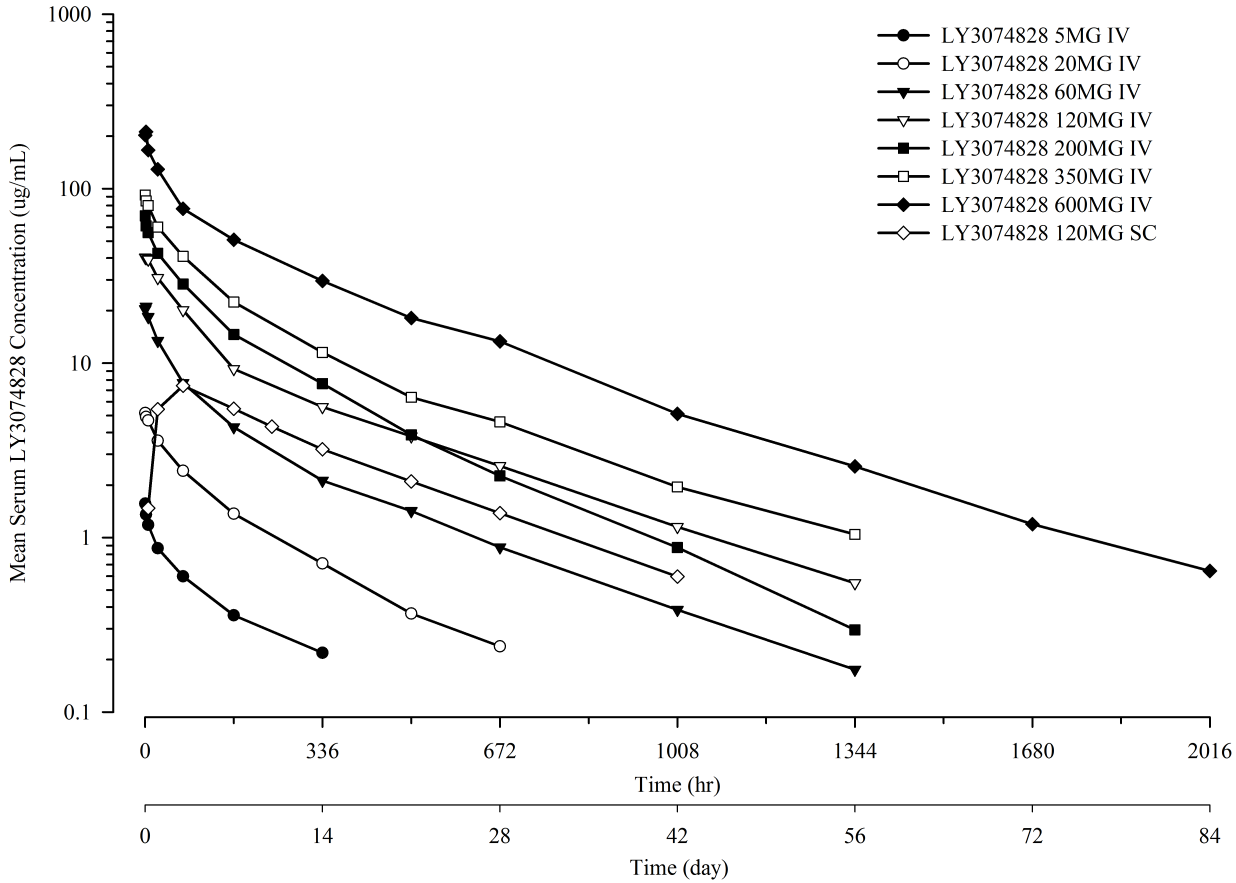
分類		コホート
乾癬患者	静脈内投与	ミリキズマブ 5 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 20 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 60 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 120 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 350 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 600 mg 又はプラセボを単回投与
健康被験者	皮下投与	ミリキズマブ 120 mg を単回投与

ミリキズマブの PK を評価するため、ミリキズマブ投与前後の血液検体を Week 12 まで採取した。

薬物動態の結果

静脈内投与後、血清中ミリキズマブは二相性の消失を示した（図 2.7.2.2-1）。

クリアランス及び Vz に用量依存性は認められず、ミリキズマブの PK は検討した用量範囲で線形であることが示唆された。$t_{1/2}$ の推定値はすべての用量で一貫しており、全体の平均値は 10.5 日であった（表 2.7.2.2-2）。ミリキズマブ 120 mg を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 40%であった。クリアランス、半減期、及びバイオアベイラビリティはいずれも、モノクローナル抗体で予想される値と類似していた。



Note: Visit 9 (Day 29) sample of Subject[redacted](LY3074828 350 mg IV) was not included because actual sampling time was approximately 52 days postdose.
Abbreviations: IV = intravenous; SC = subcutaneous.

図 2.7.2.2-1　乾癬患者にミリキズマブを単回投与時の血清中濃度推移（AMAA 試験）

表 2.7.2.2-2　乾癬患者及び健康被験者にミリキズマブを単回投与時のノンコンパートメント解析による PK パラメータ（AMAA 試験）

	Mirikizumab Dose Cohort							
Treatment	**Mirikizumab 5 mg IV**	**Mirikizumab 20 mg IV**	**Mirikizumab 60 mg IV**	**Mirikizumab 120 mg IV**	**Mirikizumab 120 mg SC**	**Mirikizumab 200 mg IV**	**Mirikizumab 350 mg IV**	**Mirikizumab 600 mg IV**
Study population	**Patients with Psoriasis**	**Patients with Psoriasis**	**Patients with Psoriasis**	**Patients with Psoriasis**	**Healthy subjects**	**Patients with Psoriasis**	**Patients with Psoriasis**	**Patients with Psoriasis**
N	3	5	5	5	5	5	5	5
C_{max} (µg/mL)	1.60 (22)	5.34 (6)	20.6 (29)	41.1 (15)	7.28 (23)	68.8 (19)	91.8 (6)	220 (24)
t_{max}[a] (hr)	1.00 (0.570 - 2.12)	1.57 (0.970 – 6.02)	2.12 (1.08 – 2.67)	2.12 (0.830 – 6.25)	74.6 (23.0 – 95.9)	0.880 (0.620 - 0.970)	0.850 (0.700 - 0.900)	1.08 (0.720 – 2.35)
$t_{1/2}$ (day)	(5.23, 10.5)[b]	9.59 (18)	10.7 (26)	12.8 (27)	9.97 (23)	9.65 (18)	9.63 (30)	13.0 (18)
$AUC_{(0\text{-}t_{last})}$ (µg•day/mL)	(5.70, 6.59)[b]	31.6 (17)	114 (16)	283 (28)	112 (49)	364 (12)	552 (25)	1340 (22)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg•day/mL)	(6.72, 8.40)[b]	33.6 (17)	117 (15)	287 (29)	114 (49)	366 (12)	556 (25)	1360 (23)
CL (L/day)	(0.595, 0.744)[b]	0.595 (17)	0.514 (15)	0.418 (29)	1.05[c] (49)	0.547 (12)	0.629 (25)	0.440 (23)
Vz (L)	(5.61, 9.00)[b]	8.23 (7)	7.92 (25)	7.71 (15)	15.1[c] (26)	7.62 (23)	8.74 (10)	8.23 (22)
Vss (L)	(5.40, 7.90)[b]	6.84 (10)	6.24 (28)	5.75 (11)	15.7[c] (25)	5.74 (15)	6.91 (8)	6.50 (20)

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after subcutaneous administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects or patients; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state after intravenous administration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after subcutaneous administration; V_z = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after subcutaneous administration.

[a] Median (Min - Max).

[b] (Min, Max). N = 2.

[c] As bioavailability was taken into consideration for SC administration, parameters from SC administration cohort would include a bioavailability term (F). For SC cohort, PK parameters determined were CL/F, V_z/F, and V_{ss}/F in place of CL, V_z, and V_{ss}, respectively.

Note: Data are geometric mean (%CV) for PK parameters for serum mirikizumab.

免疫原性

AMAA 試験の免疫原性の結果は、概要を第 2.7.6.6 項に示し、詳細は AMAA 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.3.1.2 項）に示した。AMAA 試験を含む併合解析の結果は第 2.7.2.4 項及び第 5.3.5.3.2 項（ISI）に示した。

2.7.2.2.1.1.2 AMAD 試験

A Single-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3074828 in Japanese and Caucasian Healthy Subjects

試験デザイン

AMAD 試験は、健康被験者（日本人 26 例及び白人 25 例）を対象にミリキズマブの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 1 相、単施設、被験者ー治験担当医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与試験であった。

被験者を以下に示す各コホートで、ミリキズマブ投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けた。ミリキズマブの PK を評価するため、静脈内又は皮下投与後に血液検体を採取した。

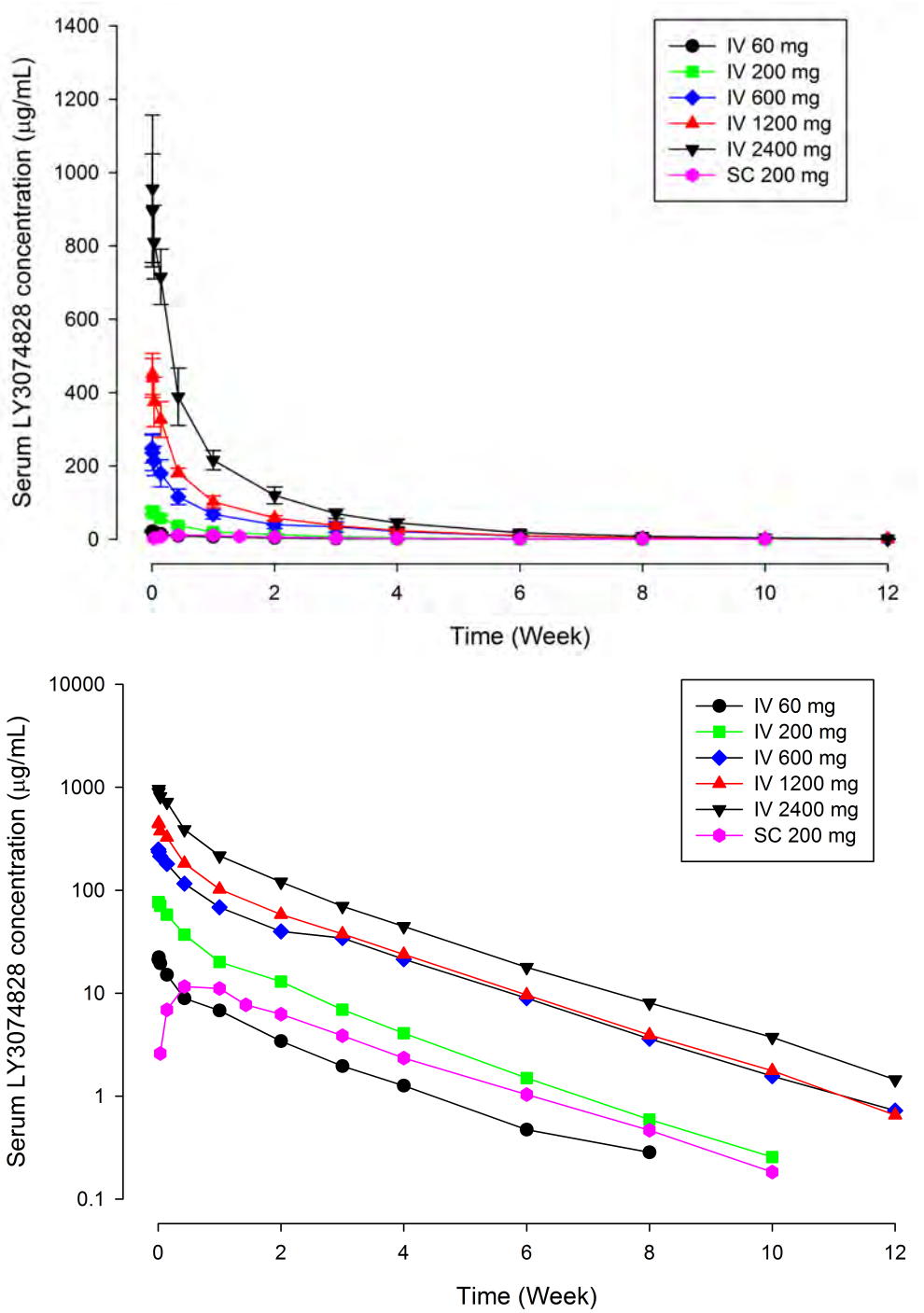
分類		コホート
健康被験者	静脈内投与	ミリキズマブ 60 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 600 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 1200 mg 又はプラセボを単回投与
		ミリキズマブ 2400 mg 又はプラセボを単回投与
	皮下投与	ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回投与

薬物動態の結果

ミリキズマブ静脈内投与後、血清中ミリキズマブは二相性の消失を示した（図 2.7.2.2-2）。主要な PK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-3 に示す。

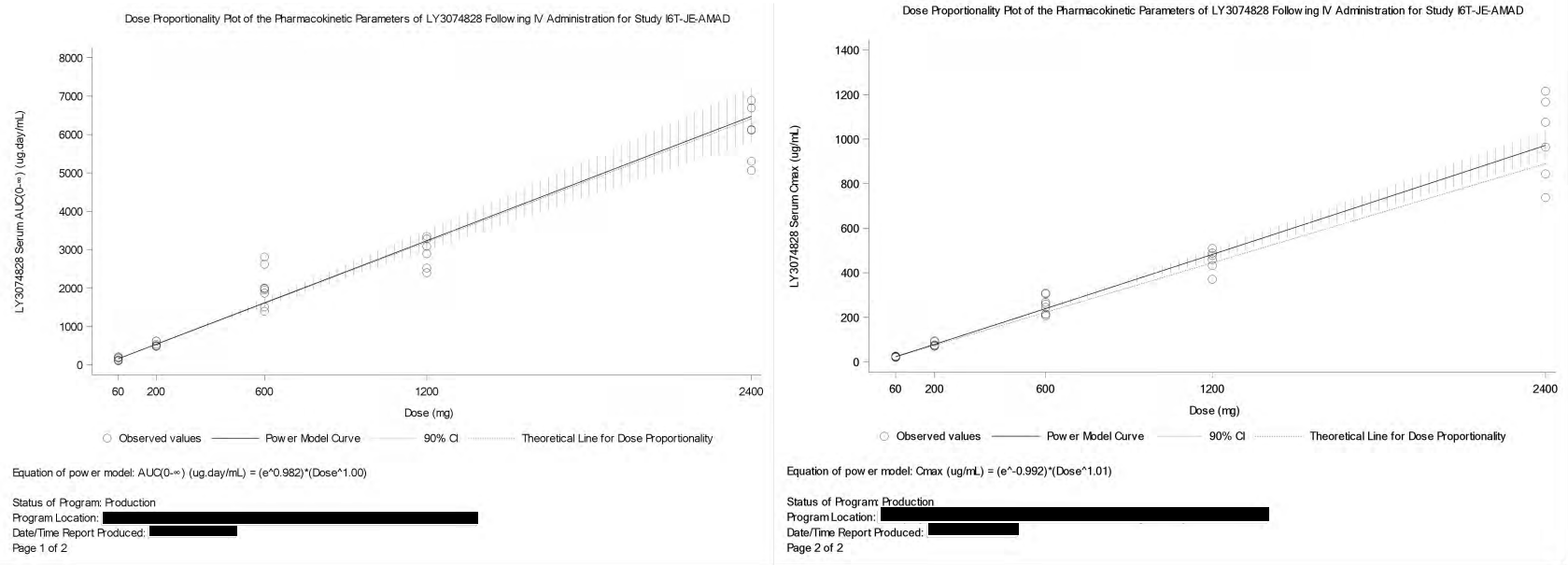
日本人及び白人の健康被験者にミリキズマブを静脈内単回投与したときのクリアランス（CV%）及び Vz の全体の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.372 L/day（22%）及び 5.71 L（24%）であった。全体的に、クリアランス及び Vz の被験者間変動は小～中程度であった（図 2.7.2.2-3）。$t_{1/2}$ の推定値は、すべての用量で一貫しており、全体の幾何平均値（CV%）は 10.7 日（18%）であった。ミリキズマブ 200 mg を静脈内又は皮下投与した被験者のデータに基づく皮下投与時のバイオアベイラビリティは 40%であった。

本試験で評価したいずれの用量でも、日本人被験者と白人被験者の PK パラメータは同程度であった（表 2.7.2.5-1）。



Abbreviations: IV = intravenous; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

図 2.7.2.2-2　日本人及び白人の健康被験者にミリキズマブを単回投与時の血清中ミリキズマブ濃度推移（平均値±SD）（上図：線形、下図：対数）（AMAD 試験）



Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; IV = intravenous.

図 2.7.2.2-3　日本人及び白人の健康被験者にミリキズマブを静脈内投与時の PK パラメータの用量比例性
［左図：$AUC_{(0-\infty)}$、右図：C_{max}］（AMAD 試験）

表 2.7.2.2-3　日本人及び白人の健康被験者にミリキズマブを単回投与時のノンコンパートメント解析による PK パラメータ（AMAD 試験）

	Mirikizumab Dose Cohort					
Treatment	**60 mg IV**	**200 mg SC**[a]	**200 mg IV**	**600 mg IV**	**1200 mg IV**	**2400 mg IV**
N	6	6	6	8	6	6
C_{max} (µg/mL)	23.1 (9)	11.8 (39)	78.8 (13)	250 (16)	454 (11)	985 (20)
t_{max}[b] (hr)	1.26 (0.50 - 6.00)	72.00 (72.00 - 168.00)	0.57 (0.52 - 2.00)	0.52 (0.50 - 2.07)	1.77 (1.50 - 2.10)	2.00 (1.48 - 2.00)
$t_{1/2}$ (day)	10.4 (27)	10.8 (13)	9.99 (17)	11.2 (17)	11.0 (15)	10.6 (16)
$AUC_{(0\text{-}t_{last})}$ (µg•day/mL)	146 (30)	208 (30)	534 (11)	1960 (24)	2890 (14)	5970 (12)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg•day/mL)	148 (29)	210 (29)	539 (12)	1970 (24)	2900 (14)	5990 (12)
CL (L/day)	0.404 (29)	0.951 (29)	0.371 (12)	0.305 (24)	0.414 (14)	0.401 (12)
V_z (L)	6.08 (29)	14.8 (28)	5.34 (18)	4.92 (28)	6.55 (14)	6.11 (14)
V_{ss} (L)	5.02 (25)	NC (NC)	4.35 (13)	4.47 (21)	5.22 (10)	4.90 (16)

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}t_{last})}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after subcutaneous administration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NC = not calculated; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state after intravenous administration; V_z = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after subcutaneous administration.

[a] As bioavailability was taken into consideration for SC administration, parameters from the SC administration cohort would include a bioavailability term (F). Thus, for the SC cohort, pharmacokinetic parameters determined were CL/F and V_z/F instead of CL and V_z, respectively.

[b] Median (Min - Max).

Note: Data are geometric mean (%CV) for pharmacokinetic parameters for serum mirikizumab.

免疫原性

AMAD 試験の免疫原性の結果は、概要を第 2.7.6.5 項に示し、詳細は AMAD 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.3.1.1 項）に示した。AMAD 試験を含む併合解析の結果は第 2.7.2.4 項及び第 5.3.5.3.2 項（ISI）に示した。

2.7.2.2.1.2　中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者での薬物動態、薬力学又は薬物動態／薬力学

2.7.2.2.1.2.1　AMAC 試験

A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis

試験デザイン

AMAC 試験は、中等症から重症の UC 患者 249 例を対象とした第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。

最初の寛解導入期では、被験者をプラセボもしくはミリキズマブ 50、200、又は 600 mg のいずれかの投与に無作為に割り付け、Week 0、4、及び 8 に Q4W で静脈内投与した。ミリキズマブ 50 又は 200 mg 投与の被験者では、Week 4 及び 8 の投与前の血清中ミリキズマブ濃度に基づき、Week 4 及び 8 のミリキズマブ投与量を増量した。この曝露量に基づく投与量調整の詳細は第 2.7.2.3.4.1 項に示した。Week 12 時点で臨床的改善が認められた被験者は寛解維持期へ移行し、ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与又は 200 mg Q12W 皮下投与に再度無作為に割り付けられた。Week 12 の時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、非盲検の継続投与期へ移行するか、試験を中止した。非盲検の継続投与期では、継続投与期の寛解導入期として Week 0、4、及び 8 にミリキズマブ 600 mg 又は 1000 mg を静脈内投与後、臨床的改善を示した被験者は継続投与期の寛解維持期として Week 12 からミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与した。

ミリキズマブの PK を評価するため、寛解導入期、寛解維持期、継続投与期の寛解導入期、継続投与期の寛解維持期、及び追跡調査期で血液検体を採取した。

薬物動態の結果

本試験の血清中ミリキズマブ濃度－時間データを用いて第 2 相 PopPK 解析を実施した。主要な PK パラメータの推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。

本試験でミリキズマブの全身クリアランスは 0.023 L/h と推定され、これは健康被験者及び乾癬患者を対象とした AMAA 試験で認められた 0.022 L/h と類似していた。皮下投与での推定バイオアベイラビリティは 42%であり、これは他のミリキズマブの試験と同程度であった。

ミリキズマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼす因子は体重及び血清アルブミン濃度のみであった。しかし、これらの因子が PK に及ぼす影響は、PK の個体間変動と比較して小さく、臨床的に意味のある影響ではないことが示唆された。

免疫原性の結果

AMAC 試験の免疫原性の結果は、概要を第 2.7.6.6 項に示し、詳細は AMAC 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.5.1.1 項）に示した。AMAC 試験を含む併合解析の結果は第 2.7.2.4 項及び第 5.3.5.3.2 項（ISI）に示した。

2.7.2.2.1.2.2 AMAN 試験

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

試験デザイン

AMAN 試験は、中等症から重症の活動性 UC 患者 1281 例を対象に、12 週間の寛解導入期でのミリキズマブの安全性及び有効性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。

被験者をミリキズマブ 300 mg 又はプラセボの投与に 3:1 の比で無作為に割り付け、盲検下で Week 0、4、及び 8 に Q4W で静脈内投与した。

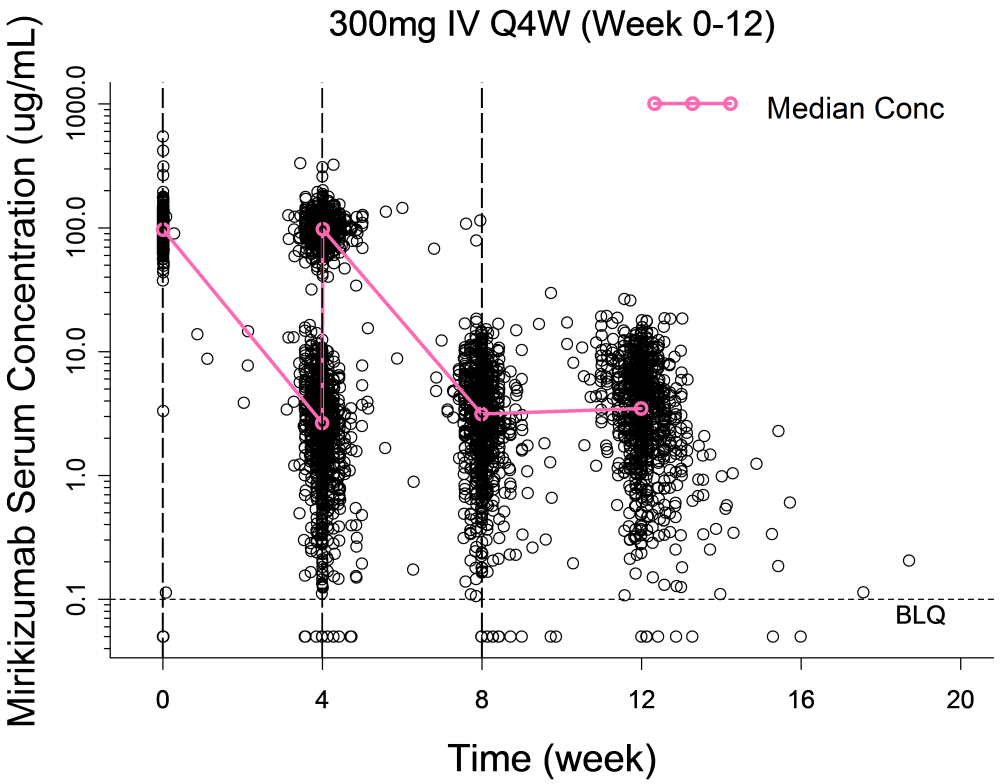
ミリキズマブの PK を評価するため、試験期間中又は早期中止来院時に血液検体を採取した。

薬物動態の結果

ミリキズマブを投与された 956 例の被験者から、合計 4644 の血清濃度データが得られた。

寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの、血清中ミリキズマブ濃度を図 2.7.2.3-1 に示す。約 0.866%のサンプル（n = 23）がミリキズマブ濃度の定量下限を下回り、それらは Week 4、8、及び 12 のトラフ時のサンプルであった。Week 4、8、及び 12 のミリキズマブのトラフ濃度の平均値は類似していた（表 2.7.2.2-4）。ミリキズマブの蓄積性は認められず、このことは約 10 日のミリキズマブの半減期と 4 週おきの投与間隔からの予測に矛盾しなかった。

AMAN 試験の血清濃度推移を AMBG 試験のデータと組み合わせ、PopPK モデルを用いて解析した（第 3 相 PopPK 解析）。第 2.7.2.3.1 項に、この解析結果を示した。



Abbreviations: BLQ = below limit of quantitation; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks.
Note: The vertical dashed lines represent the scheduled mirikizumab dose administration; the horizontal dashed line represents assay LLOQ of 0.1 µg/mL; the pink line represents the median predose and postdose PK concentrations, where predose concentration is defined as PK samples taken ≥96 hours after dosing and postdose is defined as PK samples taken <96 hours after dosing and only data points based on the Schedule of Activities are plotted; BLQ concentrations were represented as LLOQ/2.

図 2.7.2.2-4　寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与時のミリキズマブ濃度（AMAN 試験）

表 2.7.2.2-4　寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与時のミリキズマブトラフ濃度（AMAN 試験）

Mirikizumab Trough Concentration (ug/mL)		
Time point (n)	**Median (5th – 95th percentile)**	**Geometric Mean (%CV)**
Week 4 (n = 930)	2.65 (0.308, 8.77)	2.30 (148)
Week 8 (n = 891)	3.14 (0.407, 10.2)	2.69 (132)
Week 12 (n = 836)	3.52 (0.466, 11.2)	3.08 (128)

Abbreviations: BLQ = below limit of quantitation; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; n = number of samples; Q4W = every 4 weeks.
Note: Trough is defined as being collected between 21 and 35 days from the last dose for Q4W dosing regimen. BLQ concentrations were represented as 0.05 µg/mL, which is half of the assay LLOQ.

免疫原性の結果

AMAN 試験の免疫原性の結果は、概要を第 2.7.6.8 項に示し、詳細は AMAN 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.5.1.2 項）に示した。AMAN 試験を含む併合解析の結果は第 2.7.2.4 項及び第 5.3.5.3.2 項（ISI）に示した。

2.7.2.2.1.2.3 AMBG 試験

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

試験デザイン

AMBG 試験は、Week 40（すなわち、先行する AMAN 試験の寛解導入期 12 週間を含めると治験薬の投与開始から Week 52）時点でのミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときの安全性及び有効性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。

AMAN 試験期間中に盲検下でミリキズマブを投与し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、ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボの Q4W の皮下投与に 2:1 の比で再度無作為に割り付けた。

ミリキズマブの PK を評価するため、試験期間中を通して Week 40 まで血液検体を採取した。

薬物動態の結果

本試験でミリキズマブを投与した 929 例の被験者から合計 3203 の血清濃度データが得られた。寛解維持試験である AMBG 試験の被験者に 200 mg を Q4W で皮下投与又は 300 mg を Q4W で静脈内投与したときのそれぞれのミリキズマブ濃度を図 2.7.2.2-5 に示した。皮下投与のグラフ（上）では、以下のコホートのミリキズマブ濃度をプロットした。

- AMAN 試験でミリキズマブ導入レスポンダーとなり AMBG 試験で寛解維持投与へ移行した被験者の AMBG 試験の寛解維持投与中のミリキズマブ濃度
- AMAN 試験ではミリキズマブ導入ノンレスポンダーであったが AMBG 試験の非盲検継続導入後にミリキズマブ導入レスポンダーとなり非盲検寛解維持投与へ移行した被験者の寛解維持投与中のミリキズマブ濃度

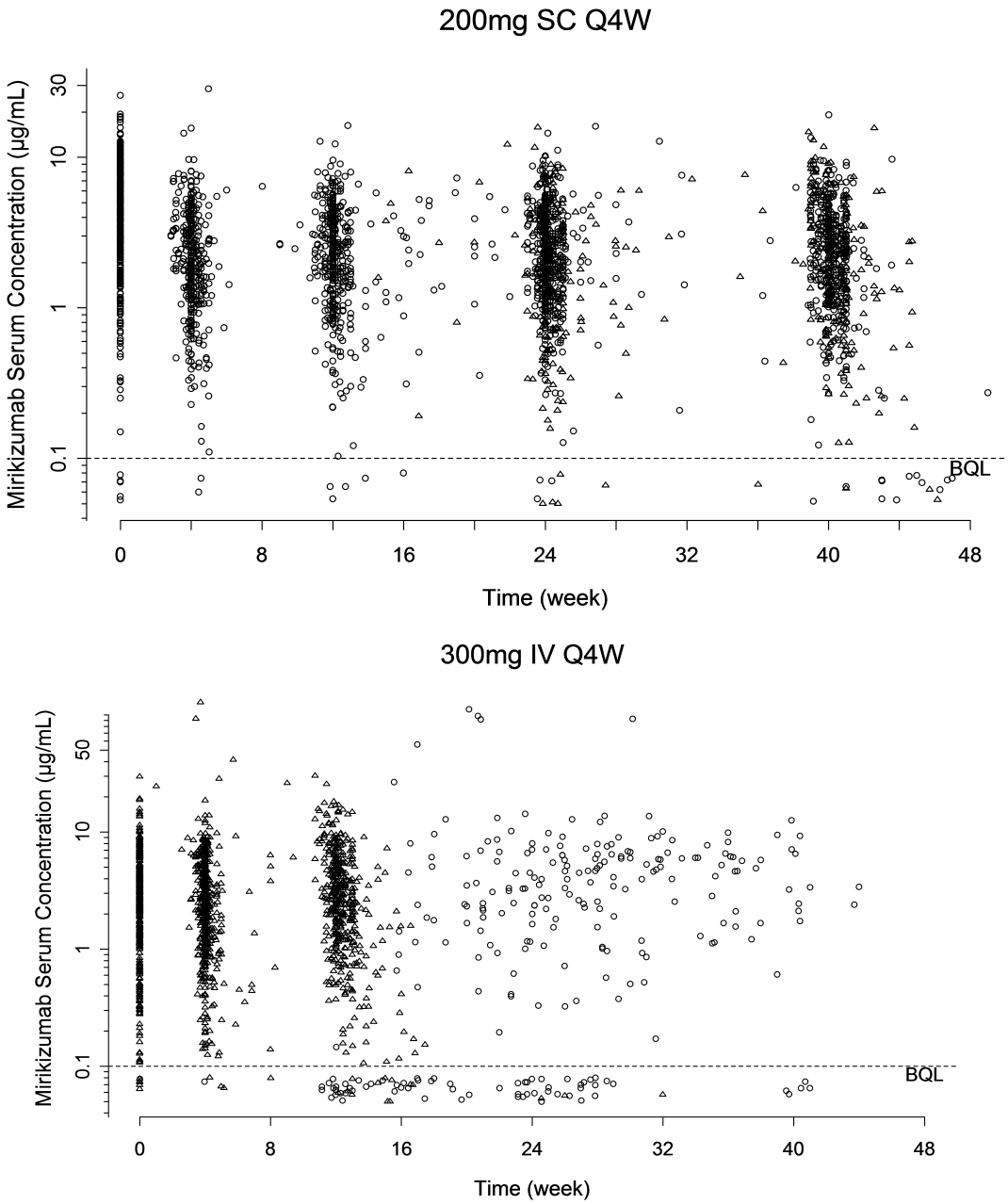
静脈内投与のグラフ（下）では、以下のコホートのミリキズマブ濃度をプロットした。

- AMBG 試験でミリキズマブ導入レスポンダーとなり AMAN 試験で寛解維持投与へ移行したがその後 LOR となり、AMAN 試験で非盲検再導入を行った被験者の再導入投与中のミリキズマブ濃度
- AMAN 試験でミリキズマブ導入ノンレスポンダーとなり AMBG 試験で非盲検継続寛解導入投与を受けた被験者の継続寛解導入投与中のミリキズマブ濃度

表 2.7.2.2-5 には、AMBG 試験で寛解維持投与又は寛解導入投与（再導入の場合を含まない）を受けた被験者集団の、それぞれの Week 4、12、24、及び 40 時点のトラフ濃度の要約を示した。

この試験で得られた PK プロファイルは、UC 患者を対象とした第 2 相試験 AMAC 試験及び第 3 相寛解導入試験 AMAN 試験で得られた PK プロファイルと一致していた。

AMBG 試験の血清濃度-時間データは AMAN 試験のデータと組み合わせ、PopPK モデルを用いて解析した（第 3 相 PopPK 解析）。第 2.7.2.3.1 項に、この解析結果を示した。



Abbreviations: BQL = lower limit of quantitation of the LY3074828 (mirikizumab) bioanalytical assay; IV = intravenous; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Note: Results from Visit 5 (Week 12) of Study AMAN were included as Week 0 for patients who started on either 200 mg SC Q4W or 300 mg IV Q4W in Study AMBG. Data that are BQL were set to a randomly assigned nominal value lower than the lower limit of the assay for the purposes of plotting the data with minimizing overlap.
Top plot: Circles represent AMAN responders receiving 200 mg SC Q4W and the triangles represent AMAN nonresponders who became responders at Week 12 in Study AMBG and received 200 mg SC Q4W in the open-label maintenance period.
Bottom plot: Triangles represent AMAN nonresponders receiving 300 mg IV Q4W in the open-label extended induction period and circles represent AMAN responders who lost response after Week 12 in Study AMBG and received 300 mg IV Q4W.

図 2.7.2.2-5　ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与［上］及びミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与［下］時の血清中ミリキズマブ濃度（AMBG 試験）

表 2.7.2.2-5 ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与及びミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与時の血清中ミリキズマブトラフ濃度（AMBG 試験）

Mirikizumab Trough Concentration (µg/mL)						
Treatment	**200 mg SC Q4W**			**300 mg IV Q4W**		
Time point	**N**	**Median (5th – 95th percentile)**	**Geometric mean (%CV)**	**N**	**Median (5th – 95th percentile)**	**Geometric mean (%CV)**
Week 0	354	4.19 (0.816-11.8)	3.72 (110)	284	2.44 (0.320-8.76)	2.12 (141)
Week 4	352	1.99 (0.450-6.38)	1.93 (101)	432	2.48 (0.320-8.32)	2.17 (136)
Week 12	333	2.22 (0.492-6.17)	2.03 (99.7)	327	2.87 (0.472-9.53)	2.60 (127)
Week 24	530	2.10 (0.444-6.69)	1.97 (102)	NC		NC
Week 40	464	2.28 (0.489-6.75)	2.09 (103)	NC		NC

Abbreviations: BLQ = below limit of quantitation; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; N = number of samples; NC = not calculated; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

Note: Results from Visit 5 (Week 12) of Study AMAN were included as Week 0 for patients who started on either 300 mg IV Q4W or 200 mg SC Q4W in this study. Responders in Study AMAN who received rescue therapy of 300 mg IV Q4W were not included in this summary. Trough is defined as being collected between 21 and 35 days from last dose for Q4W regimen. BLQ concentrations were represented as 0.05 µg/mL, which is half of the assay LLOQ.

免疫原性の結果

AMBG 試験の免疫原性の結果は、概要を第 2.7.6.9 項に示し、詳細は AMBG 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.5.1.3 項）に示した。AMBG 試験を含む併合解析の結果は第 2.7.2.4 項及び第 5.3.5.3.2 項（ISI）に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、試験を通しての結果及び解析結果に基づき、UC 患者でのミリキズマブの PK 及び曝露量-反応関係の重要な結果を記載した。本項は、表 2.7.2.3-1 に示す 2 つの併合解析結果に基づいて示した。

表 2.7.2.3-1 試験を通した比較に用いた PopPK/PD 解析

解析名	対象	被験者数	含まれる試験
第 2 相 PopPK 及び PopPK/PD 解析 （第 5.3.5.1.1 項 AMAC 試験 CSR Section 11.4.5）	UC	N=233 for PK N=249 for PD	AMAC
第 3 相 PopPK 及び PopPK/PD 解析 （第 5.3.3.5.1 項 第 3 相 PopPK 報告書）	UC	N=1129 for PK N=1156 for PD	AMAN, AMBG

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; Pop = population; UC= ulcerative colitis.

2.7.2.3.1 全般的な薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 健康被験者での薬物動態

健康被験者でのミリキズマブの PK データは以下の 2 試験から得た。

AMAA 試験	First-in-human 試験である。試験に組み入れられた 45 例のうち主な被験者は乾癬患者 40 例であったが、1 つのコホート（皮下投与コホート）では健康白人被験者 5 例にミリキズマブ 120 mg を単回皮下投与したときの PK を評価した。
AMAD 試験	健康被験者 38 例（日本人 20 例、白人 18 例）に単回静脈内投与（60、200、600、1200、又は 2400 mg）又は単回皮下投与（200 mg）したときの PK を評価した。

AMAA 試験の健康白人被験者での主要な PK パラメータの推定値は、AMAD 試験の健康日本人被験者と類似していた（表 2.7.2.3-2）。試験を通して、健康被験者では、皮下投与後約 3 日で血清中ミリキズマブ濃度は最高値に達し、$t_{1/2}$ は約 11 日、皮下投与後のバイオアベイラビリティは約 38%と推定された。白人と日本人との間で明らかな民族差は認められなかった。

AMAA 試験及び AMAD 試験での健康被験者の PK パラメータの推定値（表 2.7.2.3-2）を、AMAA 試験の乾癬患者の PK パラメータ（表 2.7.2.2-2）と比較したところ、健康被験者と乾癬患者との間で PK に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.2.3-2 白人又は日本人の健康被験者のミリキズマブの PK パラメータの要約
（AMAA 試験及び AMAD 試験）

	Caucasian (AMAA+AMAD)				Japanese (AMAD)			
	IV		SC		IV		SC	
	N	Geometric Mean (%CV)	N	Geometric Mean (%CV)	N	Geometric Mean (%CV)	N	Geometric Mean (%CV)
t_{max}[a] (hr)	15	1.62 (0.50-2.10)	8	73.28 (22.97-120.02)	17	1.50 (0.50-6.00)	3	72.00 (72.00-168.00)
CL or CL/F[b] (L/day)	15	0.388 (24)	8	1.02 (36)	17	0.358 (21)	3	0.922 (47)
V or V/F[b] (L)	15	5.90 (17)	8	15.5 (22)	17	5.55 (28)	3	13.6 (38)
$t_{1/2}$[c] (Day)	15	10.5 (7.90-13.0)	8	10.5 (8.08-14.1)	17	10.8 (7.62-15.4)	3	10.2 (9.56-11.2)
F	NA		8	37.9	NA		3	38.8
C_{max}[d](µg/mL)	NA		3	12.2 (16)	NA		3	11.3 (62)
$AUC_{(0-\infty)}$[d] (µg·day/mL)	NA		3	204 (5)	NA		3	217 (47)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after subcutaneous administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; F= bioavailability; IV = intravenous; N = number of subjects; NA = not available; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration; V/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after subcutaneous administration.

[a] Median (minimum-maximum).

[b] CL and V for IV dosing and CL/F and V/F for SC dosing.

[c] Geometric mean (minimum-maximum).

[d] Only Cmax and AUC values from subjects who received 300 mg IV or 200 mg SC are summarized.

2.7.2.3.1.2 潰瘍性大腸炎患者での薬物動態

PopPK モデルは、まずは第 2 相 AMAC 試験のデータを用いて構築し、その後、第 3 相 AMAN 試験及び第 3 相 AMBG 試験で得られた UC 患者の併合データを用いて更新した。

ミリキズマブ皮下投与後の PK は一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析から得られた、UC 患者での PK パラメータの推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。UC 患者での第 2 相 PopPK 解析と第 3 相 PopPK 解析の結果は類似していた。

UC 患者に、寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したとき、又は寛解維持期に 200 mg を Q4W で皮下投与したときの、血清中ミリキズマブ濃度推移

のモデル推定値（平均値及び 90%予測区間）を図 2.7.2.3-1 に示す。寛解維持期にミリキズマブを皮下投与した UC 患者では、終末相半減期は 9.3 日であった（表 2.7.2.3-4）。

PopPK モデルにより推定した UC 患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は、寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与をしたときにはそれぞれ 99.7 μg/mL（22.7%）及び 538 μg*day/mL（34.4%）であり、寛解維持期にミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与をしたときにはそれぞれ 10.1 μg/mL（52.1%）及び 160 μg*day/mL（57.6%）であった。

第 3 相 PopPK 解析で認められた共変量は、クリアランス及び分布容積に対する体重、クリアランスに対するアルブミン、並びにバイオアベイラビリティに対する body mass index（BMI）であった。これらの共変量が曝露量に及ぼす影響は限定的であり、臨床的に意味があるとは考えられず、これらの要因に基づく用量調整は不要と考えた。これらの共変量の影響評価の詳細を第 2.7.2.3.1.9 項に示した。

表 2.7.2.3-3　PopPK モデルに基づくミリキズマブの PK パラメータ推定値（第 3 相 PopPK 解析及び第 2 相 PopPK 解析）

Parameter Description	**Primary Phase 3 PopPK Analysis (Study AMAN and AMBG)**		**Phase 2 PopPK Analysis (Study AMAC)**	
	Population Estimate (95% CI, %SEE)[a]	**Interindividual Variability (95% CI, %SEE)[a,b]**	**Population Estimate (95% CI, %SEE)[a]**	**Interindividual Variability (95% CI, %SEE)[a,b]**
Rate of Absorption				
Parameter for Ka (hr^{-1})	0.00706 (0.00537 – 0.00998, 17.3)	---	0.00757 (0.00682 – 0.00923, 5.63)	---
Clearance				
Parameter for CL^c (L/hr)	0.022 (0.0192 – 0.0250, 6.96)	30.1% (28.2% – 32.1%, 6.16)	0.0230 (0.0218 – 0.0263, 2.94)	31.5% (28.4% - 34.7%, 9.61)
Albumin effect on CL	-0.981 (-1.09 – -0.832, 6.70)	---	-0.951 (-1.13 – -0.768, 9.32)	---
Parameter for Q^c (L/hr)	0.00870 (0.00352 – 0.0188, 42.2)	---	0.00756 (0.00564 – 0.0204, 17.6)	---
Baseline weight effect on CL and Q	0.534 (0.438 – 0.623, 12.6)	---	---	---
Volume of Distribution				
Parameter for $V2^d$ (L)	3.11 (3.07 – 3.15, 0.695)	18.1% (14.0% – 21.8%, 21.8)	3.40 (3.28 – 3.53, 1.81)	25.0% (20.1% – 29.5%, 19.4)
Baseline weight effect on V_2^d	---	---	0.247 (0.105 – 0.389, 30.2)	---
Parameter for $V3^d$ (L)	1.69 (1.03 – 2.57, 25.9)	59.3% (35.1% – 84.6%, 19.6)	1.58 (1.36 – 2.51, 8.61)	44.4% (32.4% - 61.9%, 27.5)
Baseline weight effect on V_2 and V_3	0.525 (0.459 – 0.585, 7.56)	---	---	---
Covariance between CL and V_2	0.0241 (0.0176 – 0.0316, 14.4)	---	0.0426(0.0287 – 0.0582, 17.7)	---

Parameter Description	Primary Phase 3 PopPK Analysis (Study AMAN and AMBG)		Phase 2 PopPK Analysis (Study AMAC)	
	Population Estimate (95% CI, %SEE)[a]	Interindividual Variability (95% CI, %SEE)[a,b]	Population Estimate (95% CI, %SEE)[a]	Interindividual Variability (95% CI, %SEE)[a,b]
Bioavailability				
Parameter for F(%)	47.6 (34.5 – 59.5, 15.9)[e]	64.3% (53.8% – 77.6%, 21.2)[e]	42.2 (38.6 – 49.1, 4.50)	34.4% (29.2% - 39.1%, 13.9)
Baseline BMI effect on F	-0.0474 (-0.0628 - -0.0344, 16.1)	---	---	---
Residual Error				
Proportional (%)	19.6% (17.6% - 21.4%, 4.55)		25.4% (23.8% - 27.1%, 3.30)	
Additive (ng/mL)	171 (127 - 210, 11.3)		98.7 (46.2 - 127, 17.3)	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; CL = clearance; F = bioavailability; Ka = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; SEE = standard error of the estimate; V_2 = volume of distribution of the central compartment; V_3 = volume of distribution of the peripheral compartment.

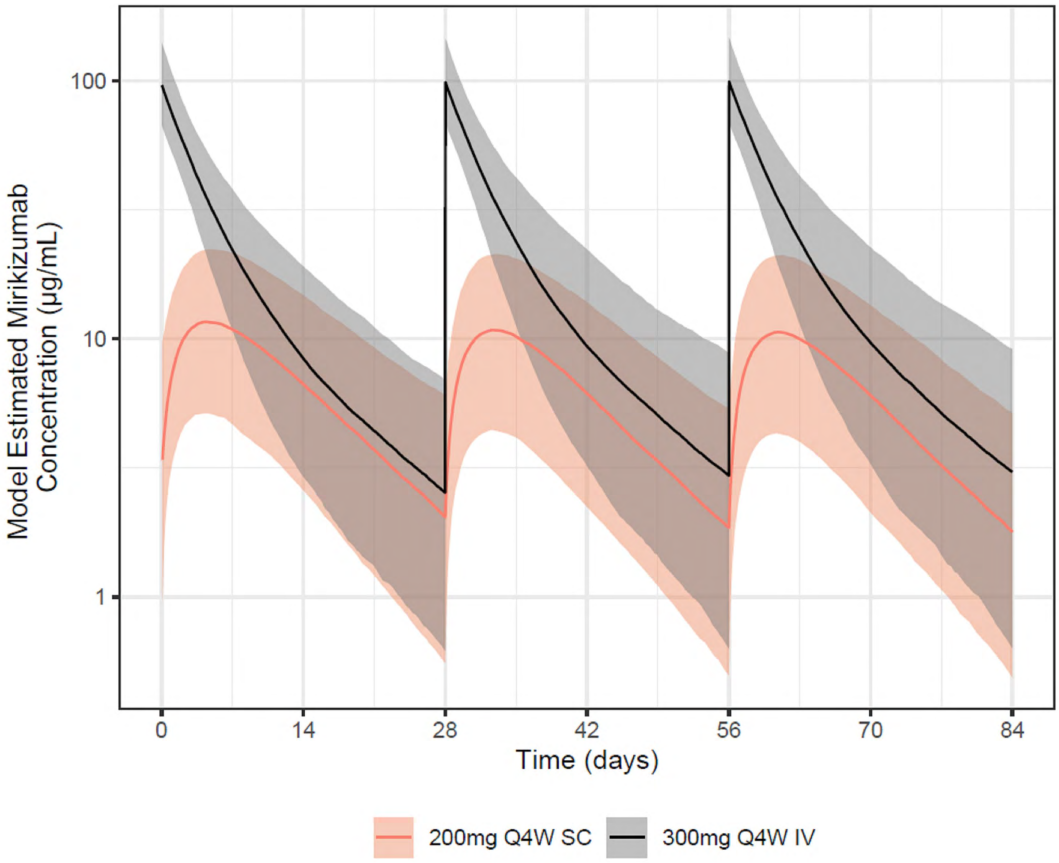
[a] The CI was estimated using bootstrap.

[b] Interindividual variability (IIV) was calculated using the following equation for log-normal distributions of the random effects for $\%CV = 100 \times \sqrt{(e^{OMEGA_N} - 1)}$, where OMEGAN is the variance of the parameter.

[c] The table provides the population estimate. To obtain individual clearance estimates for the Phase 2 study, use the following equation: $CL,individual = CL*(albumin/43.2)^{-0.951}$. For the Phase 3 study, use the following equations: $CL,individual = CL*(baseline\ weight/70.7)^{0.534}*(albumin/45.0)^{-0.981}$; $Q,individual = Q*(baseline\ weight/70.7)^{0.534}$.

[d] The table provides the population estimate. To obtain individual volume estimates for the Phase 2 study, use the following equation: $V_2,individual = V_2*(baseline\ bodyweight/75.4)^{0.247}$. For the Phase 3 study, use the following equations: $V_2,individual = V_2*(baseline\ weight/70.7)^{0.525}$; $V_3,individual = V_3*(baseline\ weight/70.7)^{0.525}$.

[e] Estimate is on the logit parameter for bioavailability. Inter-individual variability for bioavailability (F) was incorporated in an additive manner in the logit domain, hence the following equation was used to calculate the IIV for F: $\%IIV_F = 100 \times \sqrt{OMEGA_{F1}}$



Abbreviations: IV=intravenous; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Note: Simulation of 1000 patients was conducted using baseline covariates in the AMAN/AMBG dataset. The solid black and beige line depict the median-predicted concentration profile for 300-mg IV dose Q4W from Week 0 to Week 12 and 200-mg SC dose Q4W from Weeks 12 to 24, respectively, and the shaded area defines the 90% prediction interval around the median of the simulated data.

図 2.7.2.3-1　第 3 相 PopPK 解析モデルにより推定した、寛解導入期に 300 mg Q4W 静脈内投与時（Week 0～12）、又は寛解維持期に 200 mg Q4W 皮下投与時（Week 12～24）のミリキズマブ濃度推移

2.7.2.3.1.3 健康被験者と潰瘍性大腸炎患者の薬物動態の比較

健康被験者と UC 患者の主要な PK パラメータの推定値を比較したところ、健康被験者と UC 患者の PK は類似していた（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4 健康被験者と UC 患者の主要な PK パラメータ推定値の幾何平均値（CV%）の比較

Study	Healthy subjects[a]	Patients with UC[b]
F	38.4%[c]	44% (34)
CL (L/day)	0.372 (22)	0.550 (34)
V (L)	5.71 (24)	4.83 (21)
$t_{1/2}$ (day)[d]	10.6 (7.62-15.4)[d]	9.33 (40)

Abbreviations: CL = total body clearance; CV% = coefficient of variation; F = bioavailability; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; UC = ulcerative colitis; V = total volume of distribution.

a Estimates were based on data pooled from Studies AMAA and AMAD.

b Estimates were based on individual post hoc estimates from the Phase 3 PopPK analysis.

c Mean value from Caucasian and Japanese healthy subjects reported in 表 2.7.2.3-2.

d Geometric mean (Minimum-Maximum) from healthy subjects after a single dose of mirikizumab administered intravenously or subcutaneously.

2.7.2.3.1.4 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（第 5.3.3.5.1 項 Section 9.1.2.1）。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（第 5.3.3.5.1 項 Section 9.1.2.1）及び AMBW 試験の結果（第 2.7.1.3.2 項）では、注射部位の違いによる臨床的に意味のある PK の差は認められなかった。

2.7.2.3.1.5 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）。

2.7.2.3.1.6 代謝

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。

2.7.2.3.1.7 排泄

UC 患者での血清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）。

2.7.2.3.1.8 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。

2.7.2.3.1.9 ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

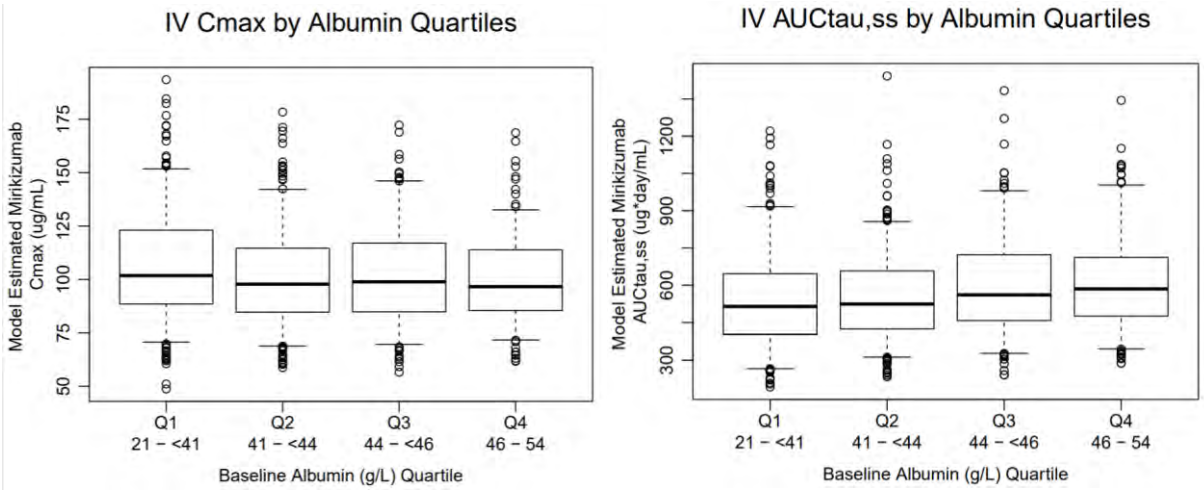
2.7.2.3.1.9.1 潰瘍性大腸炎の病態の重症度

ベースラインでの疾患の重症度の指標として、アルブミン、便中カルプロテクチン、MMS、MMS サブスコア、罹病期間、生物学的製剤使用歴の有無、及び CRP の値を用い、ミリキズマブのクリアランスへの影響を検討した結果、アルブミンを除いてこれらの項目はいずれも有意な共変量ではなかった。

一方、アルブミンはミリキズマブのクリアランスの有意な共変量として同定された。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クリアランスが高くなる（つまり AUC が低くなる）傾向があった。ただし、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認められた（図 2.7.2.3-2）。

AMAN 試験でミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したとき、母集団全体の AUC 中央値の推定値は 539 µg*day/mL であり、アルブミン濃度の四分位数で分けたときの最低濃度層（21～41 g/L）の被験者の AUC 中央値の推定値は 515 µg*day/mL であった。アルブミン濃度が低い被験者と母集団全体との AUC の差異は、AUC の個体間変動に比べて小さいものであった。また、母集団全体の C_{max} 中央値の推定値は 99.4 µg/mL であり、アルブミン濃度の四分位数で分けたときの最低濃度層の被験者の C_{max} 中央値の推定値は 102 µg/mL であったが、この差異も C_{max} の個体間変動に比べてわずかなものであった。ミリキズマブ 200 mg を皮下投与したときも、静脈内投与のときのアルブミン濃度とミリキズマブ曝露量との関係性と類似した結果となった。

これらの結果は、UC の病態がミリキズマブの曝露量に臨床的に意味がある影響を及ぼさず、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。



Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; C_{max} = maximum concentration during a dosing interval at steady state; IV = intravenous; PopPK = population pharmacokinetics; Q = quartile; Q4W = every 4 weeks.
Note: The horizontal line in each box represents the median; the top and bottom sides of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 95th and 5th percentiles; and circles represent data points outside of 5th or 95th percentile.

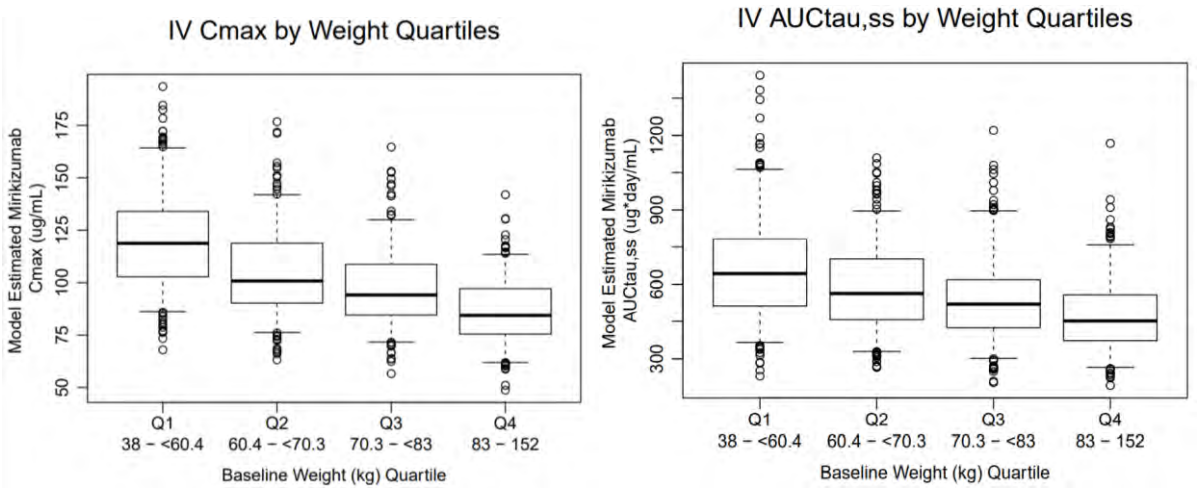
図 2.7.2.3-2　ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの曝露量とアルブミン濃度の関係の箱ひげ図（第 3 相 PopPK 解析）

2.7.2.3.1.9.2　体重及び BMI

第 2 相 PopPK 解析及び第 3 相 PopPK 解析で、体格によるミリキズマブの PK への影響が認められた。体重が軽い被験者ほど、クリアランスの値が小さく、中心及び末梢コンパートメントの分布容積が小さい傾向が認められた。また、BMI が低い被験者ほど、皮下投与後のバイオアベイラビリティが高いことが示された。

第 3 相 PopPK 解析で体重の四分位数で層別化すると、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したとき、体重グループ間で曝露量に広い範囲の重複が認められた（図 2.7.2.3-3）。母集団全体の AUC 中央値は 539 µg*day/mL であり、体重の四分位数で分けたときの最高体重層（83～152 kg）の被験者の AUC 中央値は 451 µg*day/mL であった。母集団全体と体重が重い被験者との AUC の差異は、AUC の個体間変動に比べて小さいものであった。また、母集団全体の C_{max} 中央値は 99.4 µg/mL であり、体重の四分位数で分けたときの最高体重層の被験者の C_{max} 中央値は 84.4 µg/mL であったが、これも同様に C_{max} の個体間変動に比べてわずかなものであった。

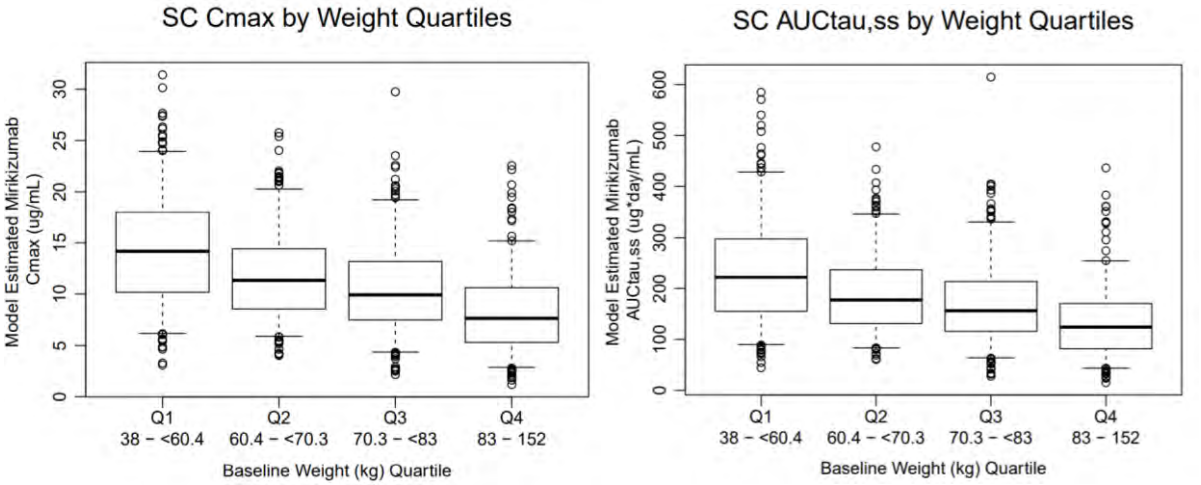
被験者の体重はモノクローナル抗体の PK の共変量として一般的なものであり、ミリキズマブの曝露量にわずかな体重依存性が認められることは想定され得るものであった。



Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; C_{max} = maximum concentration during a dosing interval at steady state; IV = intravenous; PopPK = population pharmacokinetics; Q = quartile; Q4W = every 4 weeks.
Note: The horizontal line in each box represents the median; the top and bottom sides of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 95th and 5th percentiles; and circles represent data points outside of 5th or 95th percentile.

図 2.7.2.3-3　ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの曝露量と体重の関係の箱ひげ図（第 3 相 PopPK 解析）

第 3 相 PopPK 解析の対象である AMAN 試験及び AMBG 試験では、組み入れられた被験者の BMI の範囲は 13.8～53.5 kg/m^2 であり、体重の範囲は 34.0～152 kg であった。一般的に皮下投与時では、BMI はバイオアベイラビリティに影響を及ぼし、体重はクリアランスに影響を与える要因と同定されているため、ミリキズマブの皮下投与では BMI 及び体重双方の因子の組み合わせにより曝露量に影響を及ぼすものと考えられる。さらに、体重と BMI は互いに相関する。そこで、より一般的な尺度である体重を用いて、ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときの AUC 又は C_{max} に及ぼす影響を、体重の四分位数別の箱ひげ図で示した（図 2.7.2.3-4）。皮下投与では、母集団全体の AUC 中央値は 165 µg*day/mL であり、体重の四分位数で分けたときの最高体重層の被験者の AUC 中央値は 124 µg*day/mL であった。母集団全体と体重の重い被験者との間の AUC の差異は、AUC の個体間変動に比べて小さいものであった。また、母集団全体の C_{max} 中央値は 10.6 µg/mL であり、体重の四分位数で分けたときの最高体重層の被験者の C_{max} 中央値は 7.65 µg/mL であったが、これも同様に C_{max} の個体間変動に比べてわずかなものであった。



Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; C_{max} = maximum concentration during a dosing interval at steady state; PopPK = population pharmacokinetics; Q = quartile; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Note: The horizontal line in each box represents the median; the top and bottom sides of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 95th and 5th percentiles; and circles represent data points outside of 5th or 95th percentile.

図 2.7.2.3-4　ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときの
曝露量と体重の関係の箱ひげ図（第 3 相 PopPK 解析）

体格の層ごとのミリキズマブ曝露量は、別の層と広い範囲で重複しており、平均的な集団と体格の大きい被験者との曝露量の差は、曝露量の個体間変動に比べて小さいものであった。さらに曝露量-反応関係の分析では、推奨用量で想定される曝露量範囲で少なくとも急峻な曝露量-反応関係は認められないことが示唆されている（第 2.7.2.3.3 項）。従って、体格によるミリキズマブの曝露量の差から有効性の違いが生じるとは考えられず、体格によるミリキズマブの曝露量への影響は臨床的に意義があるとは考えられなかった。そのため、体重又は BMI に基づくミリキズマブの用量調整は必要ないと考えた。

2.7.2.3.1.9.3　高齢者

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 解析の対象となった被験者（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。

2.7.2.3.1.9.4　小児

小児の PK データは得られていない。

2.7.2.3.1.9.5　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。

2.7.2.3.1.9.6 人種／民族

日本人と外国人との比較

日本人被験者と外国人被験者の PK を、開発段階を通して比較した。

日本人健康被験者の PK は、まず AMAD 試験で評価し（表 2.7.2.5-1）、次に AMAA 試験及び AMAD 試験の白人健康被験者と比較した（表 2.7.2.3-2）。その結果、日本人健康被験者の PK は、白人健康被験者の PK と同様であった。

その後、第 2 相及び第 3 相で日本人 UC 患者の PK を評価した。第 2 相 AMAC 試験では日本人の被験者数が少なかったことから、視覚的に比較した。図 2.7.2.5-1 及び図 2.7.2.5-2 に示すとおり、日本人及び外国人の UC 患者で明らかな PK の差は認められなかった。

第 3 相 PopPK 解析では、日本人か、又は外国人かの違いは PK 及び曝露量-反応関係のいずれの解析においても共変量でないことが確認された。AMAN 試験及び AMBG 試験の日本人及び外国人の PK パラメータ推定値及び血清中トラフ濃度を、それぞれ表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.5-2 に示した。日本人と外国人の UC 患者の PK に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.2.3-5 UC の日本人被験者と外国人被験者の PK パラメータ推定値
（ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与又は 300 mg Q4W 静脈内投与）
（AMAN 試験及び AMBG 試験）

Parameters	Japanese	Non-Japanese
N	121	1008
ミリキズマブ 200 mg Q4W SC		
AUC (SC) (μg*day/mL)	205 (43)	158 (49)
C_{avg} (SC) (μg/mL)	7.30 (43)	5.64 (49)
C_{max} (SC) (μg/mL)	12.4 (36)	10.1 (42)
C_{trough} (SC) (μg/mL)	2.46 (70)	1.65 (81)
T_{max} (SC) (day)	5.17 (4.08-5.92)	5.00 (3.33-6.42)
ミリキズマブ 300 mg Q4W IV		
AUC (IV) (μg*day/mL)	664 (31)	529 (33)
C_{avg} (IV) (μg/mL)	24.0 (31)	19.2 (33)
C_{max} (IV) (μg/mL)	110 (14)	98.9 (19)
C_{trough} (IV) (μg/mL)	4.20 (95)	2.58 (115)

Abbreviations: AUC: area under the concentration versus time curve; C_{avg}: average mirikizumab concentration during 1 dosing interval; C_{max} = maximum observed mirikizumab concentration; C_{trough}: mirikizumab concentration prior to the next dosing administration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; T_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Note: Simulation was conducted using posthoc PK parameters from the final PK model for the AMAN/AMBG population with 300-mg intravenous dose Q4W from Week 0 to Week 12 and 200-mg subcutaneous dose Q4W from Week 24 to Week 36. PK parameters associated with intravenous dosing were derived from Week 8-12 while PK parameters associated with subcutaneous dosing were derived from Week 32-36. All parameters were reported at geometric mean (%CV) except for Tmax which was reported as median (minimum-maximum).

その他の人種／民族

第 3 相 PopPK 解析（N=1129）の結果、人種及び民族は臨床的に意味のある共変量ではなかった。解析に含めた人種を以下に示す。

- 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%）
- その他（1.06%）

民族は、ヒスパニック又はラテン系が 3.81%であり、その他が 96.2%であった。

2.7.2.3.1.9.7 腎及び肝障害

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 解析では、CrCL（11.1～281 mL/min）又はベースラインの総ビリルビン値（1.5～25 µmol/L）の、ミリキズマブのクリアランスに対する影響は認められなかった。第 3 相 PopPK 解析でも、CrCL（36.2～291 mL/min）又はベースラインの総ビリルビン値（1.5～29 µmol/L）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。

なお、腎機能障害又は肝機能障害によるミリキズマブの PK に対する影響を評価するための特別な臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.3.1.10 外因性要因の影響

2.7.2.3.1.10.1 他剤の薬物動態に対するミリキズマブの影響

ミリキズマブによる薬物動態学的相互作用のリスクは低いと考えた。その理由を以下に示す。

薬物代謝酵素に対するミリキズマブの影響

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、薬物代謝酵素へ直接的に影響を及ぼす可能性は低い。理論上は、慢性炎症時には炎症性サイトカインにより CYP 酵素の発現及び活性が低下することで、疾患-薬物相互作用が生じる可能性がある。このことは、CYP 基質薬の全身曝露量を変化させうる（Wang et al. 2014）。

UC 患者を対象としたミリキズマブの DDI 試験は実施していないが、ミリキズマブはモノクローナル抗体であるため未変化体として尿中に排出されないこと、及び CYP 酵素で代謝されないことを踏まえると、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。それに加え、以下の文献情報より疾患-薬物相互作用が生じる可能性も低いと考えられることから、UC 患者へのミリキズマブ投与による併用薬の PK に及ぼす DDI のリスクは低いと考えられる。

文献に基づく UC 患者での臨床的炎症マーカーの濃度

文献のデータによると、一般的に UC 患者では臨床的炎症マーカーに基づく高度の全身性炎症反応は認められない。文献に基づく、UC 患者での各マーカーの血清中の平均濃度を以下に示す。

- TNF-α：1～17 pg/mL

- IL-1β：1～3 pg/mL
- IL-6：8～36 pg/mL
- IL-8：32～64 pg/mL
- IL-10：2～4 pg/mL

UC 患者のベースラインの炎症促進性及び抗炎症性血清サイトカインは、関節リウマチ患者の血清 IL-6 の平均値（50～500 pg/mL）と比較して低値であった（Holtkamp et al. 1995; Umehara et al. 2006; Szkaradkiewicz et al. 2009; Biesiada et al. 2012）。

CYP3A 基質薬の薬物動態に対する潰瘍性大腸炎の影響

CYP3A 基質となる低分子薬の PK に対する UC の影響は認められていない。プレドニゾン、プレドニゾロン、及びブデソニド等のコルチコステロイド、並びにシクロスポリン等の免疫調節薬は UC の治療によく使用される薬剤であり、主に CYP3A で代謝される。プレドニゾロンの CYP3A による代謝は部分的である一方（CYP3A による fm=0.26）、ブデソニド（fm=0.76）及びシクロスポリン（fm=0.79）では CYP3A が主な代謝酵素である（Shou et al. 2008）。文献のデータに基づき、これらの薬剤の曝露量は UC 患者及び健康被験者で同程度であり、これらの薬剤の PK に対する UC の影響はないと考えた（Schwab and Klotz 2001）。

2.7.2.3.1.10.2 ミリキズマブの薬物動態に対する他剤の影響

ミリキズマブは未変化体として尿中に排出されず、また CYP 酵素により代謝されないと予想される。

第 3 相 PopPK 解析の結果、5-アミノサリチル酸、コルチコステロイド、及び免疫調節薬などの併用薬剤（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を含む）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。

2.7.2.3.2 全般的な薬力学的特性

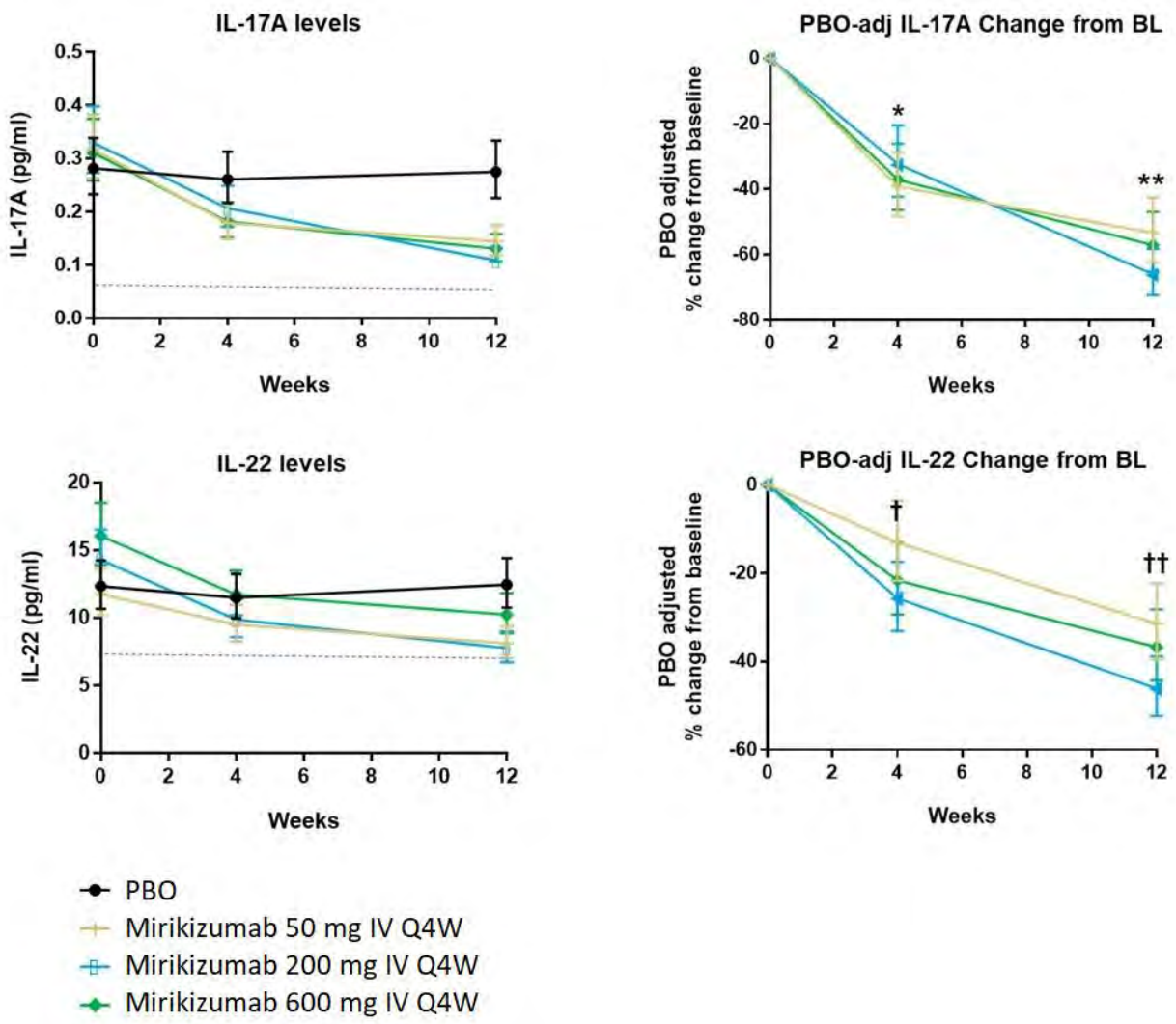
2.7.2.3.2.1 第 1 相及び第 2 相試験のサイトカインに関する結果

IL-17A 及び IL-22 は、IL-23 のシグナル伝達経路の下流因子であり、UC の病態に関与することが知られている（Mizoguchi et al. 2018）。このことから、第 2 相試験である AMAC 試験では、IL-17A 及び IL-22 の血漿中濃度を測定した。

ミリキズマブを寛解導入用量である 50、200、又は 600 mg、並びにプラセボを Q4W で静脈内投与し、ベースラインと投与後 Week 4 及び 12 の各時点で、IL-17A 及び IL-22 の血漿中濃度を測定した。循環血漿中の IL-17A 及び IL-22 濃度は、それぞれ [redacted] 及び社内で開発したメソスケールアッセイを使用して測定した。その結果、IL-17A 濃度と IL-22 濃度のいずれでも、ミリキズマブ投与後 Week 4 及び 12 の両時点で、統計学的に有意なベースラインからの減少が観察された（図 2.7.2.3-5）。ミリキズマブ投与による血漿中 IL-17A 及び IL-22 濃度の低下は、中等症から重症の活動性 UC 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。

第 1 相試験 AMAA 試験では、乾癬患者へミリキズマブ 5、20、60、120、200、350、又は 600 mg を静脈内投与、並びに健康被験者へミリキズマブ 120 mg を皮下投与し、血漿中の IL-23

濃度を測定した。AMAA 試験では、どの用量群でも IL-23 濃度の明らかな変化は観察されなかった。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を示唆する結果であった。



Abbreviations: adj = adjusted; BL = baseline; IL = interleukin; IV = intravenous; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; UC = ulcerative colitis.
Note: * 50 mg mirikizumab p=0.002; 200 mg mirikizumab p=0.015; 600 mg mirikizumab p=0.004; **** All miri groups p<0.001; † 50 mg mirikizumab p=0.178; 200 mg mirikizumab p=0.005; 600 mg mirikizumab p=0.020; †† 50 mg mirikizumab p=0.003; 200 mg mirikizumab p<0.001; 600 mg mirikizumab p<0.001.
Horizontal dashed line indicates IL-17A and IL-22 concentrations in healthy subjects.
LSmeans +/- standard error estimated from the MMRM (left panel) with PD effect +/- standard error estimated from the MMRM (right panel).

図 2.7.2.3-5　UC 患者に寛解導入療法としてミリキズマブ 50、200、及び 600 mg を Q4W で静脈内投与した時の IL-17A 及び IL-22 濃度の変化（AMAC 試験）

2.7.2.3.2.2 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の結果

AMAN 試験の CRP の結果

第 3 相試験の UC 被験者のベースラインの CRP の平均値及び中央値は、それぞれ 9.4 mg/L 及び 4.1 mg/L であった。

AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブを投与したとき、Week 12 時点で CRP の LS 平均値のベースラインからの明らかな低下（-4.6 mg/L）が認められ、プラセボ（-0.9 mg/L）と比較して統計学的に有意な低下であった（LS 平均差 -3.7、p<0.001）（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.5.26.）。また、CRP の中央値はベースライン（4.04 mg/L）から Week 12（1.70 mg/L）まで明らかに減少し、その減少幅はプラセボよりも大きかった（表 2.7.2.3-6）。

表 2.7.2.3-6 CRP 絶対値の結果（mBOCF を使用した ANCOVA 解析）（mITT 集団）（AMAN 試験、寛解導入期）

	Placebo IV Q4W (n = 294)	**Miri 300 mg IV Q4W (n = 868)**
Baseline		
N	279	837
LS mean (SE), mg/L	9.44 (0.91)	9.25 (0.53)
Median, mg/L	4.25	4.04
Week 12		
N	279	837
LS mean (SE), mg/L	8.42 (0.57)	4.68 (0.35)
Median, mg/L	3.13	1.70

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CRP = C-reactive protein; IV = intravenous; LS = least squares; mBOCF = modified baseline observation carried forward; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent to treat; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of patients in the mITT population; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.

AMAN 試験のベースラインで CRP 値が 6 mg/L より大きい UC 被験者を対象とした事後解析では、Week 12 時点の CRP 値が 6 mg/L 以下になった割合は、ミリキズマブを投与したときは 59.3%であったのに対し、プラセボでは 34.7%であった（一般的なリスク差 24.8%、p<0.001）（表 2.7.2.5-3）。

AMBG 試験の CRP の結果

第 3 相試験 AMAN 試験の Week 12 時点のミリキズマブ導入レスポンダーでは、AMAN 試験のベースラインの CRP の平均値及び中央値は、それぞれ 8.4 mg/L 及び 3.6 mg/L であった。

AMAN 試験の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無作為割り付けされた被験者では、AMBG 試験でプラセボ群に無作為割り付けされた被験者より、AMBG 試験 Week 40 時点の CRP の LS 平均値が大きく低下した（それぞれ-4.7 mg/L 及び -1.4 mg/L）（LS 平均差 -3.3、p<0.001）（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.80.）。

AMAN 試験の Week 12 時点のミリキズマブ導入レスポンダーの、AMAN 試験ベースライン時点及び AMBG 試験 Week 40 時点の CRP 絶対値を表 2.7.2.3-7 に示した。この結果から、AMBG 試

験の Week 40 時点（ミリキズマブの治療開始から Week 52 時点）では、ミリキズマブの寛解導入投与及び寛解維持投与によって、CRP の LS 平均値に臨床的に意味のある違いをもたらすことが示された。

表 2.7.2.3-7 CRP 絶対値の結果（mBOCF を使用した ANCOVA 解析）（mITT 集団）（ミリキズマブ導入レスポンダーを対象とした寛解維持期）（AMBG 試験）

	Placebo SC Q4W (N = 179)	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 365)**
Week 0 of Study AMAN (Baseline)		
N	178	359
LS Mean (SE), mg/L	7.28 (1.01)	8.88 (0.78)
Median, mg/L	3.04	3.79
Week 40 of Study AMBG		
N	178	359
LS Mean (SE), mg/L	6.95 (0.73)	3.63 (0.55)
Median, mg/L	1.64	1.35

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CRP = C-reactive protein; LS = least squares; mBOCF = modified baseline observation carried forward; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent to treat; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of patients in the mITT population; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SE = standard error.

AMAN 試験のベースラインで CRP 値が 6 mg/L より大きい被験者を対象とした事後解析では、AMBG 試験の Week 40 時点の CRP 値が 6 mg/L 以下になった割合は、ミリキズマブを投与したときは 61.2%であったのに対し、プラセボでは 32.8%であった（一般的なリスク差 = 27.2%、p=0.001）（表 2.7.2.5-4）。

AMAN 試験の便中カルプロテクチンの結果

第 3 相試験の被験者のベースラインの便中カルプロテクチンの平均値及び中央値は、それぞれ 3092 mg/kg 及び 1524 mg/kg であった。

ミリキズマブ及びプラセボを投与したときの Week 12 時点の便中カルプロテクチンの LS 平均値の絶対値（mBOCF）（SE）はそれぞれ 1222（129.9）mg/kg 及び 2386（206.9）mg/kg であり、中央値はそれぞれ 398 mg/kg 及び 1040 mg/kg であった（表 2.7.2.3-8）。また、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブを投与したとき、Week 12 時点で便中カルプロテクチンの LS 平均値（MMRM）のベースラインからの明らかな低下（-1875 mg/kg）が認められ、プラセボ（-940 mg/kg）と比較して統計学的に有意な低下であった（LS 平均差 -936、p<0.001）（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.5.27）。

表 2.7.2.3-8 便中カルプロテクチン絶対値の結果（mBOCF を使用した ANCOVA 解析）（mITT 集団）（AMAN 試験の寛解導入期）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W (N = 294)	Mirikizumab 300 mg IV Q4W (N = 868)
Baseline		
n	243	722
LS mean (SE), mg/kg	2970 (303.5)	3121 (176.1)
Median, mg/kg	1465	1556
Week 12		
n	243	722
LS mean (SE), mg/kg	2386 (206.9)	1222 (129.9)
Median, mg/kg	1040	398

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; IV = intravenous; LS = least squares; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mITT = modified intent to treat; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline values at the specified time point; N = number of patients in the mITT population; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.

250 mg/kg を超える便中カルプロテクチンは、UC の内視鏡で観察される粘膜炎症の発現と相関していると報告されている（D'Haens et al. 2012; Lin et al. 2014）。AMAN 試験のベースラインで便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg より大きい被験者を対象とした事後解析では、Week 12 時点の便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下になった割合は、ミリキズマブを投与したときは 34.3%であったのに対し、プラセボでは 20.1%であった（一般的なリスク差 14.6%、p<0.001）（表 2.7.2.5-5）。

AMBG 試験の便中カルプロテクチンの結果

第 3 相試験 AMAN 試験の Week 12 時点のミリキズマブ導入レスポンダーでは、AMAN 試験のベースラインの便中カルプロテクチンの平均値及び中央値は、それぞれ 3071 mg/kg 及び 1565 mg/kg であった。

AMAN 試験の Week 12 時点のミリキズマブ導入レスポンダーでは、ミリキズマブ及びプラセボを投与したときの AMBG 試験 Week 40 時点の便中カルプロテクチンの LS 平均値の絶対値（SE）は、それぞれ 1023 (172.4) mg/kg 及び 1863 (221.4) mg/kg であった。また、中央値はそれぞれ 155 mg/kg 及び 496 mg/kg であった（表 2.7.2.3-9）。

AMAN 試験の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無作為割り付けされた被験者では、AMBG 試験でプラセボ群に無作為割り付けされた被験者より、AMBG 試験 Week 40 時点の便中カルプロテクチンの LS 平均値が大きく低下した（それぞれ -1995 mg/kg 及び-1156 mg/kg）（LS 平均差-840、p<0.001）（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.81.）。

表 2.7.2.3-9 便中カルプロテクチン絶対値の結果
（ミリキズマブ導入レスポンダーを対象とした継続投与期）
（mBOCF を使用した ANCOVA 解析）（mITT 集団）（AMBG 試験の寛解導入期）

	Placebo SC Q4W (N = 179)	Mirikizumab 200 mg SC Q4W (N = 365)
Week 0 of Study AMAN (Baseline)		
n	156	302
LS Mean (SE), mg/kg	3279 (367.0)	2884 (263.8)
Median, mg/kg	1750	1472
Week 40 of Study AMBG		
n	156	302
LS Mean (SE), mg/kg	1863 (221.4)	1023 (172.4)
Median, mg/kg	496	155

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LS = least squares; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mITT = modified intent to treat; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of patients in the mITT population; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SE = standard error.

AMAN 試験のベースラインで便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg より大きい被験者を対象とした事後解析では、AMBG 試験の Week 40 時点の便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下になった割合は、ミリキズマブ群では 50.7%であったのに対し、プラセボ群では 19.3%であった（一般的なリスク差 29.1%、p=0.001）（表 2.7.2.5-6）。

2.7.2.3.3 曝露量-反応関係

2.7.2.3.3.1 有効性の曝露量-反応関係

臨床的評価項目は、MMS（医師による全般的評価の項目を除く、最高で合計 9 ポイントの Mayo スコア）を用いて定義した。AMAC 試験の主な有効性評価項目とその定義を以下に示す。

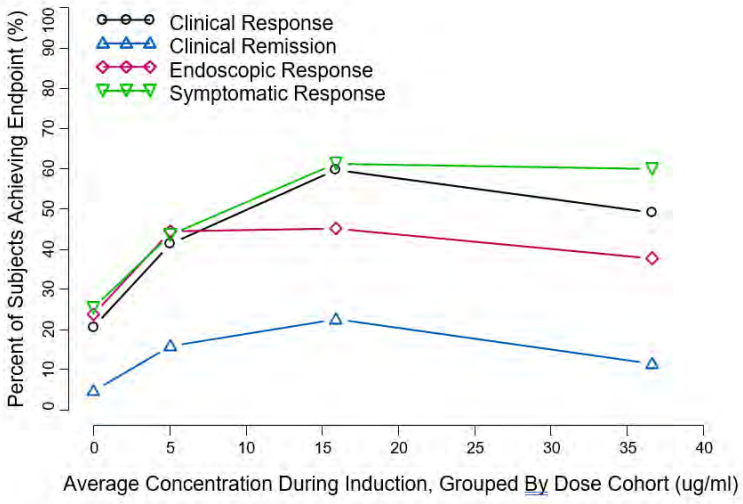
臨床的寛解	Mayo スコアに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 • SF サブスコア = 0、又は SF サブスコア = 1 かつベースラインからの 1 ポイント以上の低下 • RB サブスコア = 0 • 内視鏡所見サブスコア = 0 又は 1（脆弱性を除く）
臨床的改善	Mayo スコアに基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 • MMS のベースラインからの 2 ポイント以上かつ 35%以上の低下 • RB サブスコアのベースラインからの 1 ポイント以上の低下、もしくは RB スコア = 0 又は 1
内視鏡的改善	Mayo スコアに基づく評価で以下が達成されていること。 • 内視鏡所見サブスコアのベースラインからの 1 ポイント以上の低下
症候的改善	Mayo スコアに基づく評価で以下が達成されていること。 • 症候的スコア（SF サブスコア + RB サブスコア）のベースラインからの 2 ポイント以上の低下

第 3 相試験の主な有効性評価項目とその定義は第 2.7.3.1 項 表 2.7.3.1-2 を参照のこと。

2.7.2.3.3.1.1　寛解導入療法での有効性の曝露量-反応関係

第 2 相試験の寛解導入療法での有効性の曝露量-反応関係

第 2 相 AMAC 試験で得られたデータを用いて、寛解導入期にミリキズマブを静脈内投与後の用量／曝露量-反応関係を評価した。ミリキズマブ 50～600 mg を Q4W で静脈内投与したときの、寛解導入期の Week 12 時点での有効性の指標（臨床的改善、臨床的寛解、内視鏡的改善、及び症候的改善）を評価した結果、200 mg 投与コホートまでは曝露量の増加に伴い有効性が増大したが、600 mg では 200 mg 投与時の有効性を上回らないことが示唆された（図 2.7.2.3-6）。



Abbreviation: PK = pharmacokinetics.
Note: Concentration points are at the median of the PK model-estimated average concentration in the placebo, 50-, 200-, and 600-mg cohorts from left to right.

図 2.7.2.3-6　ミリキズマブ用量ごとの Week 12 の評価項目の達成率（AMAC 試験）

図 2.7.2.3-6 に示すとおり、AMAC 試験の Week 12 時点の治療に対する反応は、600 mg コホートでは、200 mg コホートを大きく上回らなかった。UC を対象とした試験では、最高用量より低い用量で最大の有効性が認められることは、まれではない（Rutgeerts et al. 2005; Parikh et al. 2012; Vermeire et al. 2014; Vermeire et al. 2017）。これには生物学的製剤の作用機序、有効性評価項目、及びベースラインの被験者背景因子のコホート間での不均衡等、複数の因子が関与していると考えられる。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すると仮定した場合にも、300 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。

第 2 相試験の寛解導入療法での有効性の曝露量-反応関係モデル

ミリキズマブ曝露量と臨床的改善又は臨床的寛解の関連性を、AMAC 試験のデータを用いて最大効果（E_{max}）モデルで評価した。臨床的改善モデルでは、EC_{50} 推定値の標準誤差は 74%と、十分な精度で推定できなかった。臨床的寛解モデルでは、ミリキズマブ曝露量は統計学的に有意な有効性の予測変数ではなかった（$p>0.05$）。以上の結果より、AMAC 試験で評価した用量又は

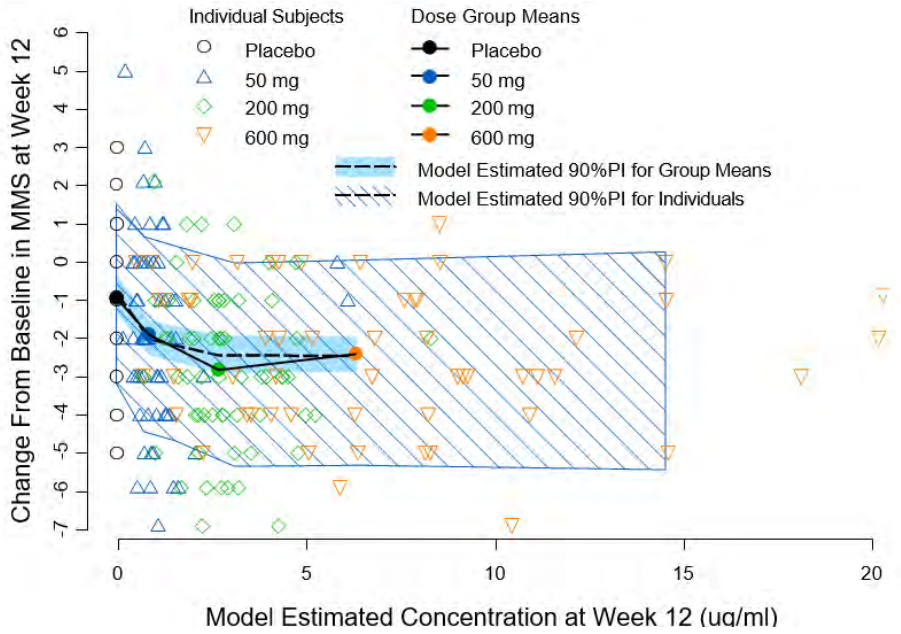
曝露量範囲においては、ミリキズマブの曝露量によるこれらの評価項目の有効性への影響は明らかではなかった。

次に、MMS を用いて、曝露量と有効性の関連性を探索的に評価した。連続変数である MMS を直接評価することは、2 値で示される臨床的改善及び臨床的寛解より多くのレベルで評価できるため、より検出力高く曝露量-反応関係を捉えられる可能性がある。

MMS の曝露量-反応関係を、E_{max} モデルを用いて AMAC 試験の Week 12 時点の MMS のベースラインからの変化量で評価した。AMAC 試験の全被験者について、Week 12 時点の MMS のベースラインからの変化量の実測値とモデル推定値はおおむね一致した（図 2.7.2.3-7）。本モデルにより、Week 12 のミリキズマブ濃度は MMS の変化量の統計学的に有意な予測変数であることが示された（p=0.005）。本モデルでは、共変量として以下の要因も評価した。

- ベースラインのアルブミン
- ベースラインの CRP
- ベースラインの便中カルプロテクチン
- 生物学的製剤使用歴
- 潰瘍性大腸炎の病態の重症度
- ベースラインの MMS
- ベースラインの SF サブスコア
- ベースラインの RB サブスコア
- ベースラインの内視鏡所見サブスコア
- 喫煙歴
- 体重
- 曝露量に応じた用量調整の有無

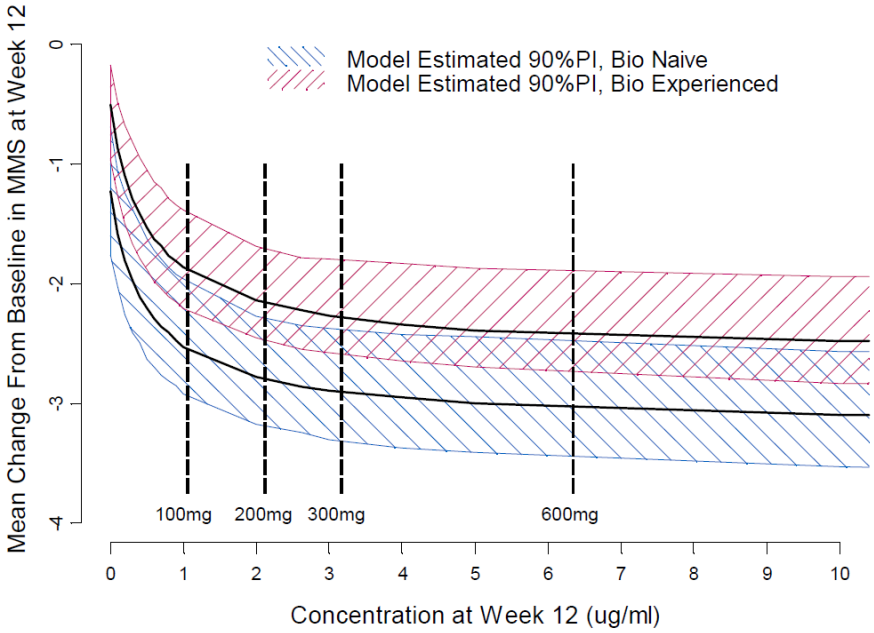
解析の結果、生物学的製剤の使用歴及びベースラインの RB サブスコアは、それぞれプラセボ効果の推定値及びミリキズマブの有効性に統計学的に有意な影響を与えることが確認された。これらの共変量は、作用の強さを示すパラメータではなくプラセボ又はミリキズマブの有効性を示すパラメータに影響を与えたことから、第 3 相試験の用量選択への影響はないと考えた。



Abbreviations: MMS = modified Mayo score; PI = projection interval.

図 2.7.2.3-7　Week 12 の MMS のベースラインからの変化量の実測値及びモデル推定値とミリキズマブ濃度の実測値との関係（AMAC 試験）

同モデルを用いて、Week 12 の各ミリキズマブ濃度での MMS のベースラインからの変化量を、生物学的製剤の使用歴がない被験者とある被験者でシミュレーションした（図 2.7.2.3-8）。シミュレーションされた曝露量-反応関係の曲線は、生物学的製剤の使用歴がない被験者とある被験者で同様であり、プラセボ効果の違いのみが認められたことから、至適用量は両被験者集団で同程度であることが示唆された。図に示すとおり、300 mg 未満の用量では最大有効性に達しない可能性がある一方、300 mg を Q4W で静脈内投与するとき、ミリキズマブの最大有効性の 87%に至るものと推定され、300 mg を超える用量ではそれ以上 MMS が大きく改善するとは示唆されなかった。

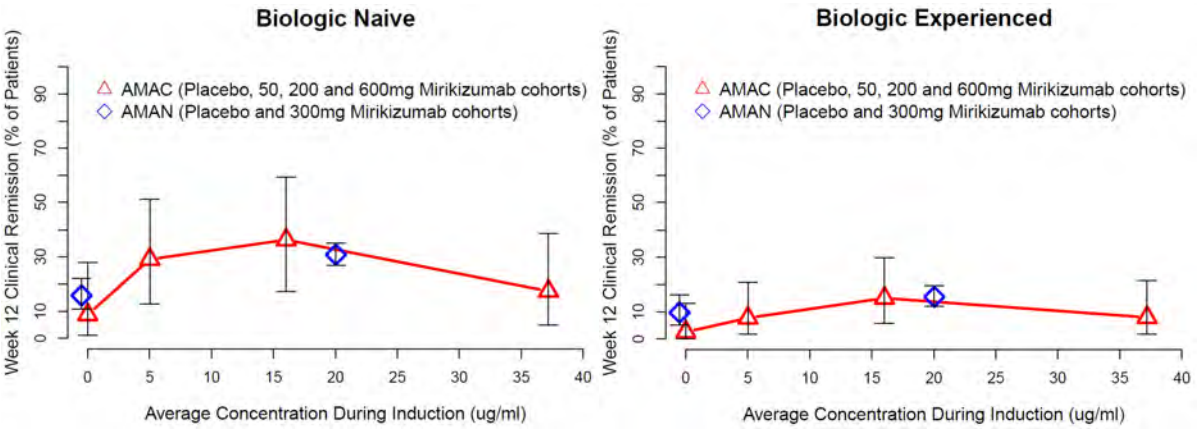


Abbreviations: Bio Experienced = biologic-experienced; Bio Naive = biologic-naive; IV = intravenous; MMS = modified Mayo score; N = number of trials; PI = projection interval; Q4W = every 4 weeks.
Note: Projection intervals are based on simulation of 500 replicated trials with an N = 500 each for biologic-naive and -experienced patients. Vertical dashed lines represent the median expected Week 12 concentrations for fixed IV doses administered Q4W.

図 2.7.2.3-8　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 相試験の有効性の曝露量-反応関係

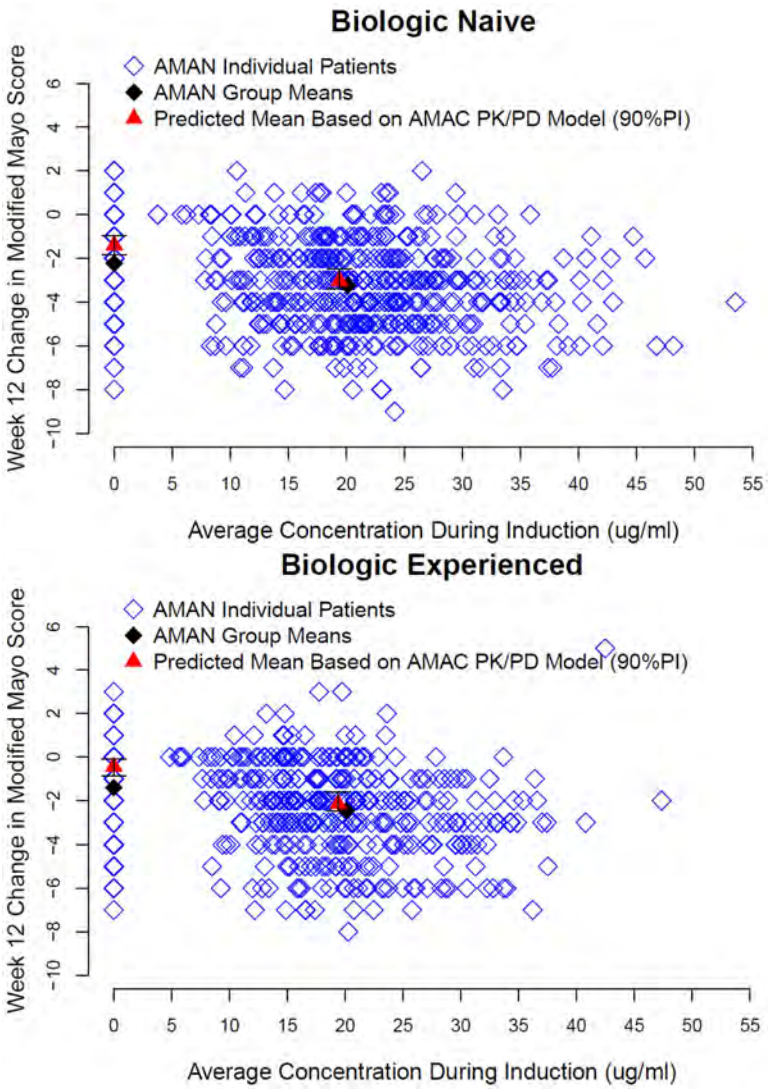
第 3 相寛解導入試験である AMAN 試験で、主要評価項目である 300 mg 静脈内投与時の Week 12 の臨床的寛解の結果は、生物学的製剤の使用歴がない被験者とある被験者のいずれでも、第 2 相 AMAC 試験で認められた曝露量と有効性の関係に基づく予測と矛盾しなかった（図 2.7.2.3-9）。Week 12 時点の臨床的改善と内視鏡的改善でも、同様の傾向が認められた。



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, 50, 200, and 600 mg mirikizumab. The points for both Studies 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 Study AMAC in the 50- and 200-mg cohorts were 100 and 250 mg, respectively. Error bars represent 95% confidence intervals.

図 2.7.2.3-9　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）

AMAN 試験の寛解導入期中のミリキズマブ平均濃度と寛解導入治療 Week 12 時点での MMS の変化量を図 2.7.2.3-10 に示した。AMAN 試験のミリキズマブ 300 mg コホートで観察された MMS の変化量の平均値は、AMAC 試験のデータに基づいて開発された PK/PD モデルから算出した、同用量での MMS の平均変化量及び曝露量の推定値と一致していた。



Abbreviations: AMAC = I6T-MC-AMAC; AMAN = I6T-MC-AMAN; PI = prediction interval; PK/PD=pharmacokinetics/pharmacodynamics.

図 2.7.2.3-10　寛解導入期中のミリキズマブ平均濃度と寛解導入治療 Week 12 時点の MMS 変化量
（上段：生物学的製剤の使用歴なし、下段：生物学的製剤の使用歴あり）
（AMAN 試験の結果と AMAC 試験 PK/PD モデルの推定値）

ミリキズマブ曝露量と有効性の関係性のモデルに基づく分析を、AMAN 試験単独のデータを用いて実施した。AMAC 試験と同様にすべての曝露量-反応関係のモデルで、生物学的製剤の使用歴があることがプラセボ効果のパラメータに悪い影響を与えることが示唆された。ベースラインの病態の重症度（ベースラインの内視鏡所見、ベースラインの RB サブスコア、及びベースラインの SF サブスコア）もプラセボ効果のパラメータに悪い影響を及ぼした。いずれの解析モデルでも、ミリキズマブの有効性を表すパラメータに影響を与える共変量は認められなかった。これらのモデルに基づく分析で、ミリキズマブ曝露量と寛解導入治療 Week 12 時点の有効性評価項目との間に統計学的に有意な正の関係が認められた。一方で、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付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。

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。

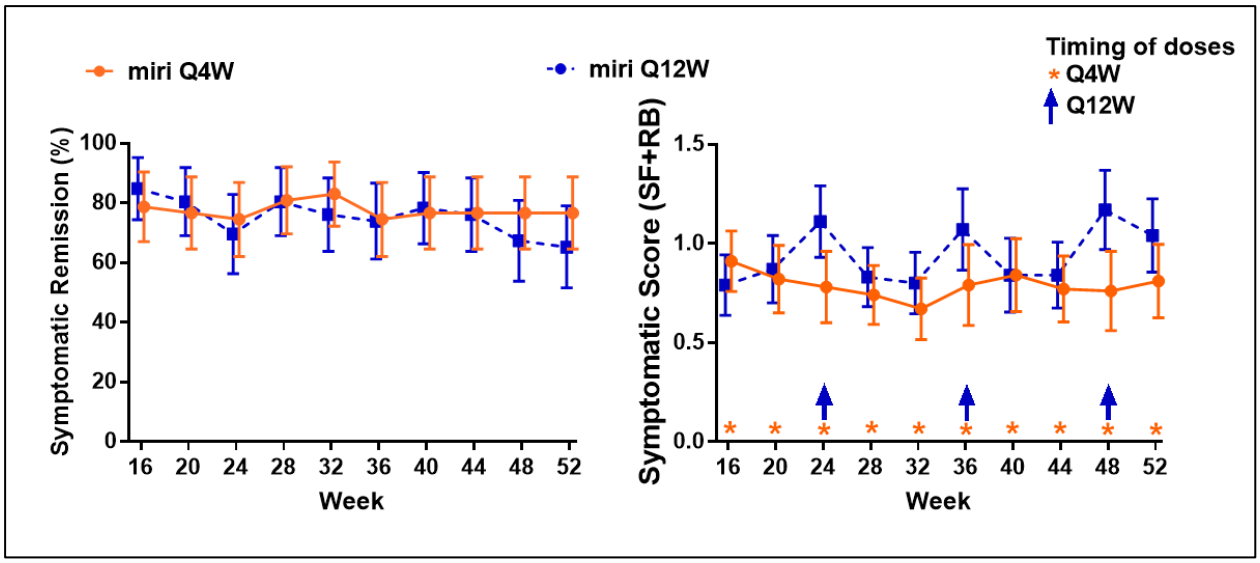
- AMAC 試験でミリキズマブ 50～600 mg を Q4W で静脈内投与した用量範囲内では、有効性評価項目の曝露量-反応関係が特徴付けられ、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ 300 mg を静脈内投与するという用量選択がサポートされた。
- AMAN 試験では、300 mg を Q4W で静脈内投与する寛解導入療法が、UC 患者に頑健な有効性をもたらす用量であることを確認した。

2.7.2.3.3.1.2 寛解維持療法での有効性の曝露量-反応関係

第 2 相試験の寛解維持療法での有効性の曝露量-反応関係

AMAC 試験の寛解維持期では、ミリキズマブ 200 mg の Q4W の皮下投与、又は 200 mg の Q12W の皮下投与の、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、投与期間を通じてピーク濃度とトラフ濃度の差が大きい濃度推移となった。Q12W 投与では、ミリキズマブ濃度の大きな変動が投与間隔毎に繰り返し起こり、その度に症候的寛解を達成する割合にも影響を与えていた。つまり、各 Q12W の投与前に症状スコアが悪化し、投与後に症状スコアが改善するという、のこぎりの歯のようなパターンを示していた（図 2.7.2.3-11）。

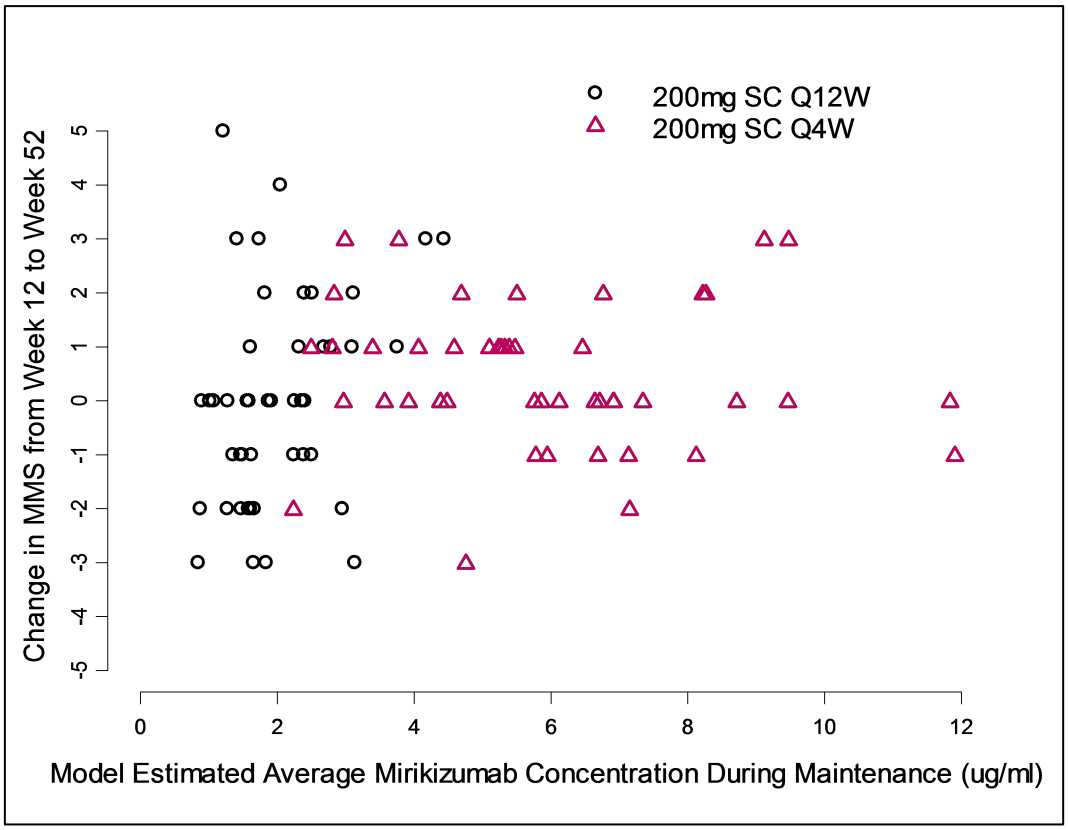
Q12W 投与は、2 値で示される有効性評価項目では 52 週時点で中程度の有効性を示したが、Q12W 投与による大きな幅のミリキズマブ濃度推移に伴い一貫した有効性が維持できなかった。一方、Q4W 投与で観察されたトラフ濃度は、寛解導入期で有効性が最も高かった 200 mg 静脈内投与群で観察された Week 12 のトラフ濃度と同程度であった。



Abbreviations: miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks. RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

図 2.7.2.3-11　症候的寛解及び症候的スコア（SF サブスコア+RB サブスコア）の推移（ITT 集団）（寛解維持期、AMAC 試験）

AMAC 試験の個々の被験者の、寛解維持期中のミリキズマブ平均濃度と Week 12 から 52 まで（寛解維持期の開始時から終了時まで）の MMS の変化量の関係を図 2.7.2.3-12 に示した。図には AMAC 試験の寛解導入期に臨床的改善を達成し、その後の寛解維持期で Q12W 又は Q4W の皮下投与へ無作為に割り当てられた被験者のデータを示す。MMS の変化量の値が小さいほど高い有効性を意味する。この結果からは、明らかな曝露量-反応関係は認められなかった。

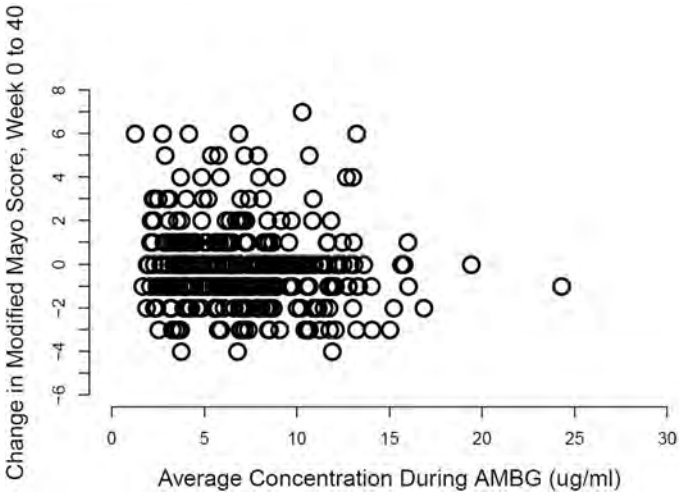


Abbreviations: MMS = modified Mayo score; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous.

図 2.7.2.3-12　ミリキズマブ平均濃度のモデル推定値と
MMS の Week 12 から Week 52 までの変化量との関係（AMAC 試験）

第 3 相試験の寛解維持療法での有効性の曝露量-反応関係

ミリキズマブ 200 mg Q4W の皮下投与群に無作為割り付けされた個々の被験者の、寛解維持期中のミリキズマブ平均濃度と AMBG 試験のベースラインから Week 40 まで（寛解維持期の開始時から終了時まで）の MMS の変化量との関係を図 2.7.2.3-13 に示した。AMAC 試験と同様に、明らかな曝露量-反応関係は認められなかった。Week 40 時点の臨床的寛解と内視鏡的改善のモデルに基づく解析でも、有意な曝露量-反応関係は認められなかった。いずれの有効性モデルでも、ミリキズマブの効果を表すパラメータに影響を与える共変量は認められなかった。



Abbreviations: SC = subcutaneous.

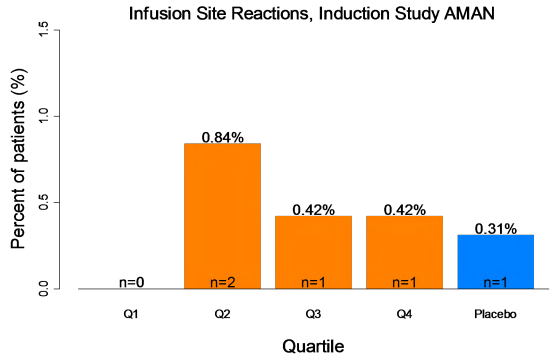
図 2.7.2.3-13　ミリキズマブ平均濃度と MMS のベースラインから Week 40 までの変化量との関係（ミリキズマブ 200 mg Q4W SC）（AMBG 試験）

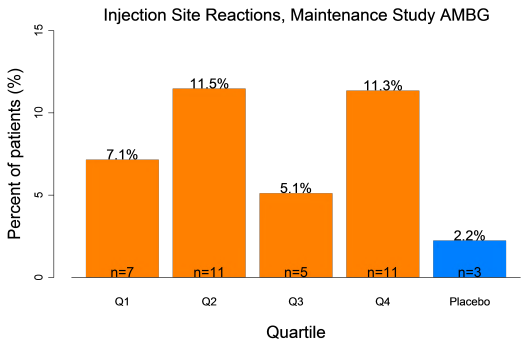
全体として、寛解維持期の曝露量-反応関係の解析では、寛解維持療法としてミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与したときに、被験者間の曝露量の違いに有効性が鋭敏に反応しないこと、並びにこの用法及び用量で UC 被験者に対し確かな有効性が得られることが示された。

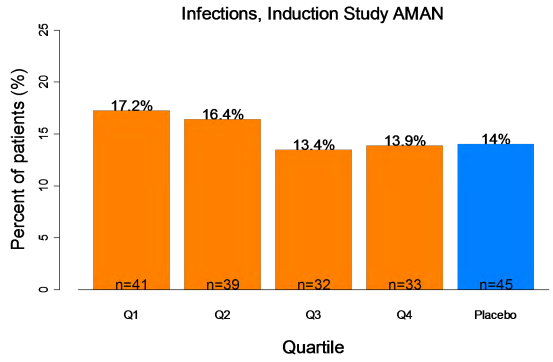
2.7.2.3.3.2　安全性の曝露量-反応関係

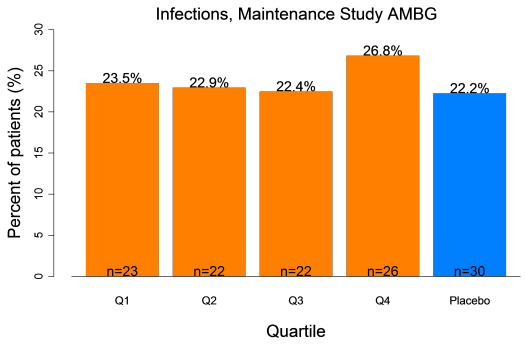
AMAN 試験及び AMBG 試験の各被験者の平均ミリキズマブ濃度をモデル推定した。推定平均ミリキズマブ濃度の四分位数によって被験者を層別化した。曝露量の層ごとに、注目すべき有害事象として、注射部位反応（AMBG 試験）又は注入部位反応（AMAN 試験）、感染症、日和見感染、重篤な感染症、並びに治験薬の投与日に発現した過敏症反応及び投与翌日以降に発現した過敏症反応を合わせた過敏症反応を発現した被験者数を要約した（図 2.7.2.3-14）。

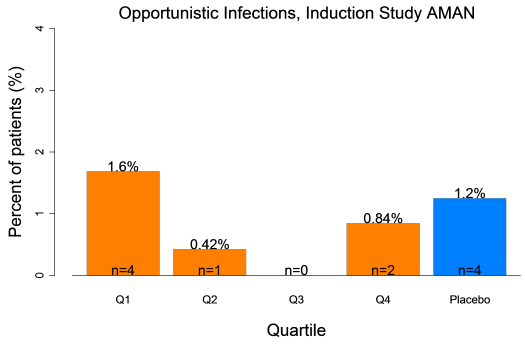
その結果、寛解導入試験である AMAN 試験及び寛解維持試験である AMBG 試験のいずれでも、ミリキズマブ濃度と注目すべき有害事象との間に明らかな関係は認められなかった。

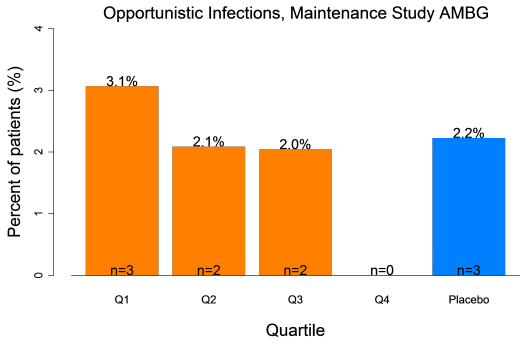

Infusion Site Reactions, Induction Study AMAN
Percent of patients (%)
0.0
0.5
1.0
1.5
0.84%
0.42%
0.42%
0.31%
n=0
n=2
n=1
n=1
n=1
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile

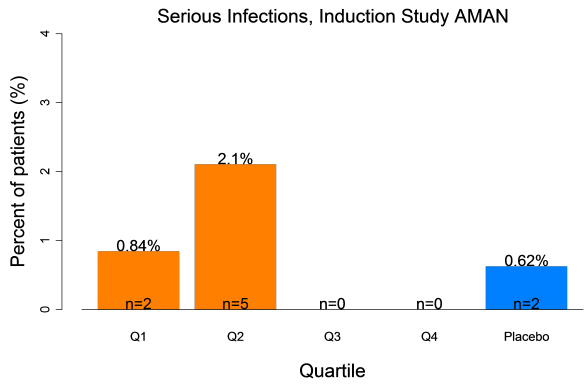

Injection Site Reactions, Maintenance Study AMBG
Percent of patients (%)
0
5
10
15
7.1%
11.5%
5.1%
11.3%
2.2%
n=7
n=11
n=5
n=11
n=3
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile

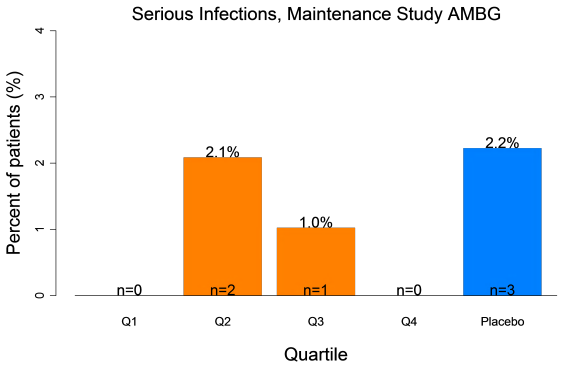

Infections, Induction Study AMAN
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
17.2%
16.4%
13.4%
13.9%
14%
n=41
n=39
n=32
n=33
n=45
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile

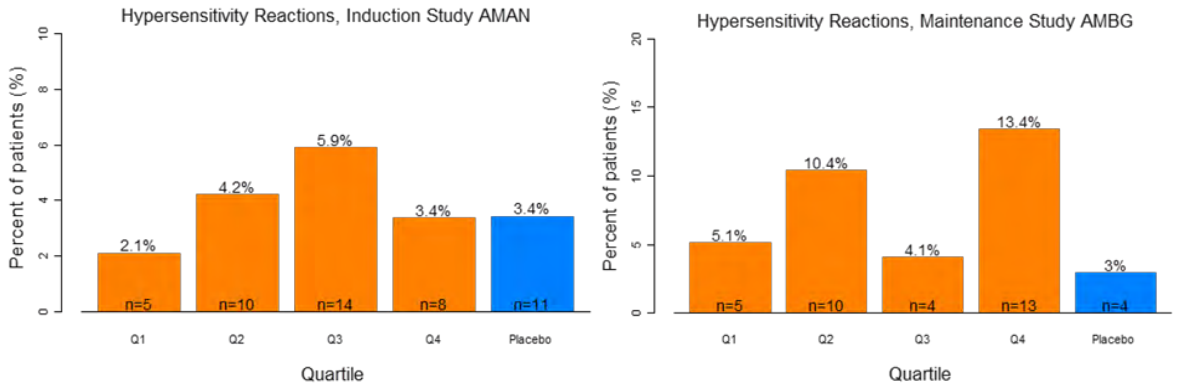

Infections, Maintenance Study AMBG
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
30
23.5%
22.9%
22.4%
26.8%
22.2%
n=23
n=22
n=22
n=26
n=30
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Opportunistic Infections, Induction Study AMAN
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
1.6%
0.42%
0.84%
1.2%
n=4
n=1
n=0
n=2
n=4
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Opportunistic Infections, Maintenance Study AMBG
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
3.1%
2.1%
2.0%
2.2%
n=3
n=2
n=2
n=0
n=3
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Serious Infections, Induction Study AMAN
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
0.84%
2.1%
0.62%
n=2
n=5
n=0
n=0
n=2
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Serious Infections, Maintenance Study AMBG
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
2.1%
1.0%
2.2%
n=0
n=2
n=1
n=0
n=3
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile



Abbreviations: n = number of patients who experienced the adverse event; Q = quartile.
Study AMAN average concentration quartiles: Q1: <15.2 µg/mL. Q2: 15.2 to 19.7 µg/mL. Q3: 19.7 to 24.9 µg/mL. Q4: ≥24.9 µg/mL
Study AMBG average concentration quartiles: Q1: <4.50 µg/mL. Q2: 4.50 to 6.80 µg/mL. Q3: 6.80 to 9.13 µg/mL. Q4: ≥9.13 µg/mL.
Note: Placebo group in AMBG plots (right panel) represent patients who were AMAN placebo responder and received placebo in AMBG. Opportunistic infection plots include opportunistic infections defined by narrow search terms and potential opportunistic infections defined by broad search terms. Hypersensitivity reaction plots include immediate events defined by both broad and narrow search terms and nonimmediate events defined by narrow search terms.

図 2.7.2.3-14　AMAN 試験で寛解導入投与期間中（Week 12 まで）（左図）及び AMBG 試験で寛解維持投与期間中（Week 40 まで）（右図）のミリキズマブ平均濃度の四分位数で層別化した有害事象（曝露量-反応関係の解析）

2.7.2.3.4　推奨用量

臨床薬理プログラムの目的は、ベネフィット・リスクプロファイルが最適となるミリキズマブの用法及び用量の設定を裏付けるデータを得ることであった。これは PK 及び曝露量-反応関係の解析に基づいて行われた。ミリキズマブの申請用法及び用量の裏付けとなる、PK 及び曝露量-反応関係のデータを以下の項で示す。

なお、有効性及び安全性の観点からの申請用量の検討は、それぞれ第 2.7.3.4.3 項（日本人の推奨用法・用量）及び第 2.7.4 項（臨床的安全性）の各項に記載した。

2.7.2.3.4.1　第 2 相 AMAC 試験の用量設定

第 2 相 AMAC 試験の用量は、以下のデータに基づいて設定した。

- 単回投与試験（AMAA 試験）の PK、PD、安全性、及び有効性データ
- AMAD 試験の安全性データ
- 他の IL-23 抗体の用量及び曝露量に関する文献からの情報
- 非臨床安全性データ

なお、AMAC 試験の試験デザインの詳細は、第 5.3.5.1.1 項 AMAC 試験 CSR 及び第 2.7.6.7 項に示した。

AMAC 試験の寛解導入期の用量設定

AMAA 試験で得られた PK データを用いたシミュレーションに基づき、ミリキズマブ 50、200、及び 600 mg を Q4W の静脈内投与をしたときのトラフ濃度は約 0.7～8 µg/mL と推定され、投与間隔での最高濃度と最低濃度の変動も許容できる程度であった。このトラフ濃度の範囲は、IL-12/IL-23 抗体であるウステキヌマブでクローン病を適応症として評価し有効性が認められた濃度と同程度であった（Sandborn et al. 2012）。先行した単回投与試験である AMAA 試験では、AMAC 試験と同じ用量及び血中濃度の範囲で安全性が確認され、乾癬を有する被験者での PASI スコアの改善が認められていた。

AMAC 試験での曝露量に応じた用量調整

AMAC 試験では、寛解導入期でミリキズマブ 50 又は 200 mg コホートの被験者の Week 4 及び 8 時点の血清中ミリキズマブ濃度が、それぞれ事前に規定した閾値に達していない場合、その後の寛解導入期中のミリキズマブ投与量を増量した。事前に規定したミリキズマブ濃度の閾値（ミリキズマブ 50 及び 200 mg でそれぞれ 0.5 及び 2.0 µg/mL）は、各コホートで被験者の約 40%が増量されるよう設定した。増量する場合でも寛解導入期中の最高用量は 600 mg とした。薬物濃度に基づいた減量は行わず、一旦増量を行った後は、寛解導入期の間の減量を行わないものとした。

AMAC 試験の寛解維持期の用量設定

AMAC 試験の寛解維持期（Week 12～104）で使用した用法及び用量は 200 mg Q4W 及び Q12W の皮下投与であった。

上記の用法及び用量は、抗 TNF 抗体を投与した炎症性腸疾患患者のデータに基づいて設定された。このデータでは、炎症性腸疾患患者で症状改善の維持に必要な用量は、導入時の用量より低いことが示されていた（Rutgeerts et al. 2004）。

そのため、UC 患者で、定常状態の平均濃度 6.7 µg/mL、トラフ濃度 2.1 µg/mL が得られる維持用量として、200 mg を Q4W で皮下投与する群を設定した。また、200 mg を Q12W で皮下投与すると、定常状態の平均濃度は 2.2 µg/mL、トラフ濃度は 0.03 µg/mL が得られると予測された。つまり、この寛解維持期の用量設定では、寛解導入期と同等もしくはそれよりも低いミリキズマブの曝露量になると想定された。

AMAC 試験の継続投与期の用量設定

継続投与期の寛解導入期には、最初の 12 週間の寛解導入期間で臨床的改善を達成しなかった被験者（最初の寛解導入期間で 600 mg のコホートに無作為割り付けされた被験者を含む）へ、1000 mg の高用量で静脈内投与した。最高投与量として 2400 mg の静脈内投与を行った AMAD 試験の安全性データは、AMAC 試験の 1000 mg という投与量をサポートする結果であった。

2.7.2.3.4.2 第 3 相 AMAN 試験（寛解導入試験）の用量設定

第 3 相 AMAN 試験の寛解導入用量は以下のデータに基づいて設定した。

- 第 2 相 AMAC 試験の PK、安全性、及び有効性の中間解析データ
- ミリキズマブの他の臨床試験の安全性データ

- 非臨床安全性データ

なお、AMAN 試験の試験デザインの詳細は、AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）及び第 2.7.6.8 項に示した。

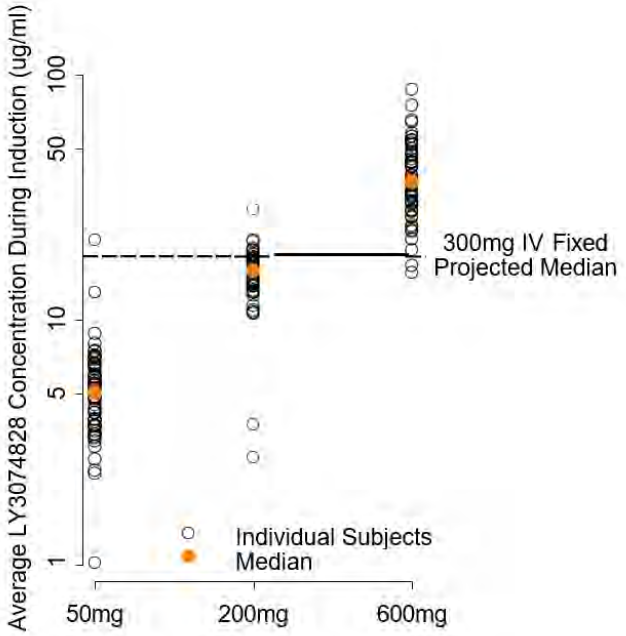
有効性の曝露量-反応関係による検討

第 2 相 AMAC 試験の Week 12 時点で、ミリキズマブを 50 mg 又は 200 mg を Q4W で静脈内投与したコホートで、プラセボと比較して臨床的に意味のある有効性が認められた。AMAC 試験では、曝露量に応じた用量調整を行ったため、被験者全体での寛解導入用量の平均値は、50 mg コホートで 100 mg、200 mg コホートで 250 mg であった。ミリキズマブの曝露量は投与用量に比例して増加したが、600 mg コホートの Week 12 時点の有効性は 200 mg コホートの結果を上回らなかった。

個々の被験者のミリキズマブ曝露量の実測値と Week 12 時点の臨床的寛解及び臨床的改善の関係の評価、並びにこれらの関連性のモデル解析の結果、AMAC 試験で評価した曝露量の範囲では、被験者が臨床的エンドポイントを達成する確率は曝露量に強く依存しないことが示唆された。

しかし、ミリキズマブの曝露量と Week 12 時点の MMS の低下との関係についてのモデル解析の結果、ミリキズマブ 300 mg 未満の用量では有効性がプラトーに達せず、一方で、300 mg を超える用量でも意味のある有効性の上昇をもたらさない可能性が高いことが示された（第 2.7.2.3.3.1 項、図 2.7.2.3-8）。さらに、300 mg の用量は、AMAC 試験の 200 mg コホートの個々の被験者で認められた曝露量の約 90%をカバーする血清中ミリキズマブ平均濃度の中央値が得られると予想された（図 2.7.2.3-15）。

以上のとおり、AMAC 試験の結果及び曝露量-反応関係の解析より、寛解導入試験である AMAN 試験の用法及び用量を、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与することとした。



Abbreviations: IV = intravenous; LY3074828 = mirikizumab.
Note: Dashed line represents where the median average concentration would be expected for a 300-mg fixed IV dose. The overall average doses in the 50- and 200-mg cohorts during induction were 100 and 250 mg, respectively.

図 2.7.2.3-15　AMAC 試験のミリキズマブ濃度（実測値）と AMAN 試験の PopPK 解析による 300 mg 静脈内投与時の血清中ミリキズマブ平均濃度のモデル推定値

2.7.2.3.4.3　第 3 相 AMBG 試験（寛解維持試験）の用量設定

AMBG 試験の寛解維持用量は主に以下のデータに基づいて設定した。

- 第 2 相 AMAC 試験の PK、安全性、及び有効性の中間解析データ
- ミリキズマブを用いた他の臨床試験の安全性データ
- 非臨床安全性データ

なお、AMBG 試験の試験デザインの詳細は、AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）及び第 2.7.6.9 項に示した。

有効性の曝露量-反応関係による検討

AMAC 試験の寛解維持期のデータでは、Week 52 の有効性評価項目の結果はミリキズマブ 200 mg の Q4W 又は Q12W の皮下投与で類似していた。症候的スコア（SF サブスコア+RB サブスコア）の時間推移の評価では、Q12W 投与では、各投与前にスコアが悪化するパターンが認められた（図 2.7.2.3-11）。Q12W の投与間の症状の悪化の傾向は、ミリキズマブのトラフ濃度が次の投与までの間に定量下限を下回ることに伴って生じることも示唆された。Q12W 投与ではミリキズマブ濃度変動が大きく、一部の被験者では定量下限に近いレベルまで濃度が減少したが、Q4W 投与のミリキズマブ濃度推移はより安定していた。これは、Q4W 投与の被験者でのより良く（低く）より一貫した RB サブスコアの維持に寄与したと考えられた。また、Q4W 投与では、

寛解導入期で有効性が最も高かった Week 12 の 200 mg 静脈内投与群と同程度のトラフ濃度が示された。

以上のことから、寛解維持試験である AMBG 試験の寛解維持療法の用法及び用量を、ミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与することとした。

継続導入及び効果減弱後の再導入のための用量

AMBG 試験では、継続導入及び再導入のためにミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回静脈内投与するデザインも設定された。

継続導入としては、AMAN 試験の標準的な 12 週間のミリキズマブ寛解導入療法後に臨床的改善を達成しなかった被験者（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）を対象に、AMBG 試験でさらに 12 週間ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与する継続導入期が設けられた。継続導入期の結果、ミリキズマブ導入ノンレスポンダーのうちの大部分が、12 週間の継続導入によって臨床的改善を達成することが示された（第 2.7.3.2.1.2.5.1 項）。寛解導入期及び継続導入期（最大 24 週間の寛解導入療法）からその後の寛解維持期に移行して 200 mg を Q4W で皮下投与した多くの被験者で、AMBG 試験の Week 40 まで臨床的改善の達成が維持された。最大 24 週間の寛解導入療法（標準的な寛解導入投与に加え 12 週間の継続導入投与）を受けた被験者の安全性は、AMAN 試験の標準的な寛解導入療法（12 週間）を受けた被験者での、安全性プロファイルと類似していた。

再導入としては、寛解維持期中にミリキズマブに対する LOR が認められた被験者に対し、AMBG 試験で再度ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与する再導入期が設けられた。AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダーでその後の寛解維持療法を受けた被験者のうち、5.2%の被験者が LOR を経験し、少なくとも 1 回の再導入療法を受けた（第 2.7.3.2.1.2.5.2 項）。これらの被験者の大部分が再導入後に症候的改善の達成を取り戻したことから、ミリキズマブに対する二次無効を示した患者に対するこの再導入の投与設計は適切であることが示唆された。LOR 後に再導入を受けた被験者での安全性は、AMBG 試験のミリキズマブ導入レスポンダーの安全性プロファイルと類似していた。

AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ導入レスポンダーとなり、その後の寛解維持期へ移行した被験者の、寛解導入期中のミリキズマブ平均濃度の幾何平均値（幾何 CV%）は 21.1 µg/mL（36.1%）であった。一方で、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ導入ノンレスポンダーとなり、継続導入期へ移行した被験者の、寛解導入期中のミリキズマブ平均濃度の幾何平均値（幾何 CV%）は 16.7 µg/mL（46.1%）であった。

また、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ導入レスポンダーとなり、その後の寛解維持期へ移行し、AMBG 試験期間中、臨床的改善の達成を維持した被験者の、寛解維持期中のミリキズマブ平均濃度の幾何平均値（幾何 CV%）は 6.46 µg/mL（52.0%）であった。一方で、AMAN 試験の寛解導入期でミリキズマブ導入レスポンダーとなり、その後の寛解維持期へ移行したが、途中で LOR となり再導入期へ移行した被験者の、寛解維持期の臨床的改善の達成が維持できていた期間のミリキズマブ平均濃度の幾何平均値（幾何 CV%）は 4.58 µg/mL（72.6%）であった。

以上のとおり、ミリキズマブ導入ノンレスポンダーはミリキズマブ導入レスポンダーよりも、また一度ミリキズマブ導入レスポンダーになった後に寛解維持期で LOR となった被験者は寛解

維持期で LOR とならなかった被験者よりも、それぞれミリキズマブの曝露量が低い結果となったが、第 3 相試験 PopPK 解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）で示すとおり交絡の影響により、低い曝露量と有効性の低下又は LOR との関連性が要因の示唆には直接つながらないことに留意する必要がある。

2.7.2.3.4.4 推奨用量のまとめ

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あったが、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、300 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。

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、有効性が個々の被験者の曝露量のばらつきによる明らかな影響を受け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、検討した注目すべき有害事象とミリキズマブ濃度との明らかな相関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、ミリキズマブ推奨用量として以下の用法及び用量を支持する結果が得られた。

寛解導入療法

ミリキズマブ300 mg を Week 0、4、及び8 に 30 分以上かけて静脈内投与する。

12 週間の寛解導入投与後に患者を評価し、適切な治療反応がある場合は、寛解維持投与へ移行する。寛解導入投与の Week 12 に患者が十分な治療反応を示さない場合は、Week 12、16、及び20 にミリキズマブ300 mg の静脈内投与（継続寛解導入投与）をすることを検討する。

寛解維持療法

ミリキズマブ200 mg（100 mg ずつを 2 回連続注射）を Week 12 から 4 週ごとに皮下投与する。

寛解維持投与中に LOR となった場合は、ミリキズマブ 300 mg の 4 週ごとの静脈内投与（再導入投与）をさらに 3 回実施することができる。この再導入投与で治療効果が得られた場合は、4

週間毎のミリキズマブ皮下投与に移行する。再導入投与でも治療効果が得られない場合は、ミリキズマブの使用を中止する。

2.7.2.4 免疫原性

本項では、免疫原性に関する評価の概要を示す。免疫原性の評価の詳細は、ISI（第 5.3.5.3.2 項）に示した。

2.7.2.4.1 リスク因子分析

2.7.2.4.1.1 物理化学的及び構造的因子

開発の過程で、ミリキズマブの構造的特性を解析し、また安定性試験を複数実施し、ミリキズマブの物理化学的及び構造的特性を評価した。ミリキズマブの純度及び安定性を最適化し、また、第 3 相試験の被験者及び市販後の対象患者に一貫した品質を有する製剤を提供するため、それらの試験の評価結果を基に、原薬と製剤の製造工程を設計及び最適化し、管理戦略を策定した。

本項に記載した情報のほか、ミリキズマブの免疫原性に影響を及ぼす可能性がある原薬及び製剤に関連した因子を第 3.2 項及び第 2.3 項に示した（表 2.7.2.4-1）。

表 2.7.2.4-1 物理化学的及び構造的リスク因子

免疫原性の項目	小項目	申請資料中の該当箇所
物理化学的及び構造因子	免疫学的特性	第 2.3.S.3.1 項
	発現系／翻訳後修飾	第 2.3.S.2.3 項
		第 2.3.S.3.1 項
	安定性／不純物	第 2.3.S.7 項
		第 2.3.P.8 項
		第 2.3.S.3.2 項
	剤形及び包装	第 3.2.P.2 項
		第 3.2.P.7 項
	製造工程の変更	第 3.2.S.2.6 項第 3.2.P.2 項

2.7.2.4.1.1.1 免疫学的特性

ミリキズマブは、可溶性ヒトサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23 と IL-23 受容体との相互作用を阻害する。IL-12 サイトカインファミリーに属する他のサイトカイン（IL-12、IL-27、及び IL-35b）との交差反応は認められない。IL-23 は UC で粘膜の炎症を引き起こし、炎症性サイトカインの産生源である T 細胞サブセット及び自然免疫細胞サブセットの分化、増殖、並びに生存に影響を及ぼす。ミリキズマブは炎症を抑制し、UC の病態を改善するが、病原体に対する正常な免疫反応は阻害しない。

ミリキズマブはヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、半量体の産生を抑制するためにヒンジ領域の S223P アミノ酸置換がなされており、また Fc 受容体への結合及び分子の免疫エフェクター機能を小さくするために CH2 領域の F229A 及び L230A アミノ酸置換がなされている。In vitro の結合性の評価では、ミリキズマブは Fcγ 受容体 I、IIa、及び IIIa、並びに補体成分 Clq への強い結合は示さなかった。この結果により、ミリキズマブが Fc 誘発性の生物学的作用を誘発する可能性は低いことが示された（第 3.2.S.3.1.4 項）。上述のアミノ酸置換に加え、生体内でのタンパク質分解により C 末端の Lys が切断されて生じる分子の不均一性をなくすため、この Lys をコードする塩基配列を除去した。

2.7.2.4.1.1.2 発現系／翻訳後修飾

ミリキズマブは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞株で遺伝子組み換えタンパク質として発現させる。ミリキズマブの翻訳後修飾は、詳細な物理化学的な評価により解明している（第 2.3.S.3.1 項）。ミリキズマブの翻訳後修飾は、N 結合型糖鎖修飾、並びにアミド分解、スクシンイミド形成、及び酸化等の低次の修飾を含むものである。これらの翻訳後修飾は、培養哺乳類細胞で発現させるモノクローナル抗体の医薬品で一般的に認められるものである。ミリキズマブはマウス細胞株ではなくチャイニーズハムスターの卵巣細胞株に発現することから、糖鎖修飾構造はヒトの糖鎖構造と類似している。In vitro 及び in vivo 試験の結果、並びに科学文献及びこれまでに得られた知識に基づき、ミリキズマブの翻訳後修飾が免疫原性に影響を及ぼすリスクは低いと考えた（第 3.2.S.2.6.2.1 項）。

2.7.2.4.1.1.3 剤形及び包装

バイアル

静脈内投与用のミリキズマブは、ゴム栓で閉栓した 20 mL 容量のガラスバイアルに入れた 300 mg/15 mL 溶液製剤として提供予定である。このミリキズマブ溶液製剤は、静脈内投与 1 回分のミリキズマブが含まれており、ミリキズマブ原薬、並びに添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、及び注射用水を含有する。静脈内投与の前に、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。ミリキズマブ製剤に使用した添加剤に免疫原性のリスクは認められていない。

通常の取り扱い・投与方法より粗雑に扱った場合に容器施栓系の部品から製剤溶液へ移行する可能性がある物質を特定するため、抽出物試験を実施した。この情報を、製剤の浸出物に対する高感度の分析法を開発するために用いた。浸出物試験では、本剤の有効期間として申請予定の 24 ヵ月間にわたり、毒性の懸念となる限度以上の浸出物は検出されなかった。したがって、容器施栓系による静脈内投与用のミリキズマブ溶液製剤の免疫原性に対するリスクは低いと判断された（第 3.2.P.2.4 項）。

プレフィルドシリンジ／オートインジェクター

皮下投与用のミリキズマブは、ゴム栓及び針カバーで栓をした 1 mL 容量のガラスシリンジに 100 mg/mL 濃度のミリキズマブ溶液を充てんして提供予定である。PFS 及び AI は、製剤を充てんした容器施栓系（一次容器）を PFS 及び AI 投与機器と組み合わせて構成する。本剤は単回使用を目的としており、ミリキズマブ原薬、並びに添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、及び注射用水を含有する。ミリキズマブ製剤に使用した添加剤に免疫原性のリスクは認められていない。

通常の取り扱い・投与方法より粗雑に扱った場合に容器施栓系の部品から製剤溶液へ移行する可能性がある物質を特定するため、抽出物試験を実施した。この情報を、製剤の浸出物に対する高感度の分析法を開発するために用いた。浸出物試験では、本剤の有効期間として申請予定の 24 ヵ月間にわたり、毒性の懸念となる限度以上の浸出物は検出されなかった。したがって、容器施栓系による皮下投与用のミリキズマブ溶液製剤の免疫原性に対するリスクは低いと判断された（第 3.2.P.2.4 項）。

2.7.2.4.1.1.4　　安定性／不純物

安定性及び不純物に関連したリスクを低減するため、開発の過程で、ミリキズマブの原薬と製剤の製造工程及び剤形を最適化した。

安定性

ミリキズマブの剤形（第 3.2.P.2.2.1 項）、製造工程、及び管理方法（第 3.2.P.2.3 項）の開発では、[redacted]及び[redacted]の[redacted]の低減を含む、化学的及び物理的安定性の最適化を行った。安定性試験の結果、ミリキズマブ製剤の安定性は高く、[redacted]のレベルは一貫して低かった。2～8℃ の長期保存条件で、本剤の有効期間として申請予定の 24 ヵ月間保存したとき、[redacted]のレベルがわずかに上昇した（第 3.2.P.8.3 項）。

不純物

開発の過程で、ミリキズマブの原薬の製造工程及び管理方法を最適化し、宿主細胞由来のタンパク質及び DNA、並びに[redacted]で生じる[redacted]等の残留不純物を最小限に抑えた（第 3.2.S.2.6 項）。その結果、市販用の製造工程及び管理法は、プロセス・バリデーションで、不純物を一貫して非常に低いレベルに抑えられることが確認された（第 3.2.S.2.5 項）。

2.7.2.4.1.1.5　　製造工程の変更

凍結乾燥製剤を用いた第 1 相及び第 2 相試験、並びに溶液製剤を用いた第 3 相試験の開発期間を通して、原薬及び製剤の製造工程を最適化した。原薬の製造工程の最適化には、実生産製造所を含む複数の製造所への移管が含まれた。規格試験、並びに、生化学的及び生物物理学的特性試験を含む広範な分析試験を実施して比較した結果、異なる工程及び／又は製造所で製造された原薬及び製剤は同等であることが示された（第 3.2.S.2.6.1 項、第 3.2.P.2.3 項）。

これらの検証の結果、製造工程及び製造所の変更がミリキズマブの免疫原性に影響を及ぼすリスクは低いことが示された。

2.7.2.4.1.2　　使用条件

ミリキズマブは、UC 治療の寛解導入療法として 4 週ごとに 12 週間静脈内投与後、寛解維持療法として腹部、大腿部、又は上腕部に 4 週ごとに皮下投与する。

タンパク質製剤の免疫原性評価に関する FDA 及び EMA のガイダンス（EMA 2017; FDA 2019）によると、免疫原性反応が生じる可能性は、通常静脈内投与で低く、皮下投与でより高いと考えられている。

2.7.2.4.1.3　　被験者及び疾患に関連する因子

UC について、一般的に免疫原性に関連するとされる因子は特定されていないが、年齢（特に高齢）及び他の併存疾患の状態が免疫反応に影響を及ぼす可能性は否定できない。AMAN 試験のプラセボ投与期間、及び寛解維持期のプラセボ投与期間を通じて、これらの因子の関与を検討することが可能である。

2.7.2.4.2 免疫原性の評価

UFAT と ACE を組み合わせた UFAT ACE ブリッジングアッセイの Tier 1～4 を用いて、第 3 相試験の被験者の検体で ADA のスクリーニング、評価、抗体価測定、及び中和能特定を行った（Chen et al. 2016）。UFAT ACE ブリッジング免疫原性アッセイは、イーライリリー・アンド・カンパニー（米国インディアナ州インディアナポリス）で開発され、[redacted] 社（米国[redacted]）でバリデーションされた。

[redacted] 社でフルバリデーションされた分析法（表 2.7.2.5-7、表 2.7.2.5-8）を用いて検体を分析した。UFAT ACE ブリッジングアッセイは良好な性能を示し、当初の想定をすべて満たした。検体を Tier 1～4 の 4 段階の手順で分析した（図 2.7.2.4-1）。UFAT ACE ブリッジングの手順を以下に示す。

1.	検体を酸性化し、ADA 陰性薬物複合体を解離する。酸性化した検体を、ビオチン標識したミリキズマブをコーティングしたストレプトアビジンプレートに添加して中和し、ADA を吸着させる。1 晩インキュベーションした後、ADA を酸溶出し、酸を中和させた後、ビオチン及びルテニウムでそれぞれ標識したミリキズマブ混合液に添加する。
2.	1 時間インキュベーションした後、検体を [redacted] 社のストレプトアビジンプレートに添加し、ADA を ECLU で検出する。
3.	検体を酸性化し、ADA 陰性薬物複合体を解離する。酸性化した検体を、ビオチン標識したミリキズマブをコーティングしたストレプトアビジンプレートに添加して中和し、ADA を吸着させる。1 晩インキュベーションした後、ADA を酸溶出し、酸を中和させた後、ビオチン及びルテニウムでそれぞれ標識したミリキズマブ混合液に添加する。
4.	1 時間インキュベーションした後、検体を [redacted] 社のストレプトアビジンプレートに添加し、ADA を ECLU で検出する。

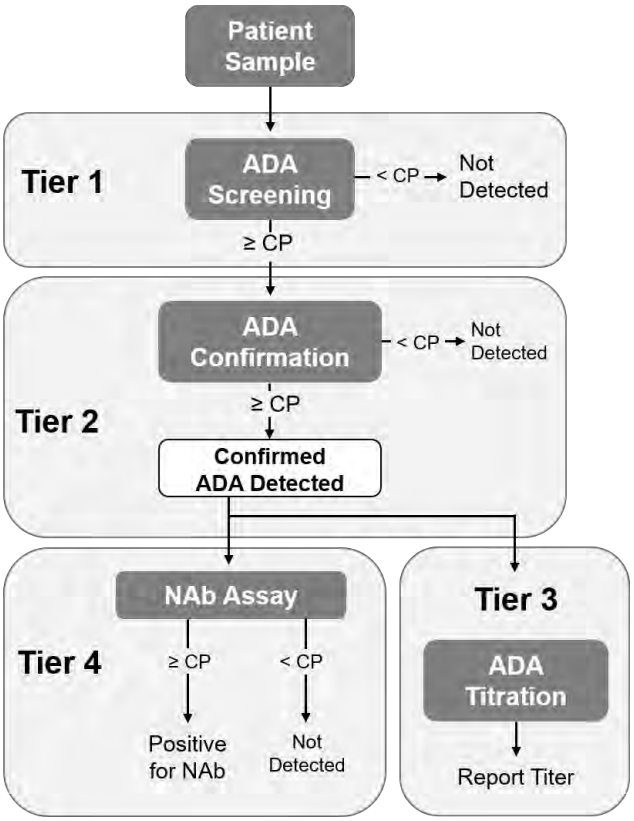
Tier 1 では、この基本手順を用いてすべての検体のスクリーニングを行った。Tier 1 のスクリーニングの結果、ECLU のシグナルが規定の分析カットポイント以上を示した検体を、Tier 2 で再確認した。Tier 1 でカットポイント未満であった検体、又は Tier 2 の再確認でカットポイント未満であった検体は「ADA 検出なし」とした（図 2.7.2.4-1）。

Tier 2 では、Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用いたが、検出段階で過剰量の非標識のミリキズマブも添加した。過剰量の非標識のミリキズマブを添加することにより、ECLU シグナルの阻害を評価し、Tier 1 で検出された ADA の特異性を確認した。Tier 2 のカットポイント以上の阻害率を示した検体を ADA 陽性とし、さらに Tier 3 で抗体価、Tier 4 で中和抗体を測定した。

Tier 3 では、Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用い、陰性対照ヒト血清で連続希釈した後に緩衝液で最小要求率で希釈した検体を分析し、Tier 1 のカットポイントより高いシグナルを示す最大希釈倍率を求めた。この方法により、Tier 2 で確認された ADA の半定量的な抗体価の測定を可能とした。

Tier 4 でも Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用いたが、検出段階で過剰量の非標識の rh IL-23 も添加した。過剰量の非標識の rh IL-23 を添加することにより、ECLU シグナルの阻害を評価し、ADA のミリキズマブの IL-23 結合領域への結合及び中和能の有無を確認した。

UC 患者集団でのカットポイントはバリデーションされ、すべての第 3 相試験で使用された。第 3 相試験での免疫原性分析カットポイントの適切性を検証し、詳細を ISI（第 5.3.5.3.2 項）Appendix に示した。免疫原性分析方法の詳細は、ISI（第 5.3.5.3.2 項）第 6 章に示した。



Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; CP = cut point; NAb = neutralizing antibody.

図 2.7.2.4-1 ミリキズマブの免疫原性検体検査フロー

2.7.2.4.3 免疫原性の定義

2.7.2.4.3.1 免疫原性評価用検体採取スケジュール

免疫原性評価用の検体採取スケジュールを、第 1 相臨床試験は表 2.7.2.5-9、第 2 相 AMAC 試験は表 2.7.2.5-10、第 3 相各臨床試験は表 2.7.2.5-11、表 2.7.2.5-12、及び表 2.7.2.5-13 に示した。

2.7.2.4.3.2 検体の ADA 評価結果の用語の定義

ADA スクリーニング結果及び ADA 評価結果の記述の定義をそれぞれ表 2.7.2.4-2 及び表 2.7.2.4-3 に示す。

表 2.7.2.4-2 ADA スクリーニング結果の定義

スクリーニング結果	定義
ADA 検出あり <Detected>	ADA が検出され、存在が確認された。

ADA 検出なし <Not Detected>	ADA が検出されなかった。この結果の臨床的解釈には、その他の因子を考慮する必要がある（第 5.3.5.3.1 項 PSAP Table 5.3）。
ADA 測定せず <No Test、QNS etc>	検体は採取されたが測定不能であった。

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; QNS = quantity not sufficient.

表 2.7.2.4-3 ADA 評価結果の定義

評価結果	定義
ADA 陽性 <ADA Present>	Tier 2 の ADA 分析法で ADA が検出された。
ADA 陰性 <ADA Not Present>	Tier 2のADA分析法でADAが検出されず、同時点の薬物濃度がADA分析に影響しない程度に低かった（当該ADA分析法で許容される薬物濃度*未満）。 プラセボ投与の被験者では薬物濃度は測定せず、薬物濃度は当該ADA分析法で許容される薬物濃度未満とした。 ただし、同時点のサンプルで薬物濃度が得られない場合には、ADAが検出されず、薬物濃度が得られなかったこととした（「ADA不確定」の欄を参照）。
ADA 不確定 <ADA Inconclusive>	Tier 2 の ADA 分析法で ADA が検出されないが、薬物濃度が当該 ADA 分析法に影響を与える程度に高かった。

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies.
*: 表 2.7.2.5-8 の Drug Tolerance の欄参照。

同様に、NAb 検出あり、NAb 検出なし、NAb 陽性、NAb 陰性、及び NAb 不確定も上記に準じた定義とする。ADA 及び NAb は異なる分析法及び分析手順で測定した。

2.7.2.4.3.3 免疫原性評価時点の定義

ベースライン時

各被験者のベースライン時の免疫原性評価には、治験薬（ミリキズマブ又はプラセボ）の初回投与日以前のすべての評価結果を含めた。治験薬投与日以前の評価結果が複数ある場合は、最後の評価結果をベースライン時の結果とした。プラセボ投与後にミリキズマブを投与した場合は、当該被験者のプラセボ投与前の結果をベースライン時の結果とした。

ベースライン後

各被験者のベースライン後の免疫原性評価には、治験薬の初回投与後のすべての評価結果を含めた。前段で述べたとおり、プラセボ投与後にミリキズマブを投与した被験者では、プラセボ投与前をベースライン時の結果としたが、ミリキズマブ投与後の評価結果のみをベースライン後の結果とした。

2.7.2.4.3.4 被験者の定義

TE-ADA 評価可能な被験者

ベースライン時の ADA 評価結果があり、治験薬投与後の ADA 評価結果を 1 時点以上有する被験者を TE-ADA 評価可能とした。

TE-ADA 陽性の被験者

TE-ADA 評価可能な被験者が以下のいずれかに該当する場合に TE-ADA 陽性とした。

- ベースライン時に ADA 陰性で、かつベースライン後の抗体価が少なくとも 1 時点で ADA 分析の MRD の 2 倍以上（治験薬誘発性 TE-ADA）

- ベースライン時に ADA 陽性で、ベースライン後にも少なくとも 1 時点で ADA 陽性であるが、ベースライン後の抗体価測定試料の希釈系列がベースライン時より 2 回超の希釈である（抗体価で 4 倍以上）（すなわちベースライン後の抗体価［1：P］がベースライン時の抗体価［1：B］の 4 倍以上［P/B ≥4］である）（治験薬増強性 TE-ADA）

TE-ADA 不確定の被験者

TE-ADA 評価可能な被験者で、ベースライン後の治験薬投与前に採取した検体の 20%以上が ADA 不確定であり、その他の検体が TE-ADA 陽性でない場合に、TE-ADA 不確定とした。

TE-ADA 陰性の被験者

TE-ADA 評価可能な被験者が TE-ADA 陽性でなく、かつ TE-ADA 不確定でもない場合に、TE-ADA 陰性とした。

2.7.2.4.4 解析対象集団

2.7.2.4.4.1 併合解析セットの集団と目的

解析には、表 2.7.2.4-4 に示した 3 つの併合解析対象集団を用いた。

UC Treatment Regimen 併合解析セット

この解析セットは、AMAN 試験でミリキズマブ寛解導入投与（300 mg Q4W 静脈内投与）を受けミリキズマブ導入レスポンダーとなり、AMBG 試験でミリキズマブ寛解維持投与（200 mg Q4W 皮下投与）に再割り付けされた被験者が対象である。本解析対象集団を用いてミリキズマブの申請予定の用法及び用量で 52 週間（寛解導入投与 12 週間と寛解維持投与 40 週間）投与したときの免疫原性を評価した。また、本解析対象集団は、主要解析対象集団として、PK データを有するすべての被験者について、PK に対する免疫原性の影響の評価にも使用した。

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット

この解析セットは、有効性評価項目に対する ADA の影響の評価に用いた。本解析対象集団は、UC Treatment Regimen 併合解析セットの被験者のうち、以下のいずれにも該当する被験者が対象である。

- TE-ADA の評価が可能
- 有効性評価で mITT 解析対象集団に含まれる

UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット

この解析セットには AMAN 試験、AMBG 試験、及び AMAP 試験のいずれかで用法・用量を問わずミリキズマブが投与された被験者が対象である。上記 3 試験の、完了した第 3 相試験のデータベースロック後（すなわち治験薬の非盲検化後）の試験期間のデータ、並びに実施中の非盲検試験から得られた本申請のためのデータカットオフ時点までのデータを含む、ミリキズマブ初回投与後の全期間を解析対象とした。AMAC 試験から AMAP 試験に移行した被験者は、AMAC 試験での ADA の分析方法が第 3 相試験で用いた方法と異なるため対象から除外した。本解析対象

集団を用いて、UC 患者にミリキズマブを投与したときの ADA の発現頻度及び有害事象に対する ADA の影響を評価した。

表 2.7.2.4-4 ADA の評価に用いた併合解析セットと対象集団

解析セット（試験）	投与期間	解析対象集団	投与群	解析セットの目的
UC Treatment Regimen 併合解析セット（AMAN 試験／AMBG 試験）	寛解導入期間及び寛解維持期間（Week 0～52） 注：再導入の初回投与時に打ち切りとした。	寛解導入投与で導入レスポンダーとなり寛解維持投与を受けた解析対象集団	ミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与／ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与	• ADA 発現割合及び発現時期 • ADA の PK に及ぼす影響 • ADA の有害事象に及ぼす影響
UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット（AMAN 試験／AMBG 試験）	寛解導入期間及び寛解維持期間（Week 0～52） 注：再導入の初回投与時に打ち切りとした。	寛解導入投与で導入レスポンダーとなり寛解維持投与を受けた、TE-ADA 評価可能で mITT 解析対象集団に含まれる解析対象集団	ミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与／ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与	• ADA の有効性に及ぼす影響
UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット（AMAN 試験／AMBG 試験／AMAP 試験）	非投与期間及び投与終了後の追跡期間を含むミリキズマブ初回投与後の全期間	Mirikizumab Exposures 安全性解析対象集団	ミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与／ミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与 [a]	• ADA 発現割合及び発現時期 • ADA の有害事象に及ぼす影響

a Some patients received placebo during some portions of AMAN/AMBG. However, independent of any placebo received, the mirikizumab dosing periods were in sequence mirikizumab 300mg IV Q4W / mirikizumab 200mg SC Q4W, with the one exception of a limited number of patients who received placebo IV Q4W / placebo SC Q4W / mirikizumab 200mg SC Q4W.

Abbreviations: IV = intravenous; PK= pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks.

2.7.2.4.4.2 中国の被験者データの取扱いについて

中国の治験実施医療機関で第 3 相試験に登録した被験者のデータは、中国国内の施設で測定を行った（第 5.3.5.3.2 項 ISI Section 6.2）。測定方法の詳細が異なるため、第 2.7.2.4.4.1 項に示した 3 つの併合解析の対象としなかった。ただし、第 2.7.2.4.6.3.7 項のアジア人の傾向を示すデータでは、中国の被験者の評価結果も合算して示した。

2.7.2.4.5 解析方法

PK については、第 3 相 PopPK 解析で ADA を共変量として評価したため、ADA 陽性及び ADA 陰性の被験者のクリアランスを Post hoc 解析で比較した。

有効性に対する ADA の影響、特に ADA 抗体価の影響は、UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セットで評価した（表 2.7.2.4-5）。

以下の項目の解析方法は、PSAP（第 5.3.5.3.1 項 Section 5.4.3.4 及び 5.4.3.5）に詳細を示した。

- ADA 発現割合
- ADA 抗体価
- 過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応の ADA 発現割合との関連性

これらの解析は、UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セットで行った。

表 2.7.2.4-5 ADA 抗体価の影響について評価した有効性評価項目

有効性評価項目	解析セット	試験名
Week 40 の臨床的寛解	UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット	AMAN 試験／AMBG 試験
Week 40 の内視鏡的改善		
Week 40 の臨床的改善		
Week 40 の便意切迫感に関する NRS スコア		
Week 40 の Mayo RB サブスコア		
Week 40 の Mayo 内視鏡的サブスコア		
Week 40 の Mayo SF サブスコア		

Abbreviations: NRS = numeric rating scale; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency; UC = ulcerative colitis.

2.7.2.4.6 免疫原性の結果

2.7.2.4.6.1 第 1 相臨床試験

ミリキズマブの第 1 相臨床試験での免疫原性の結果を表 2.7.2.4-6 に示した。また、AMAD 試験の日本人及び外国人（いずれも健康被験者）の TE-ADA 陽性の割合及び TE-ADA 陽性の場合の最大抗体価を表 2.7.2.4-7 に示した。それ以外の各試験の結果詳細は、第 2.7.2.2 項、第 2.7.6 項、及び各試験の CSR（第 5.3 項）に示した。これらの試験の対象被験者は、健康被験者又は乾癬患者であった。いずれの試験も単回投与試験であり、治験薬は静脈内又は皮下に投与された。

いずれの試験でも、全体集団の TE-ADA の発現頻度は低～中程度であった。TE-ADA の PK への影響は、仮にあったとしても最小限であったと考えられた。AMAD 試験の結果では、日本人健康被験者では外国人健康被験者より TE-ADA の発現割合が高く、TE-ADA 陽性の場合の抗体価が高かった。しかし、これらの第 1 相試験では、被験者数の少なさ及び単回投与の試験デザインなどにより、ADA の影響を結論づけることはできなかった。

表 2.7.2.4-6　第 1 相試験の免疫原性の結果

Study – Population	Treatment – Route of Mirikizumab Administration/Formulation	ADA Evaluable Participants, N	Baseline		Postbaseline/Posttreatment		Module 2.7 and CSR with further details
			ADA positive n (%)	NAb positive n (%)	TE ADA positive n (%)	NAb positive n (%)	
Biopharmaceutic Studies							
AMAE - HV	lyophilized – SC	18	3 (16.7)	N/A	7 (38.9)	N/A	第 2.7.1.2.1 項 第 2.7.6.2.2.3.5 項 第 5.3.1.2.1 項
	solution – SC	36	5 (13.9)	N/A	13 (36.1)	N/A	
AMAL - HV	lyophilized - SC	17	2 (11.8)	N/A	8 (47.1)	8 (47.1)	第 2.7.1.2.2 項 第 2.7.6.3.2.3.5 項 第 5.3.1.2.2 項
	solution – IV	17	3 (17.6)	N/A	2 (11.8)	2 (11.8)	
	solution – SC	33	12 (36.4)	N/A	12 (36.4)	11 (33.3)	
AMBW - HV	PFS	120	3 (2.5)	3 (2.5)	17 (14.2)	16 (13.3)	第 2.7.1.2.3 項 第 2.7.6.4.2.3.4 項 第 5.3.1.2.3 項
	AI	120	6 (5.0)	1 (0.8)	16 (13.3)	15 (12.5)	
Clinical Pharmacology Studies							
AMAA – HV/PsO	PBO – IV	7	0	N/A	0	N/A	第 2.7.2.2.1.1.1 項 第 2.7.6.6.2.2.4 項 第 5.3.3.1.2 項
	Miri – IV/SC	38	1 (2.6)	N/A	3 (7.9)	N/A	
AMAD – HV	PBO – IV/SC	11	0	N/A	0	N/A	第 2.7.2.2.1.1.2 項 第 2.7.6.5.2.2.4 項 第 5.3.3.1.1 項
	Miri – IV/SC	39	7 (17.9)	N/A	13 (33.3)	N/A	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; AI = autoinjector; HV = healthy volunteers; IV = intravenous; miri = mirikizumab; n = number of participants or patients; N = ADA Evaluable Participants; N/A = not applicable; NAb = neutralizing antibody; PBO = placebo; PFS = pre-filled syringe; PsO = psoriasis; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment emergent anti-drug antibody.

Note: For studies with a small number (n < 10) of participants receiving SC administration of study drug, results were combined with IV administration.

表 2.7.2.4-7 日本人及び外国人の健康被験者の TE-ADA 陽性の割合及び最大抗体価（AMAD 試験）

		Titer Measurement[a]						
Subjects	**n (%)**	**1:20**	**1:40**	**1:80**	**1:160**	**1:640**	**1:2560**	**1:5120**
Japanese N=20	11 (55.0)	3	1	1	3	1	1	1
Caucasian N=19	2 (10.5)	0	1	0	1	0	0	0
Total N=39	13 (33.3)	3	2	1	4	1	1	1

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with TE-ADAs
TE-ADAs = treatment-emergent antidrug antibodies.

[a] Titer measurements of 1:320 and 1:1280 were not detected in any subject.

2.7.2.4.6.2 第 2 相臨床試験

第 2 相試験である AMAC 試験の免疫原性は、UC の病態に特異的なパラメータを用いたバリデーションされた分析法で評価した。AMAC 試験では凍結乾燥製剤を用いた。免疫原性の分析法及び臨床試験の詳細は、それぞれ ISI（第 5.3.5.3.2 項）Table ISI.7.1 及び Table ISI.4.3 に示した。

ベースライン時に免疫原性の評価が可能であった被験者 240 例のうち、37 例（15.4%）がベースライン時に ADA 陽性であった。ベースライン時に NAb 陽性と判定された ADA 陽性被験者はいなかった。ベースライン時の抗体価の大部分は 1:10～1:40 の範囲内であり、最大抗体価は 1:320 であった。

寛解導入期

寛解導入期の 12 週間で、治験薬を投与され評価可能だった 240 例のうち、TE-ADA 陽性となった被験者は 25 例であった。投与群の内訳は以下のとおり。

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

*各群の TE-ADA が評価可能だった被験者数を分母としている。

ミリキズマブを投与され TE-ADA 陽性になった被験者 24 例の TE-ADA の分類別内訳は以下のとおりであった。

24/179*例（13.4%）	15/179*例（8.4%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	9/179*例（5.0%）	治験薬増強性 TE-ADA

*ミリキズマブが投与され TE-ADA が評価可能だった被験者数を分母としている。

また、NAb 陽性の被験者は 21 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 11.7%（21/179 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 87.5%（21/24 例）であった。

ベースライン後の最大抗体価は 1:20 から 1:320 の範囲内であった。

寛解導入期及び寛解維持期

寛解導入期及び寛解維持期を通した 104 週間で、ミリキズマブを投与され評価可能だった 90 例のうち、TE-ADA 陽性となった被験者は 43 例であった。投与群の内訳は以下のとおり。

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

*各群の TE-ADA が評価可能だった被験者数を分母としている。

ミリキズマブを投与された TE-ADA 陽性の被験者 43 例の TE-ADA の分類別内訳は以下のとおりであった。

43/90*例（47.8%）	34/90*例（37.8%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	9/90*例（10.0%）	治験薬増強性 TE-ADA

*ミリキズマブが投与され TE-ADA が評価可能だった被験者数を分母としている。

また、NAb 陽性の被験者は 41 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 45.6%（41/90 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 95.3%（41/43 例）であった。

ベースライン後の最大抗体価は 1:20 から 1:320 の範囲内であった。

詳細は AMAC 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）に示した。

2.7.2.4.6.3 第 3 相臨床試験

第 3 相試験免疫原性は、第 2.7.2.4.2 項に示したバリデーションされた分析法で評価した。すべての第 3 相試験で、市販予定の溶液製剤を用いた。免疫原性の分析法及び臨床試験の詳細は、それぞれ ISI（第 5.3.5.3.2 項）Table ISI.7.1 及び Table ISI.4.3 に示した。

第 3 相試験は複数の試験を一連のものとした試験デザインとなっており、また、免疫原性の判定方法及び抗体価の算出方法が第 3 相試験間で統一されたものであったため、第 3 相試験の免疫原性の結果を併合して解析した。これにより、複数の投与期を通した、ミリキズマブ曝露全体に基づく評価が可能となると考えた。

2.7.2.4.6.3.1 UC Treatment Regimen 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セットでは、AMAN 試験及び AMBG 試験の合計 52 週の投与期間を通して推奨用法及び用量でミリキズマブを投与したときの免疫原性を評価することを目的とした。52 週間にわたりミリキズマブ投与を受けた、ベースライン時の ADA 評価結果があり、治験薬投与後の ADA 評価結果を 1 時点以上有する UC Treatment Regimen 併合解析セットの被験者計 378 例で免疫原性の評価を行った。

2.7.2.4.6.3.1.1 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況

免疫原性のベースライン評価には、ミリキズマブの初回投与の時期にかかわらず、すべての被験者（378 例）で AMAN 試験のベースライン時に採取した検体を用いた（第 2.7.2.4.3.3 項）。

ベースライン時の測定結果（表 2.7.2.4-8）の概要は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：11/378 例（2.9%）
- NAb 陽性：3/378 例（0.8%）
- 抗体価：1:10～1:320、ADA 陽性の場合の抗体価中央値 1:10（表 2.7.2.4-10）

2.7.2.4.6.3.1.2 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人）

TE-ADA の評価が可能であった日本人被験者 47 例の、ベースライン時の測定結果（表 2.7.2.4-9）の概要は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：1/47 例（2.1%）
- NAb 陽性：1/47 例（2.1%）
- 抗体価：1:20

被験者数が少ないため解釈に限界があるが、日本人被験者の ADA 陽性の被験者割合は全体集団と同程度であり、NAb 陽性の例数も全体集団と比較して特段多くなかった。ベースライン時に ADA 陽性だった日本人被験者 1 例のベースライン時抗体価も、特段高いものではなかった。

2.7.2.4.6.3.1.3 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況

TE-ADA が評価可能であった 378 例のうち、AMAN 試験及び AMBG 試験を通した 52 週間で TE-ADA 陽性となった被験者は 88 例であった（表 2.7.2.4-8）。TE-ADA の分類別内訳は以下のとおりであった。

88/378 例（23.3%）	86/378 例（22.8%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	2/378 例（0.5%）	治験薬増強性 TE-ADA

また、NAb 陽性の被験者は 82 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 21.7%（82/378 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 93.2%（82/88 例）であった。

2.7.2.4.6.3.1.4 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人）

TE-ADA が評価可能であった日本人被験者 47 例のうち、AMAN 試験及び AMBG 試験を通した 52 週間で TE-ADA 陽性となった被験者は 25 例であった（表 2.7.2.4-9）。TE-ADA の分類別内訳は以下のとおりであった。

25/47 例（53.2%）	25/47 例（53.2%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	0/47 例（0%）	治験薬増強性 TE-ADA

TE-ADA 陽性となった被験者の割合は、全体集団と比較して日本人被験者で高かった。

また、NAb 陽性の被験者は 23 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 48.9%（23/47 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 92.0%（23/25 例）であった。TE-ADA 陽性となった被験者の中で NAb 陽性となった割合では、全体集団及び日本人被験者で大きな差はなかった。

2.7.2.4.6.3.1.5 TE-ADA の結果の概要

TE-ADA 初回発現までの時間

TE-ADA 陽性の被験者 88 例のうち、26 例（29.5%）がミリキズマブの投与開始後 3 ヵ月以内に TE-ADA 陽性となった。また、TE-ADA 陽性被験者の過半数（51/88 例、58.0%）がミリキズマブの投与開始後 6 ヵ月以内に TE-ADA 陽性となった（表 2.7.2.4-11）。22 例（25.0%）が、投与期間中の評価可能な最後の検体で初めて TE-ADA 陽性となった（表 2.7.2.4-12）。

TE-ADA の発現動態

TE-ADA 及び最大抗体価の発現動態を表 2.7.2.4-12 に示した。UC Treatment Regimen 併合解析セットで TE-ADA 陽性であった被験者 88 例で、以下の結果が認められた。

- 35 例（39.8%）が投与期間中に 1 回のみ TE-ADA 陽性となった。
- TE-ADA 陽性被験者の過半数の 50 例（56.8%）で抗体価は経時的に低下し、そのうち 26 例（29.5%）では最後の検体でベースライン値又はそれ以下の抗体価に戻った。
- 30 例（34.1%）の被験者は最後の検体で初めて最大抗体価に達した。
- 8 例（9.1%）の被験者は最後の検体の前に最大抗体価に達し、最後の検体まで最大値を維持した。

TE-ADA 抗体価

TE-ADA 陽性の被験者の投与期間中の最大抗体価を、全体集団及び日本人集団のそれぞれで表にまとめ（表 2.7.2.4-13 及び表 2.7.2.4-14）、さらに日本人と外国人を比較する表を作成した（表 2.7.2.4-15）。

TE-ADA 陽性の被験者の 62.5%（55/88 例）で、投与期間中の最大抗体価は 1:160 未満であった（表 2.7.2.4-13）。日本人被験者では、TE-ADA 陽性の被験者の 40.0%（10/25 例）で、投与期間中の最大抗体価が 1:160 未満であった（表 2.7.2.4-14）。なお、全般的に、1:160 未満の抗体価の被験者では有効性評価項目への TE-ADA の影響が認められていない（第 2.7.2.4.6.3.4.3 項）。

UC Treatment Regimen 併合解析セットの被験者のベースライン後の最大抗体価は、1 例で認められた 1:327680 であり、この被験者は日本人であった（表 2.7.2.4-14 及び表 2.7.2.4-15）。

治験薬増強性 TE-ADA 陽性となった 2 例（いずれも外国人）では、ベースラインの抗体価はいずれも 1:10 で、ベースライン後の最大抗体価は 1:80 及び 1:160 であった。

表 2.7.2.4-8　TE-ADA 及び NAb の評価結果

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、中国の被験者を除く）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population　　PDPM
- All Treatment Periods where Miri is is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Category	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=385) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1188) n (%)
Patients Evaluable for TE ADA *a	378	1159
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline	11 (2.9)	45 (3.9)
Neutralizing at Baseline	3 (0.8)	19 (1.6)
Patients with Postbaseline TE ADA+ *b	88 (23.3)	210 (18.1)
Neutralizing Antibodies Present	82 (21.7)	198 (17.1)
Neutralizing Antibodies Inconclusive	0	0
Treatment-Induced TE ADA+	86 (22.8)	203 (17.5)
Treatment-Boosted TE ADA+	2 (0.5)	7 (0.6)
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA- *b	290 (76.7)	949 (81.9)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Denominator for percentage (%) is the number of patients who are TE ADA Evaluable.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
*a A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for mirikizumab ADA for baseline period and the postbaseline period. All percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.
*b A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

表 2.7.2.4-9　TE-ADA 及び NAb の評価結果

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、日本人被験者のみ）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population **PDPM**
- All Treatment Periods where Miri is is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set - Patients from Japan Sites (Studies: AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set - Patients from Japan Sites (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Category	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=47) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=127) n (%)
Patients Evaluable for TE ADA *a	47	126
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline	1 (2.1)	3 (2.4)
Neutralizing at Baseline	1 (2.1)	2 (1.6)
Patients with Postbaseline TE ADA+ *b	25 (53.2)	48 (38.1)
Neutralizing Antibodies Present	23 (48.9)	45 (35.7)
Neutralizing Antibodies Inconclusive	0	0
Treatment-Induced TE ADA+	25 (53.2)	48 (38.1)
Treatment-Boosted TE ADA+	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA- *b	22 (46.8)	78 (61.9)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Denominator for percentage (%) is the number of patients who are TE ADA Evaluable.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
***a A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for mirikizumab ADA for baseline period and the postbaseline period. All percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.**
***b A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and**

the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

表 2.7.2.4-10　ミリキズマブの ADA のベースラインからベースライン後の最大値へのシフトテーブル

（UC Treatment Regimen 併合解析セット、中国の被験者を除く）

TE ADA Evaluable Patients
UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52 **PDPM**
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies AMAN/AMBG)

Maximum Postbaseline ADA Titer	Baseline ADA Titer: ADA NP n (%)	1:10 n (%)	1:20 n (%)	1:320 n (%)	Total n (%)
ADA NP	231 (61.1)	3 (0.8)	0	0	234 (61.9)
1:10	50 (13.2)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	55 (14.6)
1:20	18 (4.8)*	0	0	0	18 (4.8)
1:40	20 (5.3)*	0*	0	0	20 (5.3)
1:80	16 (4.2)*	1 (0.3)*	0*	0	17 (4.5)
1:160	13 (3.4)*	1 (0.3)*	0*	0	14 (3.7)
1:320	7 (1.9)*	0*	0*	1 (0.3)	8 (2.1)
1:640	5 (1.3)*	0*	0*	0	5 (1.3)
1:1280	2 (0.5)*	0*	0*	0*	2 (0.5)
1:2560	3 (0.8)*	0*	0*	0*	3 (0.8)
1:10240	1 (0.3)*	0*	0*	0*	1 (0.3)
1:327680	1 (0.3)*	0*	0*	0*	1 (0.3)
Total	367 (97.1)	9 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	378 (100)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; NP= not Present; UC = Ulcerative Colitis.

Note:
A patient evaluable for TE ADA is TE ADA+ if they have a 'NOT PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a titer >= 1:20 (treatment-induced); or a 'PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a >= 4-fold increase in titer (treatment-boosted).

*** Marks categories that constitute TE ADA+.**

表 2.7.2.4-11　TE-ADA 初回発現までの時間

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、中国の被験者を除く）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population - All Treatment Periods where Miri is is Administered　　PDPM
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Time to First TE ADA+ Titer	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=385) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1188) n (%)
TE ADA Evaluable (Nx)	378 (100)	1159 (100)
Cumulative number of patients with TE ADA +		
<=1 Month	1 (0.3)	4 (0.3)
<=2 Months	9 (2.4)	16 (1.4)
<=3 Months	26 (6.9)	62 (5.3)
<=6 Months	51 (13.5)	138 (11.9)
<=12 Months	73 (19.3)	181 (15.6)
<=18 Months	88 (23.3)	210 (18.1)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; Nx = number of TE ADA Evaluable patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Percentage is calculated as 100*n/Nx. 30 days is in a month.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for mirikizumab ADA for each of the baseline period and the postbaseline period. All percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.
A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

表 2.7.2.4-12　TE-ADA 及び最大抗体価の発現動態

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、中国の被験者を除く）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population　　PDPM
- All Treatment Periods where Miri is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Category	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=385) n (%) [%]	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1188) n (%) [%]
TE ADA Evaluable	378 (100)	1159 (100)
TE ADA+ During Miri Treatment and off Miri*a	88 (23.3) [100]	210 (18.1) [100]
TE ADA+ Exactly Once	35 (9.3) [39.8]	62 (5.3) [29.5]
TE ADA+ Earlier than Last Titer	66 (17.5) [75.0]	181 (15.6) [86.2]
Max Titer Earlier than Last Titer	58 (15.3) [65.9]	168 (14.5) [80.0]
Last Titer is Max Titer	38 (10.1) [43.2]	59 (5.1) [28.1]
Max Titer First Occurs At Last Titer	30 (7.9) [34.1]	42 (3.6) [20.0]
Last Titer is Less Than Max Titer	50 (13.2) [56.8]	151 (13.0) [71.9]
Last Titer is not TE ADA+	26 (6.9) [29.5]	86 (7.4) [41.0]

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.
Notes:
Denominator for (%) is the number of patients evaluable for TE ADA. Denominator for [%] is the number of TE ADA+ patients.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
(1) A patient is evaluable for TE ADA if the patient has a nonmissing baseline ADA result, and at least 1 nonmissing postbaseline ADA result.
(2) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA+ if they have a 'NOT PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a titer >= 1:20 (treatment-induced); or a 'PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a >= 4-fold increase in titer (treatment-boosted).
(3) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA Inconclusive if not TE ADA+ and >= 20% of their postbaseline samples are ADA Inconclusive.
(4) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA- if the patient is not TE ADA+ and is not TE ADA Inconclusive.
(5) Baseline for treatment-emergent adverse events is all visits prior to first mirikizumab treatment.
(6) Baseline for TE ADA+ status is defined using the last ADA assessment prior to first administration of study medication (mirikizumab or comparator); Postbaseline is defined using the mirikizumab-treated periods after the first administration of mirikizumab.

***a All treatment periods where mirikizumab is administered plus off miri/post-treatment follow-up time.**

表 2.7.2.4-13　ベースライン後の ADA の状態の概要と最大抗体価

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、中国の被験者を除く）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population　　PDPM
- All Treatment Periods where Miri is is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Postbaseline TE ADA Status	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=385) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1188) n (%)
TE ADA Evaluable	378 (100)	1159 (100)
TE ADA-	290 (76.7)	949 (81.9)
TE ADA Inconclusive	0	0
TE ADA+	88 (23.3) [100]	210 (18.1) [100]
Max Titer 1:20	18 (4.8) [20.5]	38 (3.3) [18.1]
Max Titer 1:40	20 (5.3) [22.7]	38 (3.3) [18.1]
Max Titer 1:80	17 (4.5) [19.3]	38 (3.3) [18.1]
Max Titer 1:160	14 (3.7) [15.9]	37 (3.2) [17.6]
Max Titer 1:320	7 (1.9) [8.0]	25 (2.2) [11.9]
Max Titer 1:640	5 (1.3) [5.7]	21 (1.8) [10.0]
Max Titer 1:1280	2 (0.5) [2.3]	0
Max Titer 1:2560	3 (0.8) [3.4]	7 (0.6) [3.3]
Max Titer 1:5120	0	2 (0.2) [1.0]
Max Titer 1:10240	1 (0.3) [1.1]	2 (0.2) [1.0]
Max Titer 1:163840	0	1 (0.1) [0.5]
Max Titer 1:327680	1 (0.3) [1.1]	1 (0.1) [0.5]

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.
Note:
Denominator for (%) is the number of patients evaluable for TE ADA. Denominator for [%] is the number of TE ADA+ patients.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
(1) A patient is evaluable for TE ADA if the patient has a nonmissing baseline ADA result, and at least 1 nonmissing postbaseline ADA result.
(2) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA+ if they have a 'NOT PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a titer >= 1:20 (treatment-induced); or a 'PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a >= 4-fold increase in titer (treatment-boosted).
(3) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA Inconclusive if not TE ADA+ and >= 20% of their postbaseline samples are ADA Inconclusive.
(4) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA- if the patient is not TE ADA+ and is not TE ADA Inconclusive.

(5) Baseline for TE ADA+ status is defined using the last ADA assessment prior to first administration of study medication (mirikizumab or comparator); Postbaseline is defined using the mirikizumab-treated periods after the first administration of mirikizumab.

表 2.7.2.4-14　ベースライン後の ADA の状態の概要と最大抗体価

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、日本人被験者のみ）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population **PDPM**
- All Treatment Periods where Miri is is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set - Patients from Japan Sites (Studies AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set - Patients from Japan Sites (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Postbaseline TE ADA Status	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=47) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=127) n (%)
TE ADA Evaluable	47 (100)	126 (100)
TE ADA-	22 (46.8)	78 (61.9)
TE ADA Inconclusive	0	0
TE ADA+	25 (53.2) [100]	48 (38.1) [100]
Max Titer 1:20	1 (2.1) [4.0]	4 (3.2) [8.3]
Max Titer 1:40	6 (12.8) [24.0]	9 (7.1) [18.8]
Max Titer 1:80	3 (6.4) [12.0]	7 (5.6) [14.6]
Max Titer 1:160	4 (8.5) [16.0]	6 (4.8) [12.5]
Max Titer 1:320	4 (8.5) [16.0]	11 (8.7) [22.9]
Max Titer 1:640	2 (4.3) [8.0]	4 (3.2) [8.3]
Max Titer 1:1280	2 (4.3) [8.0]	0
Max Titer 1:2560	1 (2.1) [4.0]	3 (2.4) [6.3]
Max Titer 1:10240	1 (2.1) [4.0]	2 (1.6) [4.2]
Max Titer 1:163840	0	1 (0.8) [2.1]
Max Titer 1:327680	1 (2.1) [4.0]	1 (0.8) [2.1]

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.
Note:Denominator for (%) is the number of patients evaluable for TE ADA. Denominator for [%] is the number of TE ADA+ patients.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
(1) A patient is evaluable for TE ADA if the patient has a nonmissing baseline ADA result, and at least 1 nonmissing postbaseline ADA result.
(2) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA+ if they have a 'NOT PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a titer >= 1:20 (treatment-induced); or a 'PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA result with a >= 4-fold increase in titer (treatment-boosted).
(3) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA Inconclusive if not TE ADA+ and >= 20% of their postbaseline samples are ADA Inconclusive.
(4) A patient evaluable for TE ADA is TE ADA- if the patient is not TE ADA+ and is not TE ADA Inconclusive.
(5) Baseline for TE ADA+ status is defined using the last ADA assessment prior to first administration of study medication (mirikizumab or comparator); Postbaseline is defined using the mirikizumab-treated periods after the first administration of mirikizumab.

表 2.7.2.4-15　日本人及び外国人の最大抗体価別の被験者数

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposure 併合解析セット、中国の被験者を除く）

投与期間中の最大抗体価	UC Treatment Regimen 併合解析セット								UC Immunogenicity Mirikizumab Exposure 併合解析セット							
	日本人			外国人			日本人＋外国人		日本人			外国人			日本人＋外国人	
	N=25 [28.4%]			N=63 [71.6%]			N=88		N=48 [22.9%]			N=162 [77.1%]			N=210	
1:20	1	(4.0%)	[5.6%]	17	(27.0%)	[94.4%]	18	(20.5%)	4	(8.3%)	[10.5%]	34	(21.0%)	[89.5%]	38	(18.1%)
1:40	6	(24.0%)	[30.0%]	14	(22.2%)	[70.0%]	20	(22.7%)	9	(18.8%)	[23.7%]	29	(17.9%)	[76.3%]	38	(18.1%)
1:80	3	(12.0%)	[17.6%]	14	(22.2%)	[82.4%]	17	(19.3%)	7	(14.6%)	[18.4%]	31	(19.1%)	[81.6%]	38	(18.1%)
1:160	4	(16.0%)	[28.6%]	10	(15.9%)	[71.4%]	14	(15.9%)	6	(12.5%)	[16.2%]	31	(19.1%)	[83.8%]	37	(17.6%)
1:320	4	(16.0%)	[57.1%]	3	(4.8%)	[42.9%]	7	(8.0%)	11	(22.9%)	[44.0%]	14	(8.6%)	[56.0%]	25	(11.9%)
1:640	2	(8.0%)	[40.0%]	3	(4.8%)	[60.0%]	5	(5.7%)	4	(8.3%)	[19.0%]	17	(10.5%)	[81.0%]	21	(10.0%)
1:1280	2	(8.0%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	2	(2.3%)	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)
1:2560	1	(4.0%)	[33.3%]	2	(3.2%)	[66.7%]	3	(3.4%)	3	(6.3%)	[42.9%]	4	(2.5%)	[57.1%]	7	(3.3%)
1:5120	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)	0	(0.0%)	[0.0%]	2	(1.2%)	[100.0%]	2	(1.0%)
1:10240	1	(4.0%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	1	(1.1%)	2	(4.2%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	2	(1.0%)
1:163840	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)	—	0	(0.0%)	1	(2.1%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	1	(0.5%)
1:327680	1	(4.0%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	1	(1.1%)	1	(2.1%)	[100.0%]	0	(0.0%)	[0.0%]	1	(0.5%)

*補足: 日本人、外国人、又は日本人＋外国人の各集団内での割合を(%)で示した。各抗体価の集団内での割合を[%]で示した。外国人は中国の被験者を除く。

2.7.2.4.6.3.2 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、ミリキズマブを投与したすべての UC 患者での免疫原性を評価することを目的とした。AMAN 試験、AMBG 試験、及び AMAP 試験でミリキズマブを投与されたすべての被験者のうち、1159 例で免疫原性の評価を行った。

2.7.2.4.6.3.2.1 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況

免疫原性のベースラインの評価には、ミリキズマブの初回投与の時期に関わらず、すべての被験者について AMAN 試験でベースライン時に採取した検体を用いた（第 2.7.2.4.3.3 項）。

全体的に、UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットでのベースラインの免疫原性は、UC Treatment Regimen 併合解析セットと同じ傾向であった（表 2.7.2.4-8）。

TE-ADA の評価が可能であった 1159 例のベースラインの測定結果の概要は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：45 例（3.9%）
- NAb 陽性：19 例（1.6%）
- 抗体価：1:10～1:320、ADA 陽性の場合の抗体価中央値 1:10（表 2.7.2.4-16）

2.7.2.4.6.3.2.2 ベースラインの ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人）

TE-ADA の評価が可能であった日本人被験者 126 例の、ベースラインの測定結果（表 2.7.2.4-9）の概要は以下のとおりであった。

- ADA 陽性：3/126 例（2.4%）
- NAb 陽性：2/126 例（1.6%）
- 抗体価：1:20～1:40、抗体価中央値 1:20

症例数が少ないため解釈に限界があるが、日本人被験者の ADA 陽性及び NAb 陽性の被験者割合は全体集団と同程度であった。ベースラインで ADA 陽性の日本人被験者 3 例のベースラインの抗体価も、特段高いものではなかった。

2.7.2.4.6.3.2.3 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況

全体的に、UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの TE-ADA 及び中和抗体の発現割合は低く、UC Treatment Regimen 併合解析セットと同じ傾向であった（表 2.7.2.4-8）。AMAN 試験、AMBG 試験、及び AMAP 試験でミリキズマブを投与されて免疫原性の評価が可能な 1159 例の測定結果概要を以下に示す。

210/1159 例（18.1%）	203/1159 例（17.5%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	7/1159 例（0.6%）	治験薬増強性 TE-ADA

また、NAb 陽性の被験者は 198 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 17.1%（198/1159 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 94.3%（198/210 例）であった。

2.7.2.4.6.3.2.4 ベースライン後の TE-ADA 及び中和抗体の発現状況（日本人）

TE-ADA が評価可能であった日本人被験者 126 例のうち、AMAN 試験、AMBG 試験、及び AMAP 試験で TE-ADA 陽性となった被験者は 48 例であった（表 2.7.2.4-9）。TE-ADA の分類別内訳は以下のとおりであった。

48/126 例（38.1%）	48/126 例（38.1%）	治験薬誘発性 TE-ADA
	0/126 例（0%）	治験薬増強性 TE-ADA

TE-ADA 陽性となった被験者の割合は、全体集団と比較して日本人被験者で高かった。

また、NAb 陽性の被験者は 45 例であり、TE-ADA が評価可能であった被験者のうちの 35.7%（45/126 例）、TE-ADA 陽性となった被験者のうちの 93.8%（45/48 例）であった。TE-ADA 陽性となった被験者の中で NAb 陽性となった割合では、全体集団及び日本人被験者で大きな差はなかった。

2.7.2.4.6.3.2.5 TE-ADA の結果の概要

最初の TE-ADA 発現までの時間

TE-ADA 陽性の被験者 210 例のうち、62 例（29.5%）がミリキズマブの初回投与後 3 ヵ月以内に TE-ADA 陽性となった。また、TE-ADA 陽性被験者の過半数（138/210 例、65.7%）がミリキズマブの投与開始後 6 ヵ月以内に TE-ADA 陽性となった（表 2.7.2.4-11）。29 例（13.8%）が、投与期間中の評価可能な最後の検体で TE-ADA 陽性となった（表 2.7.2.4-12）。

TE-ADA の発現動態

UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットで TE-ADA 陽性であった被験者 210 例のうち、投与期間中に 1 回のみ TE-ADA 陽性となったのは 62 例（29.5%）であった。TE-ADA 陽性被験者の大部分（151/210 例、71.9%）で、抗体価は経時的に低下し、そのうち 86 例（41.0%）は最後の検体でベースライン値又はそれ以下の抗体価に戻った（表 2.7.2.4-12）。

42 例（20.0%）の被験者は最後の検体で初めて最大抗体価に達した。さらに 17 例（8.1%）の被験者は最後の時点の前に最大抗体価に達し、最後の時点まで最大値を維持した。

TE-ADA 抗体価

TE-ADA 陽性の被験者の投与期間中の最大抗体価を、全体集団及び日本人集団のそれぞれで表にまとめ（表 2.7.2.4-13 及び表 2.7.2.4-14）、さらに日本人と外国人を比較する表を作成した（表 2.7.2.4-15）。

TE-ADA 陽性の被験者の 54.3%（114/210 例）で、投与期間中の最大抗体価は 1:160 未満であった（表 2.7.2.4-13）。日本人被験者では、TE-ADA 陽性の被験者の 41.7%（20/48 例）で、投与期間中の最大抗体価が 1:160 未満であった（表 2.7.2.4-14）。なお、全般的に、1:160 未満の抗体価の被験者では有効性評価項目への TE-ADA の影響が認められていない（第 2.7.2.4.6.3.4.3 項）。

ミリキズマブを投与されたすべての被験者での最大抗体価は、UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット及び UC Treatment Regimen 併合解析セットのいずれにも含まれた 1 例で認められた 1:327680、並びに UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットのみに含まれた 1 例で認められた 1:163840 であった。この 2 例の被験者はいずれも日本人であった（表 2.7.2.4-14 及び表 2.7.2.4-15）。

治験薬増強性 TE-ADA 陽性の被験者 7 例（いずれも外国人）の結果を以下に示す。

- 2 例はベースラインの TE-ADA が 1:20、ベースライン後の最大抗体価が 1:160 であった。
- 5 例はベースラインの TE-ADA が 1:10、ベースライン後の最大抗体価が 1:40～1:640 であった。

表 2.7.2.4-16　ミリキズマブの ADA のベースラインからベースライン後の最大値へのシフトテーブル

（UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、中国の被験者を除く）

TE ADA Evaluable Patients
UC Miri Exposures Safety Population **PDPM**
- All Treatment Periods where Miri is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Maximum Postbaseline ADA Titer	Baseline ADA Titer: ADA NP n (%)	1:10 n (%)	1:20 n (%)	1:40 n (%)	1:80 n (%)	1:320 n (%)	Total n (%)
ADA NP	781 (67.4)	12 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	798 (68.9)
1:10	130 (11.2)	8 (0.7)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	141 (12.2)
1:20	38 (3.3)*	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	44 (3.8)
1:40	37 (3.2)*	1 (0.1)*	0	0	1 (0.1)	0	39 (3.4)
1:80	37 (3.2)*	1 (0.1)*	0*	1 (0.1)	0	0	39 (3.4)
1:160	33 (2.8)*	2 (0.2)*	2 (0.2)*	0*	0	1 (0.1)	38 (3.3)
1:320	25 (2.2)*	0*	0*	0*	0*	1 (0.1)	26 (2.2)
1:640	20 (1.7)*	1 (0.1)*	0*	0*	0*	0	21 (1.8)
1:2560	7 (0.6)*	0*	0*	0*	0*	0*	7 (0.6)
1:5120	2 (0.2)*	0*	0*	0*	0*	0*	2 (0.2)
1:10240	2 (0.2)*	0*	0*	0*	0*	0*	2 (0.2)
1:163840	1 (0.1)*	0*	0*	0*	0*	0*	1 (0.1)
1:327680	1 (0.1)*	0*	0*	0*	0*	0*	1 (0.1)
Total	1114 (96.1)	26 (2.2)	9 (0.8)	4 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.2)	1159 (100)

Abbreviations: miri = mirikizumab; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; NP= not Present; UC = Ulcerative Colitis.

Note:
A patient evaluable for TE ADA is TE ADA+ if they have a 'NOT PRESENT' baseline result and any subsequent 'PRESENT' postbaseline ADA

*** Marks categories that constitute TE ADA+.**

2.7.2.4.6.3.3 第 3 相試験での免疫原性の薬物動態への影響

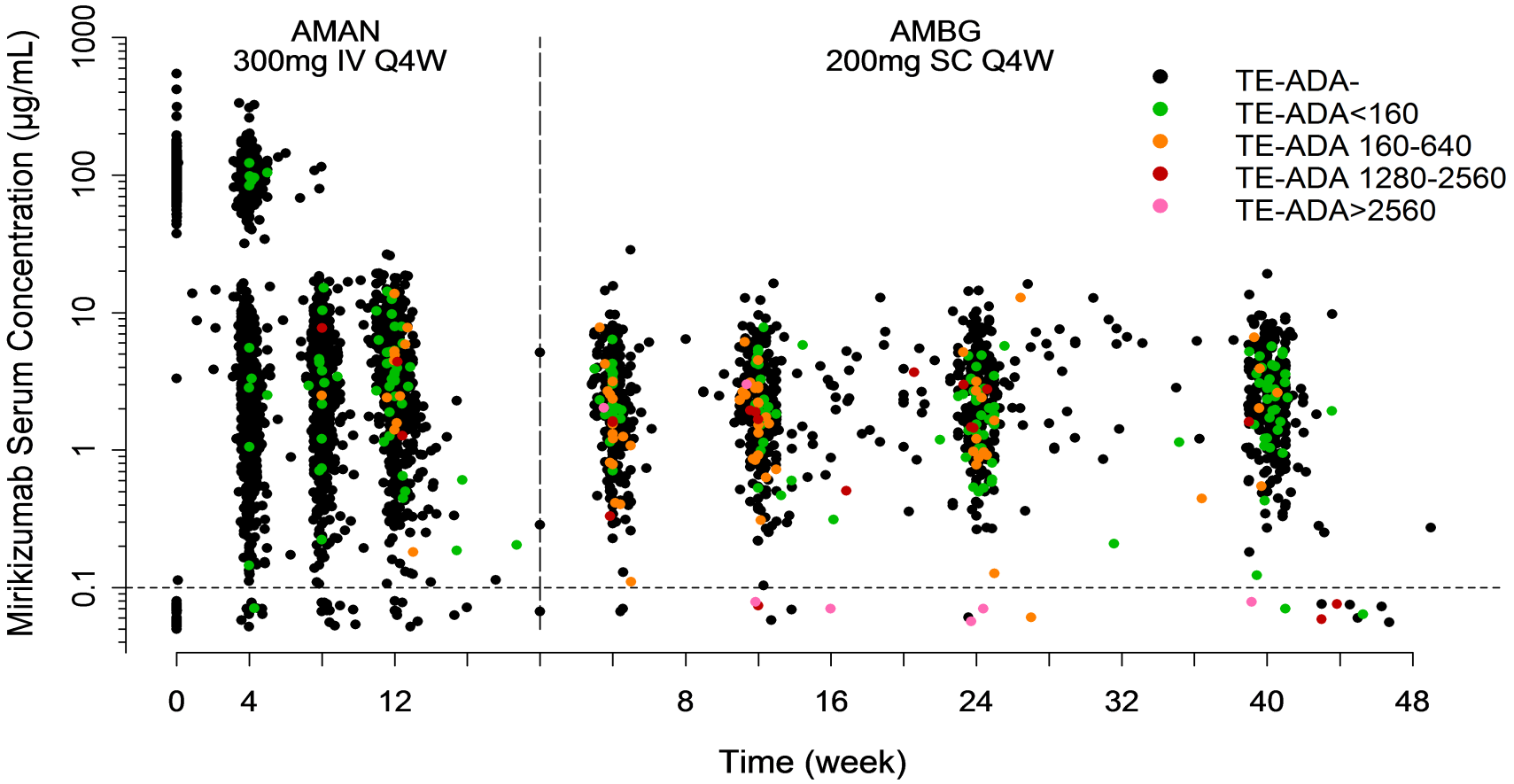
免疫原性の薬物動態への影響は、グラフによる視覚的評価と、第 3 相 PopPK モデルを用いた評価を行い、検討した。

2.7.2.4.6.3.3.1 グラフによる視覚的評価

UC Treatment Regimen 併合解析セットを用いて、AMAN 試験の寛解導入期の 12 週間及び AMBG 試験の寛解維持期の 40 週間（合計で 52 週間）の、免疫原性がミリキズマブの PK へ及ぼす影響を評価した。AMAN 試験でミリキズマブ導入レスポンダーとなり、AMBG 試験でミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与する群に再割付けされた被験者のデータを、AMBG 試験では主に評価した。

まず、最大抗体価とミリキズマブ濃度との関連性を、図を用いて検討した。AMAN 試験及び AMBG 試験でミリキズマブをそれぞれ静脈内投与及び皮下投与したときの個々の被験者のミリキズマブトラフ濃度の実測値を、TE-ADA 陰性又は陽性、及び陽性の場合は静脈内又は皮下投与期間中の最大抗体価ごとに層別し、散布図で示した（図 2.7.2.4-2）。大部分の TE-ADA 陽性被験者のミリキズマブ濃度は、TE-ADA 陰性の被験者の濃度とおおむね同等であった。TE-ADA 抗体価が 1:160 以上であった被験者のうち、一部の少数の被験者では、200 mg Q4W 皮下投与前濃度が定量下限未満となるミリキズマブ濃度の低下傾向がみられた。

この傾向は、計 7 例（うち日本人被験者 5 例）と限られるものの、TE-ADA の抗体価が 1:1280 以上と抗体価が高い被験者でより顕著であった。



Abbreviations: IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation of the LY3074828 (mirikizumab) bioanalytical assay; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.

Note: Individual dots represent individual PK samples. The week 4 visit in study AMAN included samples taken both before and after the mirikizumab infusion. The horizontal dashed line represents the LLOQ value (0.1µg/mL) reported from bioanalytical results.

図 2.7.2.4-2　AMAN 試験でミリキズマブ 300 mg Q4W 静脈内投与及び AMBG 試験でミリキズマブ 200 mg Q4W 皮下投与時のミリキズマブ濃度実測値と最大抗体価との関係

次に、ミリキズマブ曝露量低下と TE-ADA 抗体価との関連性をさらに評価するため、最大 TE-ADA 抗体価が 1:160 以上の各被験者について、血清ミリキズマブ濃度と 52 週間（寛解導入期及び寛解維持期）の ADA の時間経過に伴うプロファイルを重ね合わせ、図示した。

以下の条件のすべてに合致する場合、TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下があったと判定した。

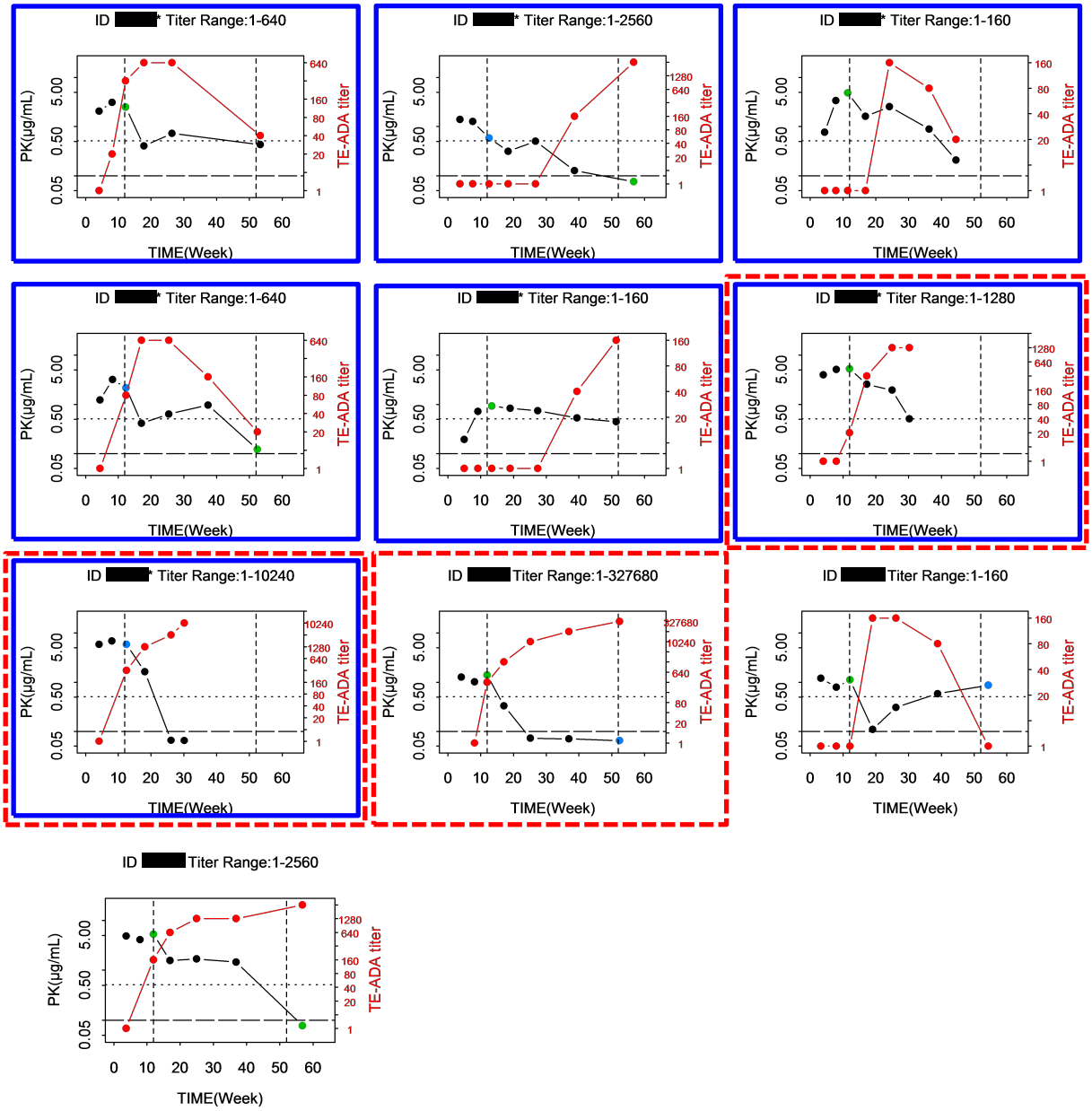
- 最大 TE-ADA 抗体価が 1:160 以上である。
  （これは、この検証の対象被験者の条件でもある。TE-ADA による曝露量への影響を受けている可能性が最も高い被験者を含めると同時に、抗体価のカットオフ値として合理性も確保する保守的な閾値である。）
- 寛解維持期にミリキズマブ濃度がカットオフ値 0.511 ug/mL 未満に低下している。
  （このカットオフ値は、AMBG 試験でミリキズマブ 200 mg を Q4W で皮下投与された ADA 陰性被験者の Week 4、12、24、及び 40 時点の検体でのトラフ濃度の 5 パーセンタイルから設定した。）
- TE-ADA 発現後にミリキズマブ濃度が変化している。

その結果、TE-ADA 最大抗体価が 1:160 以上の被験者 32 例のうち 10 例は、TE-ADA 陽性となった後、ミリキズマブ曝露量が低下していたと判定された。

ミリキズマブ曝露量が低下した 10 例の被験者の薬物動態と抗体価の動態を図 2.7.2.4-3 に示した。このうち、TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下により有効性の減弱が認められたと判断した被験者は 7 例であり、青枠（実線）で囲って示した。有効性の減弱は、表 2.7.2.4-17 に示す基準に従って判定した。なお、TE-ADA による有効性への影響については、第 2.7.2.4.6.3.4 項でより詳細に示す。

また、TE-ADA 最大抗体価が 1:160 以上であったが、TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下がなかった被験者 22 例の、薬物動態と抗体価の動態を図 2.7.2.4-4 に示した。

図 2.7.2.4-3 及び図 2.7.2.4-4 で、日本人被験者の結果は赤枠（破線）で囲って示した。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; LLOQ = lower limit of quantitation of the LY3074828 (mirikizumab) bioanalytical assay; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment emergent antidrug antibody.

Note: Patients denoted with an asterisk (*) next to their ID are the 7 patients identified as having a loss of efficacy, which corresponds to reduced PK and TE ADA.

Black circles are PK concentrations with green and blue circles representing clinical response and clinical remission based on modified Mayo score, respectively, at Weeks 12 and 52. Red circles represent TE ADA titer profile.

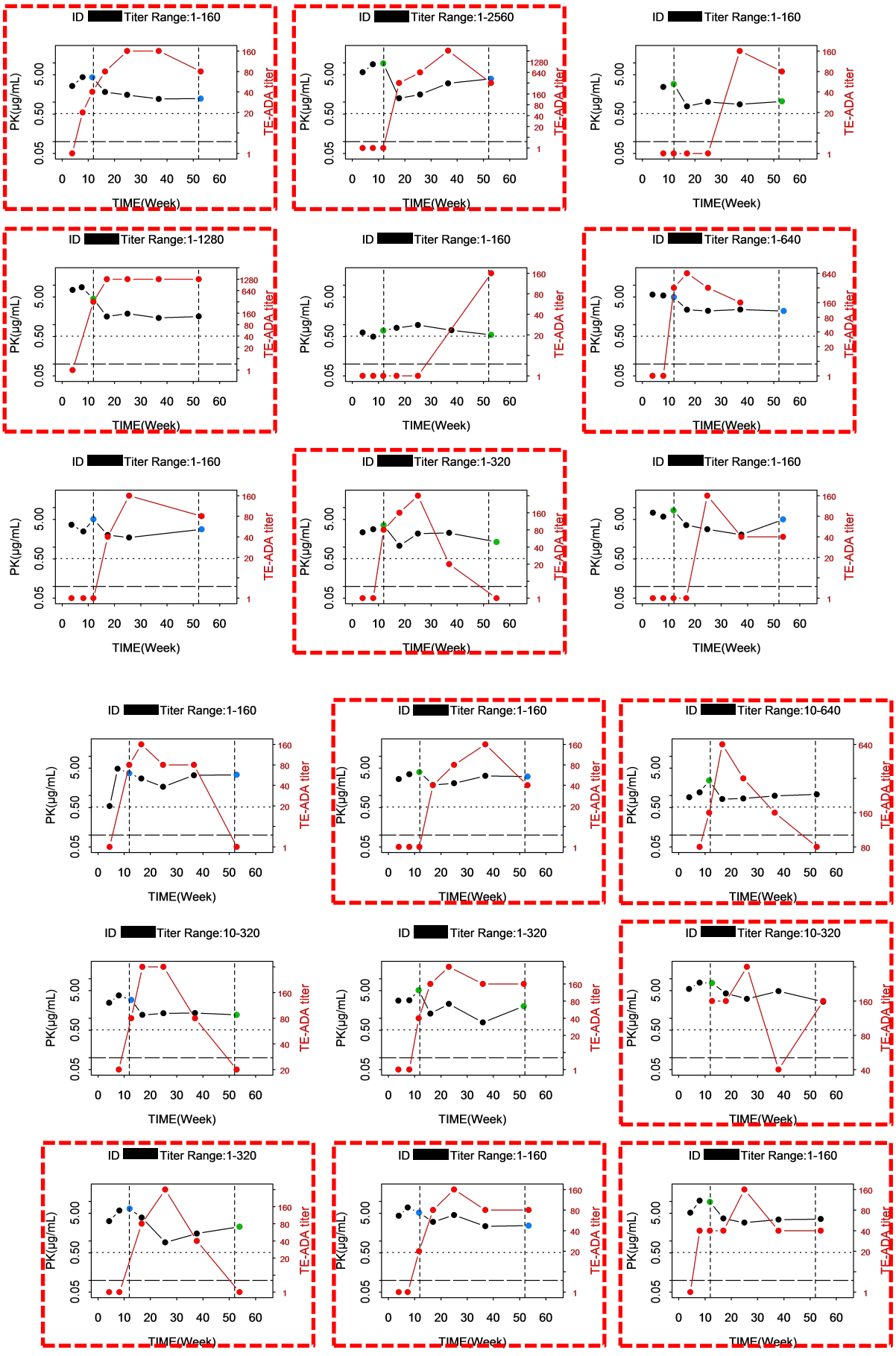
Horizontal dotted line represents 5th percentile of trough concentrations at Weeks 4, 12, 20, and 40 in all ADA negative samples from patients who received 200 mg SC Q4W in the Study AMBG (0.511 µg/mL).

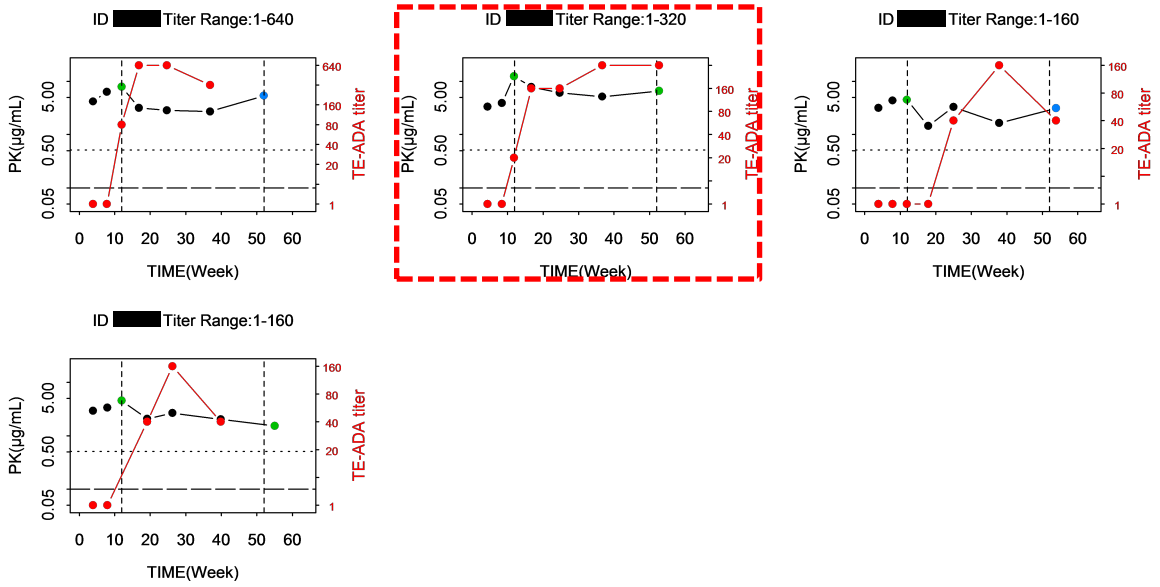
Horizontal dashed line represents BQL value (0.1 µg/mL) reported from bioanalytical results.

Vertical dashed lines indicate time of Weeks 12 and 52.

青枠（実線）は TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下により有効性の欠如が認められたと判断した 被験者。赤枠（破線）は日本人被験者 。

図 2.7.2.4-3　個々の被験者の PK と TE-ADA プロファイル（AMBG 試験でミリキズマブ寛解維持投与へ割り付けされ、TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下があった被験者）


ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-2560
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-1280
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-640
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-320
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:10-640
ID [redacted] Titer Range:10-320
ID [redacted] Titer Range:1-320
ID [redacted] Titer Range:10-320
ID [redacted] Titer Range:1-320
ID [redacted] Titer Range:1-160
ID [redacted] Titer Range:1-160
PK(μg/mL)
TE-ADA titer
TIME(Week)



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; LLOQ = lower limit of quantitation of the LY3074828 (mirikizumab) bioanalytical assay; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibody.

Note: Black circles are PK concentrations with green and blue circles representing clinical response and clinical remission based on modified Mayo score, respectively, at Weeks 12 and 52. Red circles represent TE ADA titer profile.

Horizontal dotted line represents 5th percentile of trough concentrations at Weeks 4, 12, 20, and 40 in all ADA negative samples from patients who received 200 mg SC Q4W in the Study AMBG (0.511 µg/mL).

Horizontal dashed line represents LLOQ value (0.1 µg/mL) reported from bioanalytical results.

Vertical dashed lines indicate time of Weeks 12 and 52.

赤枠（破線）は日本人被験者。

図 2.7.2.4-4　個々の被験者の PK と TE-ADA プロファイル（AMBG 試験でミリキズマブ寛解維持投与へ割り付けされ、TE-ADA に関連したミリキズマブ曝露量の低下がなかった被験者）

表 2.7.2.4-17　薬物動態及び有効性に対する TE-ADA の影響の評価における有効性減弱の基準

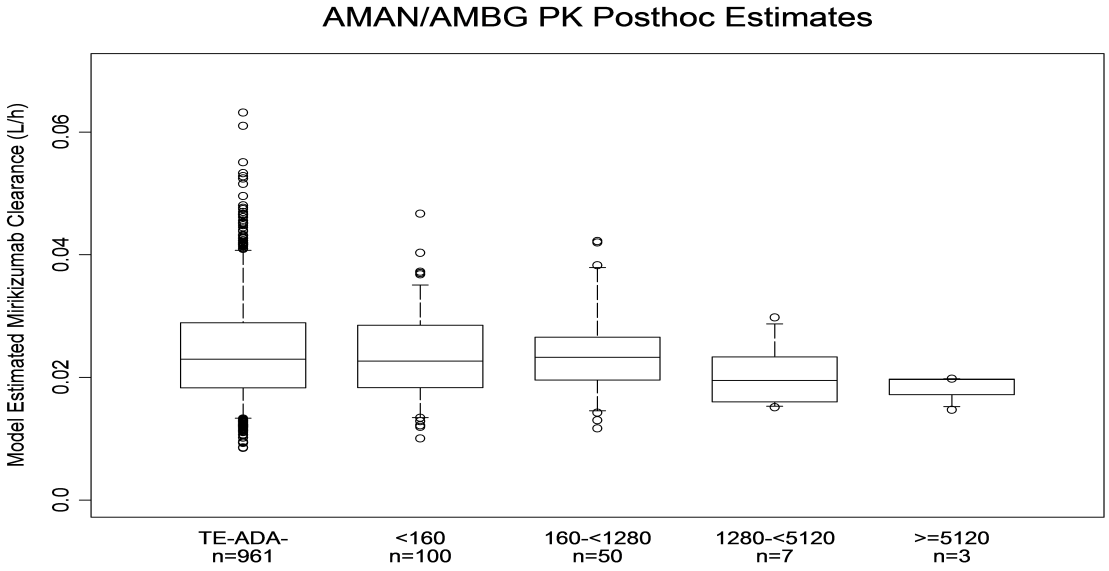
AMAN 試験		AMBG 試験		有効性減弱
臨床的寛解	臨床的改善	臨床的寛解	臨床的改善	
○	○	-	-	あり
-	○	-	-	あり
○	○	-	○	あり
-	○	-	○	なし
○	○	○	○	なし
-	○	○	○	なし

Note: Based on how these endpoints are evaluated, any patient achieving Clinical Remission will also have achieved Clinical Response. Clinical evaluations were made at Week 12 of the Study AMAN (end of study) and Week 40 of the Study AMBG (end of the study; Week 52 overall).

2.7.2.4.6.3.3.2　　モデルに基づく評価

ミリキズマブの PK に対する免疫原性の影響を、AMAN 試験及び AMBG 試験のミリキズマブ濃度データを併合した第 3 相 PopPK モデルで評価した。UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットの被験者のうち、AMBG 試験寛解維持期の最後の時点（AMAN 試験投与開始時を起点とすると Week 52 時点）までの評価可能な PK データを有する被験者のみを解析対象とした。ミリキズマブのクリアランスに対する免疫原性の定量的な影響を共変量探索で検討した。抗体価は時間変化共変量として評価した。TE-ADA 及び NAb をそれぞれ 2 値共変量（陽性又は陰性）で評価した。

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。モデル推定したクリアランス値を TE-ADA 抗体価別のグループで比較した結果、TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者との間、並びに TE-ADA 抗体価別のグループ間で、差は認められなかった（図 2.7.2.4-5）。ただし、この検証では、TE-ADA 抗体価が高値であった被験者が少なかったために統計学的有意差が認められなかった可能性があることに注意が必要である。また、統計学的有意差が認められなかったことに伴い、PK の最終モデルにクリアランスの共変量として免疫原性が含まれないため、推定クリアランス値はミリキズマブ曝露量に対する TE-ADA の影響が含まれないことにも注意が必要である。



Abbreviations: n = number of patients; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Note: Patients were categorized by the maximum observed TE ADA (1:X) in the population PK analysis dataset. The horizontal line in each box represents the median; the top and bottom sides of the box represent the 25th and 75th percentiles; the whiskers extend to the 5th and 95th percentiles; and circles represent data points outside of the 5th or 95th percentile.

図 2.7.2.4-5　モデルから推定された Post hoc クリアランス値と TE-ADA 抗体価
（AMAN 試験及び AMBG 試験）

次に、第 3 相 PopPK/PD 解析で、ミリキズマブ曝露量と有効性の関係のモデルにおいて免疫原性の影響を TE-ADA 陽性が共変量となるかどうかで検討した。その結果、免疫原性はミリキズマ

ブの有効性パラメータに大きく影響を与えるものではなかった。ただし、免疫原性の有効性 PK への影響については母集団 PK モデル解析の場合と同様で解釈には注意が必要である。

2.7.2.4.6.3.3.3 免疫原性の薬物動態への影響の評価のまとめ

以上の結果より、TE-ADA とミリキズマブ曝露量についてのグラフによる視覚的評価及びモデルに基づく評価のいずれでも、TE-ADA 陽性になった UC 被験者の大多数で、TE-ADA 陰性の UC 被験者と一貫するミリキズマブ曝露量が認められ、TE-ADA の発現は概してミリキズマブの PK に大きく影響を与えるものではないと考えられた。一方で、TE-ADA 抗体価が 1:160 以上の被験者のうちの一部（10/32 例）で、TE-ADA に関連するミリキズマブ濃度の低下が認められた。

2.7.2.4.6.3.4 第 3 相試験での免疫原性の有効性への影響

有効性に対する免疫原性の影響は、UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セットを用いて評価した。臨床的寛解、内視鏡的改善（Mayo 内視鏡的サブスコア 0 又は 1）、及び臨床的改善に対する免疫原性の影響を評価し、本項に要約した。また、Mayo SF サブスコア、Mayo RB サブスコア、及び便意切迫感に関する NRS スコアのベースラインからの平均変化量についても解析し、本項に示した。

有効性に対する TE-ADA の影響は、TE-ADA 陽性又は陰性の結果、並びに最大抗体価によって評価した。初めに TE-ADA 陽性と陰性の被験者で各有効性の評価項目の結果を比較し、次に抗体価の基準値（1:80、1:160、1:320、1:640、及び 1:1280）に基づきそれぞれ層別して各有効性の評価項目の結果を比較した（表 2.7.2.4-18）。この同じコホートの被験者を低抗体価と高抗体価に異なる基準値で分類して繰り返し評価する方法で、有効性に明らかな影響を及ぼす抗体価の閾値の有無を確認した。この評価では、それぞれの基準値の分類を全体に対して繰り返し実施したため、解析結果の表には被験者が重複して表示されており、カテゴリーがネスト構造であること（例：抗体価 1:640 以上のグループには抗体価 1:1280 以上のグループの全被験者が含まれる）に注意して解釈する必要がある。

2.7.2.4.6.3.4.1 解析対象集団での TE-ADA の発現状況

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セットで評価対象であった 356 例の TE-ADA の発現状況（表 2.7.2.4-18）の概要を以下に示す。

- TE-ADA 陽性：87 例（24.4%）
- TE-ADA 陽性被験者の多く（63.2%）が ADA 抗体価 1:160 未満もしくは TE-ADA 陰性であった。

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セットで評価対象であった 47 例の日本人被験者の ADA の発現状況（表 2.7.2.4-19）の概要を以下に示す。

- TE-ADA 陽性：25 例（53.2%）
- TE-ADA 陽性被験者の多く（68.1%）が ADA 抗体価 1:160 未満もしくは TE-ADA 陰性であった。

2.7.2.4.6.3.4.2 TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者のベースライン特性

TE-ADA 陽性となった被験者と、TE-ADA 陰性であった被験者のベースラインの疾患特性及び UC 治療状況は、おおむね同様であった（表 2.7.2.5-24）。AMAN 試験のベースライン（ミリキズマブ投与期間全体の Week 0）で、MMS、Mayo 内視鏡的サブスコア、及びコルチコステロイド又は免疫調節剤の併用割合もまた、TE-ADA 陽性被験者と陰性被験者で同様であった。ただし、ベースライン以前の生物学的製剤又は JAK 阻害剤による治療が無効であった被験者では、TE-ADA 陽性が 27.6%であったのに対し、TE-ADA 陰性が 37.9%であった。さらに、ベースラインで TE-ADA 陽性被験者の 42.5%は全大腸炎型であり、平均 UC 罹病期間は 5.94 年であったのに対し、TE-ADA 陰性被験者では全大腸炎型は 31.6%で、平均 UC 罹病期間は 7.14 年であった。

日本人被験者の TE-ADA 陽性及び TE-ADA 陰性で、ベースラインの特性のうち、MMS 平均値（6.08 及び 6.68）、免疫調節剤の併用割合（16.0%及び 45.5%）、ベースライン以前の生物学的製剤又は JAK 阻害剤による治療が無効であった割合（24.0%及び 50.0%）、全大腸炎型の割合（56.0%及び 31.8%）、及び平均 UC 罹病期間（6.31 及び 9.79 年）で違いがみられた（表 2.7.2.5-25）。

一方で、抗体価の特定の基準値で層別した場合の被験者のベースラインの疾患特性及び UC 治療状況の傾向は、全体集団と日本人被験者とで概して大きな違いはみられなかった（表 2.7.2.5-24 及び表 2.7.2.5-25）。

2.7.2.4.6.3.4.3 TE-ADA 陽性被験者での有効性

表 2.7.2.4-18 に示すとおり、TE-ADA 陽性又は陰性別に被験者を分けて、臨床的寛解、内視鏡的改善、及び臨床的改善の各評価項目を達成した割合を比較すると、いずれの項目でも TE-ADA 陽性の被験者（それぞれ 57.5%、65.5%、及び 82.8%）では、TE-ADA 陰性の被験者（それぞれ 47.6%、56.5%、及び 79.6%）よりも数値的に高かった。しかし、層別する抗体価の基準値の上昇に伴って、これらの各有効性評価項目を達成した被験者の割合は、TE-ADA が高い被験者で TE-ADA 陰性又は抗体価が低い被験者よりも数値的に低くなった。免疫原性の影響の評価に用いた有効性評価項目では、有効性に影響が認められた TE-ADA 抗体価が項目により少しずつ異なり、一貫した閾値となる抗体価は見出せなかった。そのため、以下の TE-ADA の有効性に対する影響の考察では、TE-ADA の特定の基準値で被験者を層別したときに有効性評価項目を達成した被験者の割合（%）で絶対値 10 以上の差が認められた場合を、有効性の減弱が臨床的に意味のある割合の被験者で認められた（もしくは有効性が認められた割合が臨床的に意味のある低さだった）と定義した。

臨床的寛解及び臨床的改善では、TE-ADA 抗体価が 1:160 以上の被験者（9.0%）で、臨床的に意味のある割合の被験者に有効性の減弱が認められた（表 2.7.2.4-18）。内視鏡的改善では、TE-ADA 抗体価が 1:320 以上の被験者（5.1%）で、臨床的に意味のある割合の被験者に有効性の減弱が認められた（表 2.7.2.4-18）。Mayo RB サブスコアのベースラインからの変化量、及び Mayo SF サブスコアのベースラインからの変化量でも、TE-ADA 抗体価が 1:320 以上の被験者で同様の傾向が認められた（表 2.7.2.5-14）。便意切迫感に関する NRS スコアのベースラインからの変化量では、TE-ADA 抗体価が 1:1280 以上の被験者（2.0%）で、同様の傾向が認められた（表 2.7.2.5-14）。

TE-ADA 陽性で抗体価が高値の被験者での有効性

AMBG 試験の Week 40 に臨床的寛解を達成した割合は、抗体価が 1:160 以上の被験者で 37.5%であり、TE-ADA 陰性の被験者を含む抗体価が 1:160 未満の被験者の 51.2%と比較して、臨床的に意味のある低さだった。

AMBG 試験の Week 40 に内視鏡的改善を達成した割合は、抗体価が 1:320 以上の被験者で 44.4%であり、TE-ADA 陰性の被験者を含む抗体価が 1:320 未満の被験者の 59.5%と比較して、臨床的に意味のある低さだった（表 2.7.2.4-18）。

AMBG 試験の Week 40 に臨床的改善を達成した割合は、抗体価が 1:160 以上の被験者で 71.9%であり、TE-ADA 陰性の被験者を含む抗体価が 1:160 未満の被験者の 81.2%と比較して低かった。

以上のとおり、これらの 3 つの評価項目で、抗体価が高いほど有効性が減弱することが示唆された。しかし、抗体価が高値の被験者数は少なく、例えば抗体価が 1:160 以上、1:320 以上、1:640 以上、及び 1:1280 以上の被験者は、それぞれ 9.0%、5.1%、3.4%、及び 2%であった。

TE-ADA 抗体価高値の被験者での有効性の減弱は、炎症性腸疾患の治療に対する他の生物学的製剤の使用でも認められているものである（Vermeire et al. 2018）。

TE-ADA 陽性の日本人被験者での有効性

日本人被験者を対象に、TE-ADA 陽性又は陰性別、並びに TE-ADA の特定の基準値で被験者を層別したときの、有効性評価項目を達成した被験者の割合（%）を表 2.7.2.4-18 及び表 2.7.2.5-15 に示した。

各有効性評価項目を達成した被験者の割合は、TE-ADA 陰性と比較して TE-ADA 陽性で数値的に低くなった。また、TE-ADA 陰性又は抗体価が特定の基準値より低い被験者と比較して、TE-ADA 抗体価が特定の基準値より高い被験者で数値的に低い傾向が認められた。日本人集団は例数が限られているため、確定的な解釈は困難であるが、全体集団と類似の傾向が認められた。

表 2.7.2.4-18　AMBG 試験 Week 40 の ADA 評価結果別の主な有効性アウトカム
（UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット、中国の被験者を除く）

Key Outcomes at AMBG Week 40 by ADA Status Categories

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy Analysis Set, Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG)

ADA Status Category	n (%)	Clinical Remission	Endoscopic Improvement	Clinical Response
All Subjects	356 (100.0)	50.0% (178/356)	58.7% (209/356)	80.3% (286/356)
TE ADA-	269 (75.6)	47.6% (128/269)	56.5% (152/269)	79.6% (214/269)
TE ADA+	87 (24.4)	57.5% (50/87)	65.5% (57/87)	82.8% (72/87)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	307 (86.2)	49.5% (152/307)	58.3% (179/307)	80.5% (247/307)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	49 (13.8)	53.1% (26/49)	61.2% (30/49)	79.6% (39/49)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	324 (91.0)	51.2% (166/324)	59.6% (193/324)	81.2% (263/324)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	32 (9.0)	37.5% (12/32)	50.0% (16/32)	71.9% (23/32)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	338 (94.9)	51.5% (174/338)	59.5% (201/338)	81.1% (274/338)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	18 (5.1)	22.2% (4/18)	44.4% (8/18)	66.7% (12/18)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	344 (96.6)	50.6% (174/344)	59.0% (203/344)	81.1% (279/344)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	12 (3.4)	33.3% (4/12)	50.0% (6/12)	58.3% (7/12)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:1280	349 (98.0)	50.4% (176/349)	59.0% (206/349)	80.8% (282/349)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:1280	7 (2.0)	28.6% (2/7)	42.9% (3/7)	57.1% (4/7)

NOTE: Efficacy data from AMBG Week 40 in AMAN Miri Responders after 52 weeks of treatment.

表 2.7.2.4-19　AMBG 試験 Week 40 の ADA 評価結果別の主な有効性アウトカム
（UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 解析セット、日本人被験者のみ）

Key Outcomes at AMBG Week 40 by ADA Status Categories

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy Analysis Set, Patients in Japan (Studies: AMAN/AMBG)

ADA Status Category	n (%)	Clinical Remission	Endoscopic Improvement	Clinical Response
All Subjects	47 (100.0)	48.9% (23/47)	57.4% (27/47)	76.6% (36/47)
TE ADA-	22 (46.8)	54.5% (12/22)	59.1% (13/22)	90.9% (20/22)
TE ADA+	25 (53.2)	44.0% (11/25)	56.0% (14/25)	64.0% (16/25)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	29 (61.7)	48.3% (14/29)	55.2% (16/29)	82.8% (24/29)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	18 (38.3)	50.0% (9/18)	61.1% (11/18)	66.7% (12/18)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	32 (68.1)	53.1% (17/32)	59.4% (19/32)	84.4% (27/32)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	15 (31.9)	40.0% (6/15)	53.3% (8/15)	60.0% (9/15)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	36 (76.6)	55.6% (20/36)	61.1% (22/36)	83.3% (30/36)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	11 (23.4)	27.3% (3/11)	45.5% (5/11)	54.5% (6/11)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	40 (85.1)	50.0% (20/40)	57.5% (23/40)	82.5% (33/40)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	7 (14.9)	42.9% (3/7)	57.1% (4/7)	42.9% (3/7)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:1280	42 (89.4)	50.0% (21/42)	59.5% (25/42)	81.0% (34/42)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:1280	5 (10.6)	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)

NOTE: Efficacy data from AMBG Week 40 in AMAN Miri Responders after 52 weeks of treatment.

2.7.2.4.6.3.4.4 薬物動態及び有効性に対する TE-ADA の影響

TE-ADA とミリキズマブの PK との関連性を評価した結果、TE-ADA 最大抗体価が 1:160 以上の被験者 32 例のうち、10 例で曝露量の低下が認められた（図 2.7.2.4-3）。この関連をさらに探索的に解析するために、AMAN 試験及び AMBG 試験での臨床的寛解及び臨床的改善と TE-ADA との関連を、Week 12 時点（AMAN 試験終了時）と AMBG 試験の最終来院時までの有効性の減弱を含めて評価した。この評価では、AMAN 試験で臨床的寛解を達成したが、AMBG 試験では達成しなかった被験者を、有効性減弱と判断した。また、AMAN 試験で臨床的改善を達成した被験者は、AMBG 試験で臨床的寛解又は臨床的改善を達成した場合に、有効性が維持されたと判断した（表 2.7.2.4-17）。

その結果、曝露量の低下が認められた 10 例のうち 7 例は、AMAN 試験終了時点でミリキズマブ導入レスポンダーと評価されていたが、AMBG 試験終了時点では表 2.7.2.4-17 の基準に基づき有効性減弱と判断した（図 2.7.2.4-3 の青枠で示した 7 例）。

以上のように、AMAN 試験でミリキズマブ 300 mg Q4W を静脈内投与し、AMBG 試験で 200 mg Q4W を皮下投与した被験者の 2.0%（7/356 例）で、高い TE-ADA 抗体価と PK の低下及び有効性の減弱との関連性が認められた。

2.7.2.4.6.3.5 第 3 相試験での免疫原性の安全性に及ぼす影響

全体的に、TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者との間で、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応の発現割合に臨床的に問題となる差ではなかった。

2.7.2.4.6.3.5.1 UC Treatment Regimen 併合解析セット

広域語及び狭域語を用いて UC Treatment Regimen 併合解析セットを検索した結果、過敏症反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性（15.2%、44/290 例）と TE-ADA 陽性（15.9%、14/88 例）で同程度であった。狭域語を用いた検索では、過敏症反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（11.0%、32/290 例）で TE-ADA 陽性の被験者（5.7%、5/88 例）と比較して高かった（表 2.7.2.5-16）。

1 件以上の注入部位反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（0.3%、1/290 例）と TE-ADA 陽性の被験者（0%、0/88 例）で同程度であった（表 2.7.2.5-17）。

1 件以上の注射部位反応（HLT）を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（8.3%、24/290 例）と TE-ADA 陽性の被験者（10.2%、9/88 例）で同程度であった（表 2.7.2.4-18）。

以上の結果から、UC Treatment Regimen 併合解析では、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応のそれぞれと TE-ADA との因果関係を結論づけることはできなかった。

2.7.2.4.6.3.5.2 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット

広域語及び狭域語を用いて UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットを検索した結果、過敏症反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性（広域語及び狭域語でそれぞれ 10.5%［100/949 例］及び 9.1%［86/949 例］）と TE-ADA 陽性（11.0%［23/210 例］及び 9.5%［20/210 例］）で同程度であった。（表 2.7.2.5-18）。

1 件以上の注入部位反応（HLT）を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（0.6%、5/901 例）と TE-ADA 陽性の被験者（1.0%、2/193 例）で同程度であった（表 2.7.2.5-19）。

1 件以上の注射部位反応（HLT）を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（7.6%、53/694 例）と TE-ADA 陽性の被験者（9.4%、17/181 例）で、臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.2.5-20）。

以上の結果から、UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析では、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応のそれぞれと TE-ADA との因果関係を結論づけることはできなかった。

2.7.2.4.6.3.5.3 UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット（日本人）

広域語及び狭域語を用いて UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セットを検索した結果、過敏症反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性（21.8%）と TE-ADA 陽性（27.1%）で同程度であった。狭域語を用いた検索では、過敏症反応を発現した被験者の割合は TE-ADA 陰性の被験者で 15.4%、TE-ADA 陽性の被験者で 12.5%であり、同程度であった（表 2.7.2.5-21）。

1 件以上の注入部位反応を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（1.3%）と TE-ADA 陽性の被験者（0%）で同程度であった（表 2.7.2.5-22）。

1 件以上の注射部位反応（HLT）を発現した被験者の割合は、TE-ADA 陰性の被験者（7.5%）と TE-ADA 陽性の被験者（9.8%）で同程度であった（表 2.7.2.5-23）。

以上の結果から、全体集団と同様に、日本人集団においても TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者との間で、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.2.4.6.3.6 第 3 相試験でのベースライン時の ADA による影響

第 2.7.2.4.6.3.2.1 項及び第 2.7.2.4.6.3.2.2 項に示したとおり、ミリキズマブを 1 回以上投与された TE-ADA の評価が可能な被験者 1159 例のうち、45 例（3.9%）でベースライン時に ADA が認められ、そのうちの 19 例（1.6%）が NAb と判定された（表 2.7.2.4-8）。日本人集団では 126 例のうち 3 例（2.4%）でベースライン時に ADA が認められ、そのうちの 2 例が NAb と判定された（表 2.7.2.4-9）。ベースラインの抗体価は 2 例で 1:320 であったが、その他の被験者では 1:80 以下であった（表 2.7.2.4-16）。

図 2.7.2.4-2 に示すミリキズマブ投与期間中の TE-ADA 抗体価と比較すると、ベースラインの ADA 抗体価はとても低く、ADA 抗体価がミリキズマブ濃度に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。投与期間中に TE-ADA 抗体価が 1:320 以上となった被験者のうち、ベースラインで ADA が認められたのは 1 例のみであり、その被験者のベースラインの抗体価は 1:10 であった。

以上の結果から、ベースラインの抗体価を考慮すると、第 3 相試験全体で、ベースライン時の ADA はミリキズマブの結果に明らかな影響を及ぼさないと判断した。

2.7.2.4.6.3.7 抗体価が高値の TE-ADA 陽性被験者の特徴

52 週のミリキズマブ投与期間を通して、UC Treatment Regimen 併合解析セットでの TE-ADA 発現割合は 23.3%であり（表 2.7.2.4-8）、抗体価は概して低かった（表 2.7.2.4-13）。一部の抗体価高値の被験者で有効性の減弱が認められたため（表 2.7.2.4-18）、これらの抗体価高値の被験者を対象にさらに検証を行い、共通因子を探索した。

2.7.2.4.6.3.7.1 人種

探索の結果、共通因子の 1 つは人種であると考えられた。

TE-ADA 陽性の被験者の割合の人種による違い

第 2.7.2.4.4.2 項に示した通り、併合解析の対象に中国の被験者は含まれていないが、本項では、アジア人での傾向を示すために、UC Treatment Regimen 併合解析セットに中国の治験実施医療機関で登録した被験者を含めたデータを記載する。この場合、TE-ADA の評価が可能なアジア人被験者は 382 例中 93 例（24.3%）であり、このうちの 45 例（48.4%）が TE-ADA 陽性であった（表 2.7.2.4-20）。UC Treatment Regimen 併合解析セットの TE-ADA 評価が可能な日本人被験者は 378 例中 47 例（12.4%）であり、このうちの 25 例（53.2%）が TE-ADA 陽性であった（第 2.7.2.4.6.3.1.4 項）。上述のとおり、UC Treatment Regimen 併合解析セットの全体集団での TE-ADA 陽性被験者の割合は 23.3%であることから、アジア人被験者及び日本人被験者で TE-ADA 発現割合が高いことが示された。

TE-ADA の高値の被験者の割合の人種による違い

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 併合解析セットに中国の被験者を合わせた場合、TE-ADA 陽性の被験者は全体集団で 382 例中 90 例（25.0%）、アジア人集団で 97 例中 47 例（48.5%）であった。TE-ADA 陽性 90 例のうち 13 例（14.4%）で高い抗体価が認められ（1:640 以上）、この 13 例中 12 例（92.3%）はアジア人であった。

このように最大抗体価が高い被験者の大部分はアジア人であったが、一方で、アジア人の被験者の多く（78/89 例、87.6%）は TE-ADA 陰性か TE-ADA 抗体価が 1:640 未満のいずれかであった（表 2.7.2.4-21）。

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 併合解析セットの日本人では、47 例中 25 例（53.2%）で TE-ADA が陽性であった。TE-ADA 陽性 25 例のうち 7 例（28.0%）が 1:640 以上の抗体価を示した。TE-ADA 陰性か TE-ADA 抗体価が 1:640 未満のいずれかであった日本人被験者は 40 例であり、日本人全体の 85.1%であった。

アジア人被験者での安全性に対する TE-ADA の影響

全体集団（第 2.7.2.4.6.3.5.1 項）と同様に、アジア人被験者でも TE-ADA は有害事象の発現に影響を及ぼさなかった。すなわち、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応の発現割合は、アジア人の TE-ADA 陽性被験者（それぞれ 8.7%、6.4%、及び 0%）及び TE-ADA 陰性被験者（それぞれ 10.3%、5.9%、及び 0.6%）のいずれでも低く、全体集団と同程度であった。

アジア人被験者での有効性に対する TE-ADA の影響

第 2.7.2.4.6.3.4.3 項で述べたとおり TE-ADA 抗体価が高い被験者で有効性が減弱する傾向が認められ、抗体価が高い被験者の大部分はアジア人であった（表 2.7.2.4-21）。アジア人被験者での臨床的寛解の達成率は、TE-ADA 抗体価が 1:320 以上の被験者で 26.7%であり、抗体価が低い被験者の 47.3%と比較して低かった（表 2.7.2.4-21）。

非アジア人被験者では 1:320 超の抗体価はほとんど認められなかったため、人種間での抗体価の影響に関する比較は困難であったが、アジア人被験者でもミリキズマブの臨床的に意味のある有効性が認められている。UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 併合解析セットで、全体集団及びアジア人被験者の臨床的寛解の達成割合はそれぞれ 50.0%及び 43.8%であった（表 2.7.2.4-21）。また、AMBG 試験のミリキズマブ導入レスポンダーのアジア人被験者で Week 40（AMAN 試験と合わせたミリキズマブの投与期間としては Week 52）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 43.0%であったのに対し、プラセボ群では 25.5%であった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.38）。

アジア人被験者での PK に対する TE-ADA の影響

PK モデル解析では、人種及び民族は有意な共変量ではなかった。特に、ミリキズマブ 300 mg Q4W の静脈内投与及び 200 mg Q4W の皮下投与での主な PK パラメータ及び曝露量の推定値は、非アジア人被験者とアジア人被験者で同程度であった（第 2.7.2.3.1.1 項、第 2.7.2.3.1.9 項）。

PK に対する ADA の影響の評価では、最大抗体価が 1:160 以上であった被験者は 32 例であり（第 2.7.2.4.6.3.3.1 項）、このうち 10 例は最初に TE-ADA 陽性となった後にミリキズマブ曝露量が低下した。この 10 例中 7 例はアジア人であった。PK 及び有効性に対する ADA の影響の評価では、全体で 2.0%（7/356 例）の被験者で高い TE-ADA 抗体価が PK 及び有効性に及ぼす影響が認められ（第 2.7.2.4.6.3.4.4 項）、このうち 5 例はアジア人であった。

2.7.2.4.6.3.7.2 その他の共通因子

人種の他にも、抗体価高値の被験者で共通するいくつかのベースラインの人口統計学的特性が認められた。

第 2.7.2.4.6.3.4.2 項で述べたとおり、過去に他の生物学的製剤又は JAK 阻害剤による治療が無効であった被験者は全体集団と比較して TE-ADA を発現する割合が低く（TE-ADA 発現割合はそれぞれ 19.0%及び 24.4%）、この傾向は TE-ADA 抗体価が高いほど顕著であった。TE-ADA 抗体価が 1:320 以上で、過去に他の生物学的製剤又はトファシチニブによる治療が無効であった被験者は 3 例（16.7%）のみであった（表 2.7.2.5-24）。日本人被験者でも、TE-ADA を発現する被験者の割合は、過去に他の生物学的製剤又はトファシチニブによる治療が無効であった被験者（35.3%）と全体集団（53.2%）で類似の傾向であった（表 2.7.2.5-25）。

また、TE-ADA 抗体価が 1:320 以上の被験者 18 例のうち、9 例（50.0%）は全大腸炎型であり、10 例（55.6%）はベースラインの MMS が 7～9（高度）であった（表 2.7.2.5-24）。日本人被験者でも全体集団と傾向が類似しており、TE-ADA 抗体価が 1:320 以上の被験者 11 例のうち、6 例（54.5%）は全大腸炎型であり、5 例（45.5%）はベースラインの MMS が 7～9（高度）であった。

表 2.7.2.4-20　TE-ADA 及び NAb の評価結果

（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Immunogenicity Mirikizumab Exposures 併合解析セット、アジア人のみ）

UC Maintenance Responder Safety Population - Weeks 0 - 52
UC Miri Exposures Safety Population　　PDPM
- All Treatment Periods where Miri is is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time
UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set- Patients with Asian Race (Studies: AMAN/AMBG)
UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set - Patients with Asian Race (Studies: AMAN/AMBG/AMAP)

Category	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=93) n (%)	UC Immunogenicity Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=272) n (%)
Patients Evaluable for TE ADA *a	93	267
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline	2 (2.2)	8 (3.0)
Neutralizing at Baseline	1 (1.1)	3 (1.1)
Patients with Postbaseline TE ADA+ *b	45 (48.4)	92 (34.5)
Neutralizing Antibodies Present	43 (46.2)	89 (33.3)
Neutralizing Antibodies Inconclusive	0	0
Treatment-Induced TE ADA+	44 (47.3)	91 (34.1)
Treatment-Boosted TE ADA+	1 (1.1)	1 (0.4)
Patients with Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	0	0
Patients with Postbaseline TE ADA- *b	48 (51.6)	175 (65.5)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent; ADA = anti-drug antibodies; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Denominator for percentage (%) is the number of patients who are TE ADA Evaluable.
UC treatment regimen integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG; patients are censored at the time of receiving their first dose of rescue treatment.
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAN/AMBG/AMAP.
*a A patient is TE ADA evaluable if there is at least one non-missing test result for mirikizumab ADA for baseline period and the postbaseline period. All percentages are relative to the total number of TE ADA evaluable patients.
*b A TE ADA evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from the baseline measurement (treatment-boosted). If the baseline result is ADA not present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA present with a titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA inconclusive if 20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA inconclusive.

表 2.7.2.4-21　Week 40 の ADA 評価結果別の臨床的寛解を達成した被験者の割合

（UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy 併合解析セット、人種別、中国の被験者を除く）

Clinical Remission at AMBG Week 40 by ADA Status Categories and Race Group

UC Treatment Regimen Immunogenicity and Efficacy Analysis Set, Excluding Patients in China (Studies: AMAN/AMBG)

	All Patients		White Race		Asian Race		Other Race	
ADA Status Category	n (%)	Remission	n (%)	Remission	n (%)	Remission	n (%)	Remission
All Subjects	356 (100.0)	50.0% (178/356)	257 (100.0)	51.4% (132/257)	89 (100.0)	43.8% (39/89)	10 (100.0)	70.0% (7/10)
TE ADA-	269 (75.6)	47.6% (128/269)	218 (84.8)	48.6% (106/218)	46 (51.7)	39.1% (18/46)	5 (50.0)	80.0% (4/5)
TE ADA+	87 (24.4)	57.5% (50/87)	39 (15.2)	66.7% (26/39)	43 (48.3)	48.8% (21/43)	5 (50.0)	60.0% (3/5)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:80	307 (86.2)	49.5% (152/307)	239 (93.0)	50.6% (121/239)	61 (68.5)	41.0% (25/61)	7 (70.0)	85.7% (6/7)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:80	49 (13.8)	53.1% (26/49)	18 (7.0)	61.1% (11/18)	28 (31.5)	50.0% (14/28)	3 (30.0)	33.3% (1/3)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:160	324 (91.0)	51.2% (166/324)	251 (97.7)	52.2% (131/251)	65 (73.0)	43.1% (28/65)	8 (80.0)	87.5% (7/8)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:160	32 (9.0)	37.5% (12/32)	6 (2.3)	16.7% (1/6)	24 (27.0)	45.8% (11/24)	2 (20.0)	0.0% (0/2)
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:320	338 (94.9)	51.5% (174/338)	254 (98.8)	52.0% (132/254)	74 (83.1)	47.3% (35/74)	10 (100.0)	70.0% (7/10)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:320	18 (5.1)	22.2% (4/18)	3 (1.2)	0.0% (0/3)	15 (16.9)	26.7% (4/15)		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:640	344 (96.6)	50.6% (174/344)	256 (99.6)	51.6% (132/256)	78 (87.6)	44.9% (35/78)	10 (100.0)	70.0% (7/10)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:640	12 (3.4)	33.3% (4/12)	1 (0.4)	0.0% (0/1)	11 (12.4)	36.4% (4/11)		
TE ADA-, or TE ADA+ with Max Titer < 1:1280	349 (98.0)	50.4% (176/349)	257 (100.0)	51.4% (132/257)	82 (92.1)	45.1% (37/82)	10 (100.0)	70.0% (7/10)
TE ADA+ with Max Titer >= 1:1280	7 (2.0)	28.6% (2/7)			7 (7.9)	28.6% (2/7)		

NOTE: Efficacy data from AMBG Week 40 in AMAN Miri Responders after 52 weeks of treatment.

2.7.2.4.7 免疫原性の結論

ミリキズマブの理化学的及び構造的データに基づく免疫原性のリスク因子は想定されていない。ミリキズマブの申請用法及び用量、並びに UC 患者集団への投与に関連した免疫原性発現のリスク因子は想定されていない。

ADA の検出及び特性の評価は、頑健性及び再現性のある免疫原性分析法で実施された。ミリキズマブの第 3 相試験全体集団での、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（Garcês and Demengeot 2018）、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言われている。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。

TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者との間で、過敏症反応、注射部位反応、及び注入部位反応の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。そのため、TE-ADA は、これらの事象の発現に影響しないものと考えられた。

以上の結果から、少数の TE-ADA 抗体価高値の被験者で PK 及び有効性の低下が認められたものの、免疫原性は、UC 患者でのミリキズマブの全体的なベネフィット／リスクプロファイルに悪い影響を及ぼさないと考えられた。UC 患者でのミリキズマブの免疫原性プロファイルは、許容可能なものであると考える。

【参考文献】

Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, et al. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):471–481.

Chen YQ, Pottanat TG, Carter QL, et al. Affinity capture elution bridging assay: a novel immunoassay format for detection of anti-therapeutic protein antibodies. *J Immunol Methods*. 2016;431:45-51. https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.02.008

D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218 2224. https://doi.org/10.1002/ibd.22917

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. May 19, 2017. Accessed February 22, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicityassessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019. Accessed February 22, 2021. https://www.fda.gov/media/119788/download

Garcês S and Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 53: 37–48. doi: 10.1159/000478077.

Holtkamp W, Stollberg T, Reis HE. Serum interleukin-6 is related to disease activity but not disease specificity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(2):123-126. https://doi.org/10.1097/00004836-199503000-00010

Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1407-1415. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000057

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

Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, et al. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):465-474. https://doi.org/10.1007/s00535-017-1401-7

Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1470-1479. https://doi.org/10.1002/ibd.21896

Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. 2012;14(3):559–70. https://doi.org/10.1208/s12248-012-9367-0

Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology. 2004*;126(6):1593-1610. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.070

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516

Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG, CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-1528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572

Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(10):723–751. https://doi.org/10.2165/00003088-200140100-00003

Shou M, Hayashi M, Pan Y, et al. Modeling, prediction, and in vitro in vivo correlation of CYP3A4 induction. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(11):2355–2370. https://doi.org/10.1124/dmd.108.020602

Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Struga ła I, et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009;57(4):291–294. https://doi.org/10.1007/s00005-009-0031-z

Umehara Y, Kudo M, Nakaoka R, et al. Serum proinflammatory cytokines and adhesion molecules in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(72):879–882.

Vermeire S; Gils A; Accosato P et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv in Gastroenterol*. 2018;11:1-13. https://doi.org/10.1177%2F1756283X17750355

Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):309–318. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60661-9

Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10090):135–144. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30930-3

Wang J, Wang YMC, Ahn HY. Biological products for the treatment of psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications. *AAPS J*. 2014;16(5):938-947. https://doi.org/10.1208/s12248-014-9637-0