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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観 3
2.7.3.1.2 試験デザイン 3
2.7.3.1.2.1 主要な第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験） 3
2.7.3.1.2.2 その他の第 3 相試験（AMAP 試験） 7
2.7.3.1.2.3 第 2 相試験（AMAC 試験） 7
2.7.3.1.3 主要な第 3 相試験の有効性評価項目 8
2.7.3.1.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目 8
2.7.3.1.3.1.1 Mayo スコア 11
2.7.3.1.3.1.2 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale 11
2.7.3.1.3.1.3 Geboes スコア 11
2.7.3.1.3.2 その他の副次評価項目 12
2.7.3.1.3.3 新たに開発した評価指標 15
2.7.3.1.3.3.1 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale の開発 15
2.7.3.1.3.3.2 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale の解釈 15
2.7.3.1.3.3.3 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale を用いた評価項目 16
2.7.3.1.4 有効性の統計手法 17
2.7.3.1.4.1 解析対象集団 17
2.7.3.1.4.1.1 AMBG 試験の継続導入解析コホート 18
2.7.3.1.4.1.2 AMBG 試験の再導入解析コホート 18
2.7.3.1.4.1.3 eCOA エラー 18
2.7.3.1.4.2 解析方法 19
2.7.3.1.4.2.1 投与群間の比較 19
2.7.3.1.4.2.2 欠測データの取扱い 19
2.7.3.1.4.2.3 主要評価項目及び重要な副次評価項目での多重性の調整 20
2.7.3.1.4.2.4 COVID-19 世界的流行への解析上の対応 22
2.7.3.1.4.2.5 部分集団解析 23
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 第 3 相試験 24
2.7.3.2.1.1 AMAN 試験 24
2.7.3.2.1.1.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目 24
2.7.3.2.1.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別） 26
2.7.3.2.1.1.3 その他の副次評価項目 29
2.7.3.2.1.1.3.1 症候軽減の早期発現 29
2.7.3.2.1.1.4 その他の部分集団解析 32
2.7.3.2.1.1.4.1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 32
2.7.3.2.1.1.4.2 ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用 35
2.7.3.2.1.1.5 補助的解析 37
2.7.3.2.1.1.5.1 感度分析 37
2.7.3.2.1.2 AMBG 試験 37
2.7.3.2.1.2.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目 37
2.7.3.2.1.2.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別） 40
2.7.3.2.1.2.3 その他の副次評価項目 43
2.7.3.2.1.2.3.1 症候軽減の維持 43
2.7.3.2.1.2.4 その他の部分集団解析 47

2.7.3.2.1.2.4.1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 47
2.7.3.2.1.2.4.2 ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用 50
2.7.3.2.1.2.5 その他の有効性解析 52
2.7.3.2.1.2.5.1 AMAN 試験の導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与 52
2.7.3.2.1.2.5.2 LOR が確認された被験者での非盲検再導入投与後の有効性の回復 53
2.7.3.2.1.2.6 補助的解析 54
2.7.3.2.1.2.6.1 感度分析 54
2.7.3.2.2 第 2 相試験 54
2.7.3.2.2.1 AMAC 試験 54
2.7.3.2.2.1.1 寛解導入期の曝露量に基づく用量調整 55
2.7.3.2.2.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目 55
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 59
2.7.3.3.1 日本人集団の結果 59
2.7.3.3.1.1 第 3 相試験 59
2.7.3.3.1.1.1 AMAN 試験 59
2.7.3.3.1.1.1.1 被験者背景及び被験者の内訳 59
2.7.3.3.1.1.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目 59
2.7.3.3.1.1.1.3 主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別） 62
2.7.3.3.1.1.2 AMBG 試験 65
2.7.3.3.1.1.2.1 被験者背景及び被験者の内訳 65
2.7.3.3.1.1.2.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目 65
2.7.3.3.1.2 第 2 相試験 70
2.7.3.3.1.2.1 AMAC 試験 70
2.7.3.3.1.2.1.1 被験者背景及び被験者の内訳 70
2.7.3.3.1.2.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目 70
2.7.3.3.2 免疫原性が有効性に与える影響 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.4.1 寛解導入療法 75
2.7.3.4.2 寛解維持療法 76
2.7.3.4.3 日本人の推奨用法・用量 77
2.7.3.4.4 自己投与 78
2.7.3.4.4.1 被験者背景 78
2.7.3.4.4.2 自己投与の有効性への影響 78
2.7.3.4.4.3 自己投与の総合評価 82
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 83

略語一覧

略語	定義
BMI	body mass index
CI	信頼区間（confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
CRP	C 反応性タンパク（C-reactive protein）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
eCOA	電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcome assessment）
ES	内視鏡所見サブスコア（endoscopic subscore）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
IBDQ	炎症性腸疾患質問票（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内（intravenous）
JAK	ヤヌスキナーゼ（Janus kinase）
LOR	効果減弱（loss of Response）
LS-mean	最小二乗平均値（least squares mean）
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	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measures）
MMS	modified Mayo スコア（modified Mayo score）
mNRI	modified nonresponder imputation
NRI	nonresponder imputation
NRS	numeric rating scale
PGRC	患者による変化に関する全般的評価（Patient's Global Rating of Change）
PGRS	患者による重症度に関する全般的評価（Patient's Global Rating of Severity）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PP	治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
Q4W	4 週ごと（every 4 weeks）
Q12W	12 週ごと（every 12 weeks）
RB	直腸出血（rectal bleeding）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SC	皮下（subcutaneous）
SD	標準偏差（standard deviation）
SF	排便回数（stool frequency）
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
TE-ADA	治験薬の投与開始後に生じた抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
VAS	Visual analog scale
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Instrument

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
AMAC	I6T-MC-AMAC
AMAN	I6T-MC-AMAN
AMAP	I6T-MC-AMAP
AMBG	I6T-MC-AMBG

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

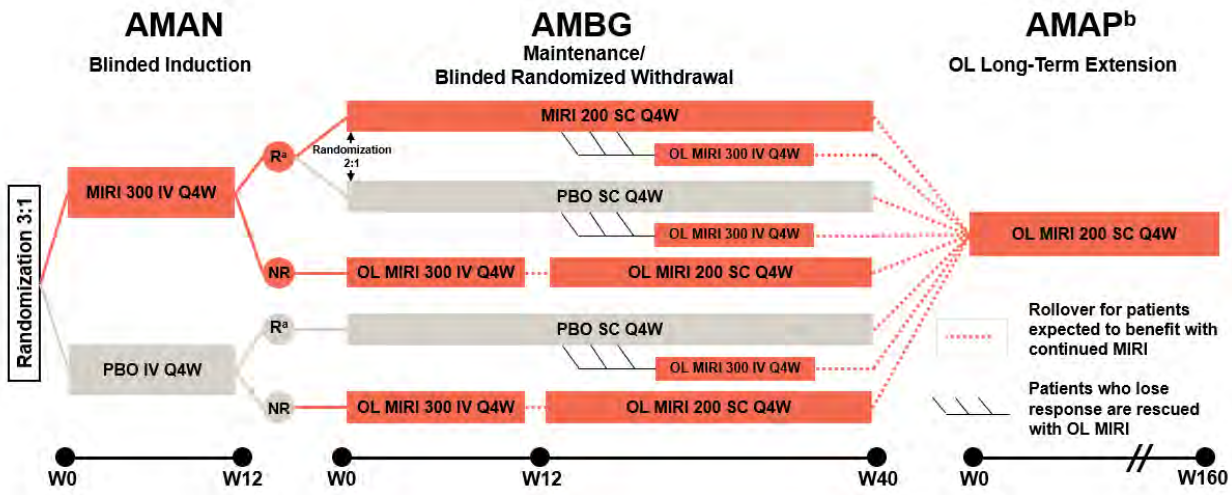
2.7.3.1.1　臨床開発プログラムの概観

中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としたミリキズマブの有効性は、日本人が参加した以下の国際共同試験 3 試験で評価した。第 3 相寛解導入試験（AMAN 試験）

- 第 3 相寛解維持試験（AMBG 試験）
- 第 2 相試験（AMAC 試験）

UC 患者を対象としたミリキズマブの第 3 相試験の概観を図 2.7.3.1-1 に示す。AMAN 試験（12 週間）及び AMBG 試験（40 週間）から、52 週間にわたるミリキズマブ投与の有効性評価が可能となった。AMAN 試験及び AMBG 試験では、従来の治療薬、生物学的製剤、又は JAK 阻害剤に対して効果不十分、効果減弱、又は忍容性不良の被験者でのミリキズマブの有効性及び安全性を評価した。

長期継続投与試験である AMAP 試験は本医薬品製造販売承認申請時点で継続中であり、主な有効性評価には含めなかった。



Abbreviations: IV = intravenous; MIRI = mirikizumab; MMS = modified Mayo score; NR = nonresponder; OL = open-label; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; R = responder; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; W = week.

a Responders at Week 12 of Study AMAN are defined as achieving a decrease in the MMS of at least 2 points and at least 30% decrease from baseline, and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

b Includes patients that completed the Phase 2 Study AMAC, not shown.

図 2.7.3.1-1　UC 患者を対象としたミリキズマブの第 3 相試験の概観

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　主要な第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）

UC を対象としたミリキズマブの主要な第 3 相試験は、寛解導入と寛解維持のそれぞれの治療目標に合わせて以下の 2 試験で構成されている。

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

AMBG 試験では、以下のミリキズマブ投与の有効性も評価した。

- AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者に対するミリキズマブ継続導入投与
- LOR が確認された被験者に対するミリキズマブ再導入投与

被験者集団

内視鏡的所見及び組織学的所見に基づき 3 ヵ月以上前に UC の確定診断を受けた、18 歳以上 80 歳以下の、男性又は女性を対象とした。ベースラインの前 14 日以内に MMS が 4～9 かつ ES が 2 以上として定義される、中等症から重症の活動性 UC を有し、かつ UC の所見が直腸から口側の結腸に進展している被験者を組み入れた。また、従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤）、生物学的製剤（抗 TNF 抗体又は抗インテグリン抗体）、又は JAK 阻害剤（トファシチニブ）に対して効果不十分、効果減弱、又は忍容性不良の被験者を対象とした。

効果不十分、効果減弱、及び忍容性不良の定義は AMAN 試験治験実施計画書（第 5.3.5.1.2 項）に示した。

試験デザイン

AMAN 試験及び AMBG 試験の試験デザインの特徴を表 2.7.3.1-1 に示す。試験デザインの詳細は、それぞれ第 2.7.6.8 項及び第 2.7.6.9 項に示した。

表 2.7.3.1-1　AMAN 試験及び AMBG 試験のデザインの特徴

デザインの特徴	AMAN 試験（寛解導入試験、Week 0～12）	AMBG 試験（寛解維持試験、Week 12～52）
試験デザイン	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	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
治験薬投与	＜寛解導入投与＞ 盲検下で以下の投与群に 3:1 の比で無作為割付した。 • ミリキズマブ群（300 mg IV Q4W） • プラセボ群（IV Q4W） Week 0、4、及び 8 に投与した。	＜寛解維持投与＞ AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者を、盲検下で以下の投与群に 2:1 の比で無作為割付した。 • ミリキズマブ群（200 mg SC Q4W） • プラセボ群（SC Q4W） AMAN 試験でプラセボ投与を受けて Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者を、盲検下でプラセボ群に割付した。 ＜非盲検継続導入投与、非盲検寛解維持投与＞ AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者には、非盲検下でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回 IV 投与した。その結果臨床的改善を達成した場合には、非盲検下でミリキズマブ 200 mg を Q4W で 7 回 SC 投与した。 ＜再導入投与＞ 寛解維持投与中に LOR が確認された被験者には、非盲検下でミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回 IV 投与した。
投与期間	12 週間	40 週間
層別因子	• 生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性の状況 • ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用 • ベースラインの疾患活動性 • 地域（北米、欧州、その他）	• 生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性の状況 • ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用 • AMAN 試験での臨床的寛解の状況 • 地域（北米、欧州、その他）
主要評価項目 [a]	• Week 12 時点で臨床的寛解 [a] を達成した被験者の割合	• Week 40 時点で臨床的寛解 [a] を達成した被験者の割合 [b]

デザインの特徴	AMAN 試験（寛解導入試験、Week 0～12）	AMBG 試験（寛解維持試験、Week 12～52）
重要な副次評価項目 [a]	• Week 12 時点で代替臨床的寛解 [a] を達成した被験者の割合 • Week 12 時点で臨床的改善 [a] を達成した被験者の割合 • Week 12 時点で内視鏡的改善 [a] を達成した被験者の割合 • Week 4 時点で症候的寛解 [a] を達成した被験者の割合 • Week 12 時点で症候的寛解 [a] を達成した被験者の割合 • 生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者集団を対象として、Week 12 時点で臨床的改善 [a] を達成した被験者の割合 • Week 12 時点で粘膜の組織学的及び内視鏡的改善 [a] が認められた被験者の割合 • 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 [a]	• Week 40 時点で代替臨床的寛解 [a] を達成した被験者の割合 [b] • AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的寛解 [a] を達成した被験者の中で、Week 40 時点で臨床的寛解 [a] を達成した被験者の割合 [c] • Week 40 時点で内視鏡的改善 [a] を達成した被験者の割合 [b] • Week 40 時点で外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解 [a] を達成した被験者の割合 [b] • Week 40 時点で好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善 [a] を達成した被験者の割合 [b] • 便意切迫感に関する NRS スコアの AMAN 試験のベースラインからの変化量 [a, b] • Week 40 時点で便意切迫感に関する NRS が 0 又は 1[a] であった被験者の割合 [b]

略語：IV = 静脈内、JAK = ヤヌスキナーゼ、LOR = 効果減弱、NRS = numeric rating scale、Q4W = 4 週ごと、SAP = 統計解析計画書、SC = 皮下

Note：AMAN 試験の重要な副次評価項目は SAP 第 4 版（2021 年 1 月 14 日承認）（第 5.3.5.1.2 項）に基づいて示した。この SAP は AMAN 試験治験実施計画書 amendment (a)（2019 年 9 月 12 日承認）（第 5.3.5.1.2 項）より優先される。

Note：AMBG 試験の重要な副次評価項目は SAP 第 4 版（2021 年 10 月 1 日承認）（第 5.3.5.1.3 項）に基づいて示した。この SAP は AMBG 試験治験実施計画書 amendment (a)（2019 年 9 月 12 日承認）（第 5.3.5.1.3 項）より優先される。

a　評価項目の定義は表 2.7.3.1-2 に示した。多重性の調整については第 2.7.3.1.4.2.3 項に示した。

b　AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成し、AMBG 試験でミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群又はプラセボ SC Q4W 群に無作為割付された被験者を対象に評価した。

c　AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的寛解を達成し、AMBG 試験でミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群又はプラセボ SC Q4W 群に無作為割付された被験者を対象に評価した。

2.7.3.1.2.2 その他の第 3 相試験（AMAP 試験）

AMAP 試験は、中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としてミリキズマブの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、単一群、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験である。第 2 相 AMAC 試験及び第 3 相 AMBG 試験を含む UC に対するミリキズマブの先行試験に参加した被験者を対象としている。

主要目的は、AMBG 試験でミリキズマブの盲検 SC 投与を受け、AMBG 試験の Week 40 の来院を完了した被験者を対象にミリキズマブの長期有効性を評価することである。被験者は 3 年又は被験者の居住する国でミリキズマブが製造販売されるまでのいずれか早い時点まで非盲検でミリキズマブの SC 投与を受け、その後 12 週間の追跡期間に移行する。試験デザインの詳細は、第 2.7.6.10 項に示した。

本試験は本医薬品製造販売承認申請（本申請）時点で実施中であり、集計及び評価は試験終了後に実施予定である。そのため、日本人の自己投与評価に係るデータを除き第 2.7.3 項に AMAP 試験の有効性の結果は含めない。

自己投与の評価

患者自身で SC 投与できる製剤の開発を支援するため、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターによるミリキズマブ自己投与（200 mg SC Q4W）を AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）に基づき日本人被験者で評価する。当該補遺の評価では、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターそれぞれによるミリキズマブの自己投与が、ミリキズマブの有効性及び安全性に影響を及ぼさないことを示すことを目的としている。プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターによる自己投与の評価に必要な症例数は各 10 例と設定した。

自己投与に参加する被験者は、Week 28 以降の割り当てられたスケジュールで合計 6 回来院する。1 回目から 3 回目の来院では、治験担当医師又は実施医療機関の担当者が治験薬の自己投与の手順を被験者にトレーニングする。4 回目の来院では、治験担当医師又は実施医療機関の担当者の監督下で被験者が自己投与する。5 回目及び 6 回目の来院では、被験者は実施医療機関で単独で自己投与する。6 回の来院後、実施医療機関の担当者による投与に戻る。

自己投与に参加する被験者の選択基準及びスケジュールの詳細は AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）の第 4.7 項に示した。自己投与に係る有効性のデータは第 2.7.3.4.4 項に示す。

2.7.3.1.2.3 第 2 相試験（AMAC 試験）

AMAC 試験は中等症から重症の活動性 UC を有する患者を対象にミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較検討する、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。

主要目的は、Week 12（寛解導入期）時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解の達成で優れているという仮説を検証することであった。

AMAC 試験は以下の 3 期で構成された。

寛解導入期	Week 12 までの期間で、ミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

	12 週間、ミリキズマブ 3 用量（50 mg、200 mg、600 mg）のいずれか又はプラセボを Q4W で IV 投与した。
寛解維持期	Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者で、ミリキズマブの長期安全性、並びに臨床的改善及び臨床的寛解の持続性を評価した。 92 週間、ミリキズマブ 200 mg を Q4W 又は Q12W で SC 投与した。
継続投与期	Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者で、ミリキズマブ追加投与の臨床的改善に対する効果を評価した。 継続投与期の寛解導入期（IV 投与）及び継続投与期の寛解維持期（SC 投与）で構成された。

寛解導入期での用量調整

寛解導入期では、ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群の被験者は、Week 4 及び 8 の推定トラフ濃度が事前に規定した閾値を下回った場合に、当該来院時の投与量を増量した。ミリキズマブ IV 50 mg 群で 0.5 μg/mL、200 mg 群で 2.0 μg/mL を閾値として規定した。これらの濃度はそれぞれの群で期待される曝露量よりも実際の曝露量が低い被験者に対して増量を行うために設定した。その結果、寛解導入期全体での両群の平均用量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった。

AMAC 試験のデザインの詳細は、第 2.7.6.7 項に示した。

2.7.3.1.3 主要な第 3 相試験の有効性評価項目

本申請では、PRO 並びに組織学的及び内視鏡的な炎症の客観的評価を組み合わせてミリキズマブの有効性を評価した。

評価項目の用語

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

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

2.7.3.1.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目は表 2.7.3.1-1 に示した。各評価項目の用語の定義を表 2.7.3.1-2 に示す。各評価項目に使用した Mayo スコア、便意切迫感に関する NRS、及び Geboes スコアについての説明は、それぞれ第 2.7.3.1.3.1.1 項、第 2.7.3.1.3.1.2 項、及び第 2.7.3.1.3.1.3 項に示す。

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

評価項目	定義
臨床的寛解	Mayo スコア（第 2.7.3.1.3.1.1 項）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 [a] からの 1 ポイント以上の低下 • RB サブスコア = 0 • ES = 0 又は 1（脆弱性を除く）
代替臨床的寛解	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 1 • RB サブスコア = 0 • ES = 0 又は 1（脆弱性を除く）
臨床的寛解の維持	Mayo スコアに基づく評価で以下が達成されていること。 • AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者での AMBG 試験の Week 40 時点の臨床的寛解
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 30%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。 • ES = 0 又は 1（脆弱性を除く）
症候的寛解	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 [a] • RB サブスコア = 0
外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解	以下のすべてが達成されていること。 • Week 40 の時点での臨床的寛解 • Week 28 の時点での症候的寛解 • Week 40 の前 12 週間以上コルチコステロイド系薬剤の使用なし
粘膜の組織学的及び内視鏡的改善	以下のすべてが達成されていること。 • 組織学的改善（定義：Geboes スコア［第 2.7.3.1.3.1.3 項］に基づき、Grade 3.1 以下） • 内視鏡的改善（定義：ES = 0 又は 1、脆弱性を除く）

評価項目	定義
好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善	以下のすべてが達成されていること。 • 好中球浸潤を伴わない組織学的改善（定義：Geboes スコア［第 2.7.3.1.3.1.3 項］に基づき、Grade 2B.0 以下） • 内視鏡的改善（定義：ES = 0 又は 1、脆弱性を除く）
便意切迫感に関する NRS スコアのベースライン [a] からの変化量	便意切迫感に関する NRS の詳細は第 2.7.3.1.3.1.2 項参照。
便意切迫感に関する NRS 0 又は 1[b]	便意切迫感に関する NRS に基づく評価で以下が達成されていること。 • 便意切迫感に関する NRS スコア = 0 又は 1[b]

略語：ES = 内視鏡所見サブスコア、MMS = modified Mayo スコア、NRS = numeric rating scale、RB = 直腸出血、SF = 排便回数
Note：重要な副次評価項目は AMBG 試験の SAP 第 4 版（2021 年 10 月 1 日承認）（第 5.3.5.1.3 項）に基づいて示した。この SAP は AMBG 試験治験実施計画書 amendment (a)（2019 年 9 月 12 日承認）（第 5.3.5.1.3 項）より優先される。
[a] AMBG 試験のベースラインは AMAN 試験のベースライン測定値を使用した。
[b] ベースラインの NRS スコアが 3 以上の被験者で評価した。

2.7.3.1.3.1.1 Mayo スコア

主要評価項目及び重要な副次評価項目に、Mayo スコア（Schroeder et al. 1987）の構成要素を使用した。Mayo スコアは、UC の重症度を評価するための臨床的及び内視鏡的指標を組み合わせたものであり、UC の臨床試験及び診療で広く使用されている。

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

- SF サブスコア
- RB サブスコア
- ES
- 医師による全般的評価

MMS は、SF サブスコア、RB サブスコア、及び ES を合計して算出され、0～9 の範囲となる。MMS の詳細は、AMAN 試験治験実施計画書（第 5.3.5.1.2 項）第 9.1.1.2 項に示した。

2.7.3.1.3.1.2 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale

便意切迫感に関する NRS は、過去 24 時間における患者の排便に対する切迫感（突然又は即時の必要性）の重症度を評価する PRO ツールである。0（便意切迫感なし）から 10（考えられる最も悪い便意切迫感）の 11 ポイントの範囲になっており、7 日間の電子日誌に記録されたすべてのデータを平均して算出する。詳細は第 2.7.3.1.3.3 項に示す。

2.7.3.1.3.1.3 Geboes スコア

粘膜の組織学的及び内視鏡的改善の組織学的指標には Geboes スコア（Geboes et al. 2000）を使用した。Geboes スコアの Grade を以下に示す。

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

2.7.3.1.3.2 その他の副次評価項目

AMAN 試験及び AMBG 試験のその他の副次評価項目は、それぞれ第 2.7.6.8 項及び第 2.7.6.9 項に示した。その他の副次評価項目の用語の説明及び定義を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　AMAN 試験及び AMBG 試験のその他の副次評価項目及びヘルスアウトカム評価項目の説明及び定義

評価項目	説明又は定義
症候的寛解の安定した維持 [a]	AMAN 試験の Week 12 で症候的寛解（及び臨床的改善）が認められた被験者のうち、AMBG 試験の Week 4～36 の 9 回の来院のうち少なくとも 7 回及び Week 40 時点で症候的寛解が認められた被験者の割合。 症候的寛解の定義は表 2.7.3.1-2 に示す。
症候的改善	SF 及び RB のサブスコアの合計でベースラインからの 30%以上の低下。
便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善	便意切迫感に関する NRS のベースラインから 3 ポイント以上の低下。
内視鏡的正常化	ES = 0。
組織学的改善	Geboes 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。 • Grade 3（上皮への好中球浸潤）で 0 ポイント（なし）又は 1 ポイント（5%未満の陰窩） • Grade 4（陰窩破壊）で 0 ポイント（なし） • Grade 5（びらん・潰瘍）で 0 ポイント（なし）
好中球浸潤を伴わない組織学的改善	以下が達成されていること。 • 粘膜の好中球浸潤消失（定義：Geboes スコアに基づき、以下のサブスコアで 0 ポイント） o Grade 2B（粘膜固有層への好中球浸潤） o Grade 3（上皮への好中球浸潤） o Grade 4（陰窩破壊） o Grade 5（びらん・潰瘍）
内視鏡的正常化、並びに好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善 [a]	以下のすべてが達成されていること。 • 粘膜の好中球浸潤消失（定義：Geboes スコアに基づき、以下のサブスコアで 0 ポイント） o Grade 2B（粘膜固有層への好中球浸潤） o Grade 3（上皮への好中球浸潤） o Grade 4（陰窩破壊） o Grade 5（びらん・潰瘍） • ES = 0
IBDQ スコア	被験者の生活の 4 つの側面を評価する 32 項目の被験者回答式質問票であり、主な腸の不調に直接関係する症状、全身の症状、感情的機能、及び社会的機能を評価する。 • 回答は 7 ポイントの Likert スケールで分類され、7 は「not a problem at all（全く問題なし）」、1 は「a very severe problem（極めて深刻な問題あり）」を示す。

評価項目	説明又は定義
	• スコアは 32 から 224 の範囲で、スコアが高いほどより良好なクオリティ・オブ・ライフを示す。
IBDQ 改善	ベースラインから IBDQ スコア 16 ポイント以上の改善。
IBDQ 寛解	IBDQ スコア 170 以上。
SF-36 領域スコア及び SF-36 サマリースコア	SF-36 第 2 版は、36 項目の被験者回答式尺度であり、短時間で多目的に健康状態を評価できるように設計されている。被験者は、項目ごとの様々な長さの Likert スケールを使用して回答する。 • SF-36 は 8 つの領域スコアと 2 つのサマリースコアから構成される。 o SF-36 の領域スコアは、（1）身体機能、（2）日常役割機能（身体）、（3）日常役割機能（精神）、（4）体の痛み、（5）活力、（6）社会生活機能、（7）心の健康、及び（8）全体的健康感である。 o サマリースコアは（1）身体的側面のサマリースコア及び（2）精神的側面のサマリースコアである。
EQ-5D VAS	被験者が認識する健康状態を 0（考えられる最も悪い健康状態）から 100（考えられる最も良い健康状態）までの範囲で評価する。
WPAI:UC	UC に起因する労働生産性及び日常の活動に与える影響を測定するために開発された被験者回答式尺度である。次の 6 つの項目を測定する：（1）就労状況、（2）特定の健康問題により仕事を休んだ時間、（3）ほかの理由で仕事を休んだ時間、（4）実際に働いた時間、（5）仕事中に健康状態が生産性に影響を及ぼした程度、（6）仕事以外の日常の色々な活動に健康状態が生産性に影響を及ぼした程度。これらの 6 項目に対する回答から、absenteeism（病欠）、presenteeism（勤務時の障害及び仕事上の生産性の低下）、work productivity loss（absenteeism と presenteeism に伴う全労働生産性の障害）、及び activity impairment（仕事以外の活動性障害）の 4 つのスコアが算出される。
CRP	炎症のバイオマーカーである。ベースラインからの変化量で評価した。
便中カルプロテクチン	日常臨床で腸の炎症のバイオマーカーとして使用されている。ベースラインからの変化量で評価した。

略語：CRP = C 反応性タンパク、ES = 内視鏡所見サブスコア、EQ-5D = European QoL Health Questionnaire-5 Dimensions、IBDQ = 炎症性腸疾患質問票、NRS = numeric rating scale、RB = 直腸出血、SF = 排便回数、SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey、UC = 潰瘍性大腸炎、VAS = Visual analog scale、WPAI:UC = Work Productivity and Activity Impairment Instrument:UC.

[a] AMBG 試験のみで評価。

2.7.3.1.3.3 新たに開発した評価指標

UC の症状である便意切迫感の評価に用いた「便意切迫感に関する NRS」は、申請者が新たに開発した評価指標である。その開発経緯及び評価方法の詳細を本項に示す。

2.7.3.1.3.3.1 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale の開発

便意切迫感は、UC 患者が最小限に抑えたい又は消失させたいと願う最も厄介な症状とされている（Casellas et al. 2017; Rubin et al. 2019）。2019 年に発刊された American College of Gastroenterology による診療ガイドラインでは、便意切迫感は疾患活動性の重症度を示す重要な症状とされ、UC の疾病管理の一部として便意切迫感のコントロールが推奨されている（Rubin et al. 2019）。

便意切迫感は疾患の重症度に対する被験者の主観的な評価指標である。SF 及び RB も主観的な評価指標であるが、便意切迫感は SF 及び RB とは違い被験者のみが認識する症状であることから、被験者の報告によってのみ評価可能となる。これまで便意切迫感は臨床試験で通常評価されておらず、FDA ガイドライン（2009）に従った既存の評価方法が存在しなかったため、申請者は新たに「便意切迫感に関する NRS」（第 2.7.3.1.3.1.2 項）を開発した。便意切迫感の重症度改善の評価について、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化量を解析することで 2019 年に FDA と合意している。

一般に NRS では、自覚症状に対する被験者の全体的な評価を捉えることができ、特定の症状の感じ方が被験者間で異なる場合には特に有用となる可能性がある（Gries et al. 2018）。NRS は、消化器内科領域で、疼痛（過敏性腸症候群の腹痛及び大腸内視鏡検査中の鎮痛）の評価のために既に使用されている（Surti et al. 2013）。便意切迫感は疼痛と同様に自覚症状であり、被験者間で症状の感じ方が異なる可能性があることから、NRS は UC の便意切迫感の評価に非常に適していると考えられた。

2.7.3.1.3.3.2 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale の解釈

PRO Dossier（第 5.3.5.3.3 項）に記載したとおり、臨床的に重要な被験者内変化のスコアの閾値を示すため、PGRS 及び PGRC を臨床的寛解と同様に PRO 評価として使用し、便意切迫感に関する NRS スコアの anchor-based analysis を実施した。この解析から、3 つすべての anchor により、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの 3 ポイント以上の改善（減少）が、便意切迫感の重症度の臨床的に重要な被験者内変化に相当することが示された。

さらに、中等症から重症の UC 患者が「意味がある」とみなす便意切迫感に関する NRS の変化量の最小値を確認するため、認知デブリーフィングインタビューの一部として、定性的なフィードバックを収集した。その結果、被験者の約半数が便意切迫感に関する NRS の 1 ポイントの変化、25%が 2 ポイントの変化、10%が 3 ポイントの変化、15%が 4 ポイント以上の変化がある場合を意味のある変化と判断した。

PRO Dossier に記載した anchor-based analysis では、便意切迫感に関する NRS スコアが 0 から 2 ポイントの場合に、臨床的寛解、内視鏡的改善、及び好中球浸潤を伴わない組織学的改善の達成、並びに PGRS での症状全体の重症度の消失又は最小化と高い関連性があることも示唆された。これらの結果は、寛解又は無症候性の被験者であっても便意切迫感に関する NRS スコアを 0 ポイ

ントより大きく報告する可能性があることを示している。便意切迫感に関する NRS スコア 0 又は 1 は、便意切迫感が最小限又はまったくない状態を反映する、より保守的な定義である。

PRO Dossier では、便意切迫感に関する NRS が便意切迫感の重症度に対する治療効果を評価するための適切な尺度であることを示す科学的根拠の概要を記載している。

2.7.3.1.3.3.3 便意切迫感に関する Numeric Rating Scale を用いた評価項目

重要な副次評価項目

AMAN 試験及び AMBG 試験の重要な副次評価項目では、便意切迫感に関する NRS（第 2.7.3.1.3.1.2 項）のベースラインからの変化に対するミリキズマブの効果をそれぞれ Week 12 時点及び Week 40 時点で評価した（表 2.7.3.1-4）。さらに、AMBG 試験の重要な副次評価項目では、AMAN 試験のベースラインの便意切迫感に関する NRS が 3 ポイント以上の被験者を対象に、Week 40 時点の便意切迫感に関する NRS の 0 又は 1 の達成に対するミリキズマブの効果を評価した。

その他の副次評価項目

Week 12 又は Week 40 以外の時点での便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化

AMAN 試験では、その他の副次評価項目として Week 2、4、及び 8 の便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化を評価した（表 2.7.3.1-4）。

AMAN 試験では、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化について、ミリキズマブ群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた最も早い時点を、MMRM を用いて特定した。ミリキズマブ群で観察される便意切迫感の早期改善は、ミリキズマブによる早期の疾患改善の指標と考えられる。

AMBG 試験では、AMAN 試験のミリキズマブ投与でのレスポンダーを対象に、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化を毎週評価した。

便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善

Anchor-based analysis により、便意切迫感に関する NRS のベースラインからの 3 ポイント以上の改善（減少）が便意切迫感の重症度に関する臨床的に重要な被験者内変化であることが示されている（第 2.7.3.1.3.3.2 項）。

AMAN 試験の Week 12 及び AMBG 試験の Week 40 時点で、便意切迫感に関する NRS がベースラインから 3 ポイント以上改善した被験者の割合を、その他の副次評価項目として評価した（表 2.7.3.1-3）。

表 2.7.3.1-4 便意切迫感の評価項目

評価項目（評価タイミング）	評価項目の種類	試験
便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化		
Week 12	重要な副次評価項目	AMAN 試験
Week 40	重要な副次評価項目	AMBG 試験
その他のタイミング	その他の副次評価項目	AMAN 試験及び

評価項目（評価タイミング）	評価項目の種類	試験
		AMBG 試験
便意切迫感に関する NRS が 0 又は 1 ポイント		
Week 12	その他の副次評価項目	AMAN 試験
Week 40	重要な副次評価項目	AMBG 試験
便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善		
Week 12	その他の副次評価項目	AMAN 試験
Week 40	その他の副次評価項目	AMBG 試験

略語：NRS = numeric rating scale

2.7.3.1.4 有効性の統計手法

本項では、AMAN 試験及び AMBG 試験の統計手法を要約する。両試験の統計手法の詳細は、AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.12 項及び AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.12 項に示した。AMAC 試験及び AMAP 試験の統計手法は、それぞれ第 2.7.6.7 項及び第 2.7.6.10 項に示した。

2.7.3.1.4.1 解析対象集団

特に規定しない限り、AMBG 試験の有効性の解析は、AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与により臨床的改善を達成してミリキズマブ群又はプラセボ群に無作為割付された被験者（主要解析コホート）を対象とした。特に規定しない限り、AMAN 試験及び AMBG 試験の有効性の解析は mITT 解析対象集団で実施した。被験者は割り付けられた投与群に基づいて解析された。ベースラインには、AMAN 試験及び AMBG 試験の両方で、AMAN 試験で投与を開始する前の値又は観察結果を用いた。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析は、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団で実施した。

AMAN 試験及び AMBG 試験（主要解析コホート）の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.1-5 AMAN 試験及び AMBG 試験（主要解析コホート）の有効性の解析対象集団

解析対象集団	定義
ITT 解析対象集団	無作為割付されたすべての被験者。
mITT 解析対象集団	無作為割付されて治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（被験者が正しい投与を受けたか、又は治験実施計画書を遵守したかを問わない）。ポーランド及びトルコで発生した eCOA エラーの影響を受けた被験者は除外した。
PP 解析対象集団	mITT 解析対象集団のうち、投与不遵守、治験実施計画書からの重大な逸脱（統計解析計画書に定義）、及び実施医療機関で規制当局への報告を必要とする GCP からの重大な逸脱（治験期間を問わず）が認められない被験者。

略語：eCOA = 電子臨床アウトカム評価、GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準、ITT = Intent-to-Treat、mITT = modified Intent-to-Treat、PP = Per-Protocol.

2.7.3.1.4.1.1 AMBG 試験の継続導入解析コホート

AMBG 試験の継続導入解析コホートは、ミリキズマブ寛解導入投与の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者に対するミリキズマブの有効性を評価する目的で設定した。AMAN 試験でミリキズマブ又はプラセボの盲検投与を受けて AMAN 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者は、AMBG 試験の Week 0、4、及び 8 に非盲検下でミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W）を受け、AMBG 試験の Week 12 に内視鏡検査を受けた。これにより、12 週間のミリキズマブ寛解導入投与に反応しなかった被験者を対象に合計 24 週間の継続的な寛解導入投与の有効性評価が可能となった。継続導入投与により臨床的改善を達成した被験者では、ミリキズマブの寛解維持投与（非盲検）の有効性についても評価した。本解析コホートの被験者は、投与群間の推測統計学的な比較には含めなかった。

2.7.3.1.4.1.2 AMBG 試験の再導入解析コホート

AMBG 試験で LOR が認められた被験者は、SC 投与を中止し、非盲検下でミリキズマブの再導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）を受けた。LOR は以下の 2 条件の両方を満たすものと定義した。

- 連続した 2 回の来院（7 日以上間隔を空ける）で、C. difficile 検査陰性が確認され、SF サブスコアと RB サブスコアの合計が 4 以上かつ AMBG 試験のベースラインから 2 ポイント以上増加
- Week 12 以降 Week 28 までに中央測定機関の読影により ES が 2 又は 3 と確認される

LOR が確認された後に収集したデータは主要評価項目及び重要な副次評価項目では欠測として扱った。

2.7.3.1.4.1.3 eCOA エラー

ポーランド及びトルコで eCOA エラーが発生したため、その影響を受けた被験者を mITT 解析対象集団から除外した。eCOA エラーの内容及び影響について 20[redacted] 年 [redacted] 月に対面助言にて PMDA に相談し、対応を決定した。

eCOA エラーの内容及び影響

AMAN 試験及び AMBG 試験では、RB サブスコア及び SF サブスコアの PRO 測定の記録に eCOA デバイスを使用した。AMAN 試験の RB サブスコア及び SF サブスコアを収集する eCOA デバイス上の質問に、ポーランド及びトルコでそれぞれ誤記が含まれていることが試験実施中に確認された。誤記の内容を表 2.7.3.1-6 に示す。これらの eCOA エラーにより、AMAN 試験でのポーランドの RB サブスコア及びトルコの SF サブスコアについて eCOA デバイスで正確な報告を得られなかった。

AMAN 試験及び AMBG 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目の多くで RB サブスコア及び SF サブスコアを使用している。そのため、ポーランド及びトルコの被験者では有効性の結果の解釈が困難になると考えられた。したがって、eCOA エラーの影響を受けたポーランド及びトルコの被験者のデータは主要評価解析から除外した。

申請者はこれらの eCOA エラーを治験実施計画書からの重大な逸脱とみなし、AMAN 試験及び AMBG 試験の CSR に記載した（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］第 3.1.2.2 項、AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］第 3.1.2.2 項）。

表 2.7.3.1-6 eCOA エラーの内容

国	調査項目	eCOA デバイス上の質問		影響を受けた被験者の数
		正	誤	
ポーランド	RB	1. 下血なし 2. 排便回数の半分以下で少量の下血 3. ほとんどの排便で明らかな下血（少量の下血以上）又は少量の下血 4. 血液のみ	1. 下血なし 2. 排便回数の半分以下で少量の下血 3. ほとんどの排便で明らかな下血（少量の下血以上）又は少量の下血 4. 下血なし	AMAN 試験：112 例（全例試験完了） AMBG 試験への移行：98 例
トルコ	SF	過去 24 時間の排便回数を教えてください	入眠から起床までの夜間の排便回数を教えてください	AMAN 試験：6 例（3 例が試験完了） AMBG 試験への移行：3 例

略語：eCOA = 電子臨床アウトカム評価、RB = 直腸出血、SF = 排便回数.

eCOA エラーへの対処

当初、AMAN 試験では 1160 例の無作為化を計画していた。eCOA エラーの影響で除外した 118 例（ポーランド 112 例及びトルコ 6 例）を補完して検出力を維持するため、追加で 118 例の登録を計画し、最終的に 121 例が追加となった。

eCOA エラーの影響を受けた被験者のデータは有効性の主要解析から除外したが、安全性の主要解析には含めた。eCOA エラーの影響を受けた被験者を mITT 解析対象集団から除外した影響は、感度分析で評価した（AMAN 試験 SAP 第 4 版［第 5.3.5.1.2 項］第 5.4 項、AMBG 試験 SAP 第 4 版［第 5.3.5.1.3 項］第 5.4 項）。

2.7.3.1.4.2 解析方法

2.7.3.1.4.2.1 投与群間の比較

二値変数の有効性評価項目の投与群比較は、共通リスク差の推定値を使用し、両側 CI も記載した。連続量の有効性評価項目及びヘルスアウトカム評価の投与群比較は、MMRM を使用した。投与群間の統計的比較には、LS-mean の Type III 平方和を用いた。特に規定しない限り、LS-mean の差、標準誤差、p 値、及び 95% CI を記載した。

CMH 検定を用いて、層別因子を調整し投与群を比較した。CMH 検定の p 値を記載した。

詳細は AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.4 項及び AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.1.4 項に示した。

2.7.3.1.4.2.2 欠測データの取扱い

AMAN 試験及び AMBG 試験の両方で、二値変数の有効性及びヘルスアウトカム変数の解析では、欠測データを NRI 法で補完した。被験者が改善基準を満たしていない場合、評価時点で臨床

的改善データが欠測している場合、又は評価時点より前にミリキズマブをレスキュー投与した場合、その被験者をノンレスポンダーとみなした。

連続量では、ランダムな欠測を仮定した MMRM を主要解析に用いた。レスキュー投与後に収集されたデータは、主要解析では打切りとした。

NRI 法及び MMRM に加え、mBOCF、mNRI、及び tipping point 解析も用いた。

詳細は AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.3 項及び AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.3 項に示した。

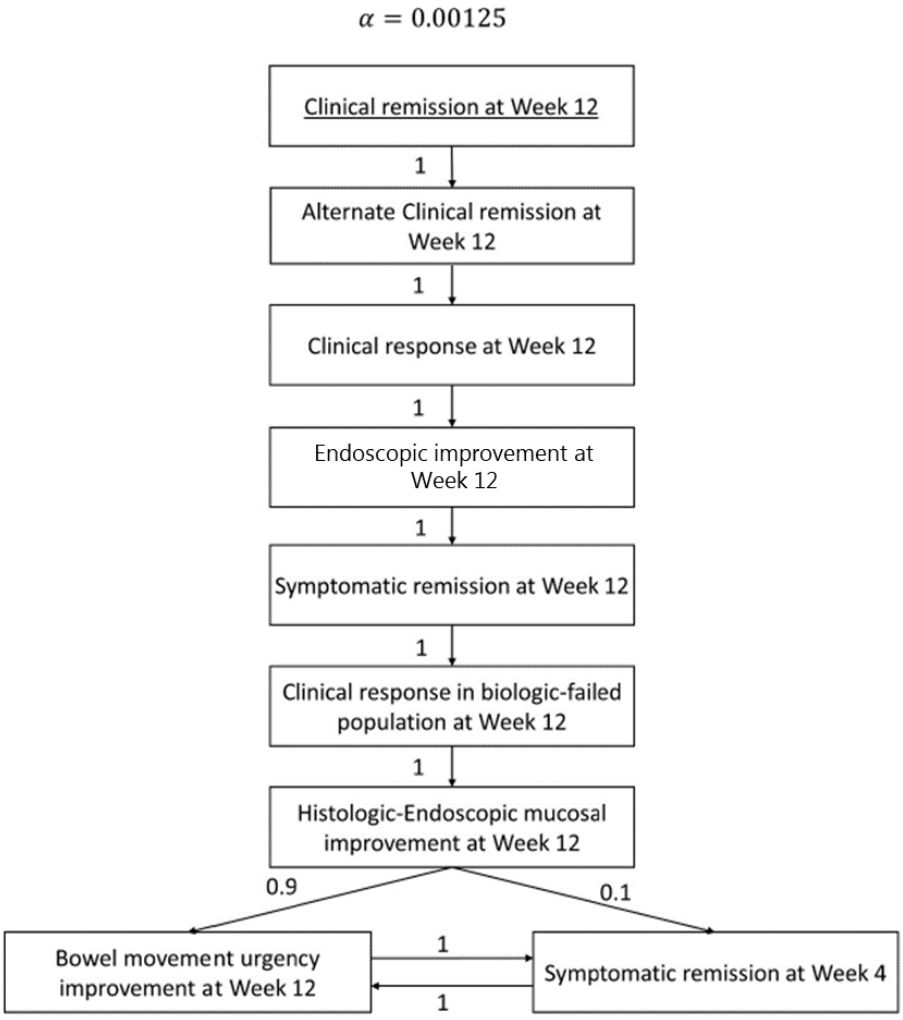
2.7.3.1.4.2.3 主要評価項目及び重要な副次評価項目での多重性の調整

AMAN 試験及び AMBG 試験では、ファミリーワイズの第 1 種の過誤の確率の調整のため、多重性の調整にグラフィカルアプローチを使用した。本申請では、試験で定義された多重検定手順の一部となっている副次評価項目を重要な副次評価項目と定義する。

特に指定しない限り、その他の副次評価項目（主要評価項目及び重要な副次評価項目を除く）で、p 値は名目上の p 値を、統計学的有意差は名目上の有意差を示す。

AMAN 試験

AMAN 試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を 0.00125 とした。この有意水準は、一つの寛解導入試験でミリキズマブの有効性を実証できるように設定した。AMAN 試験のグラフィカルアプローチを図 2.7.3.1-2 に示す。

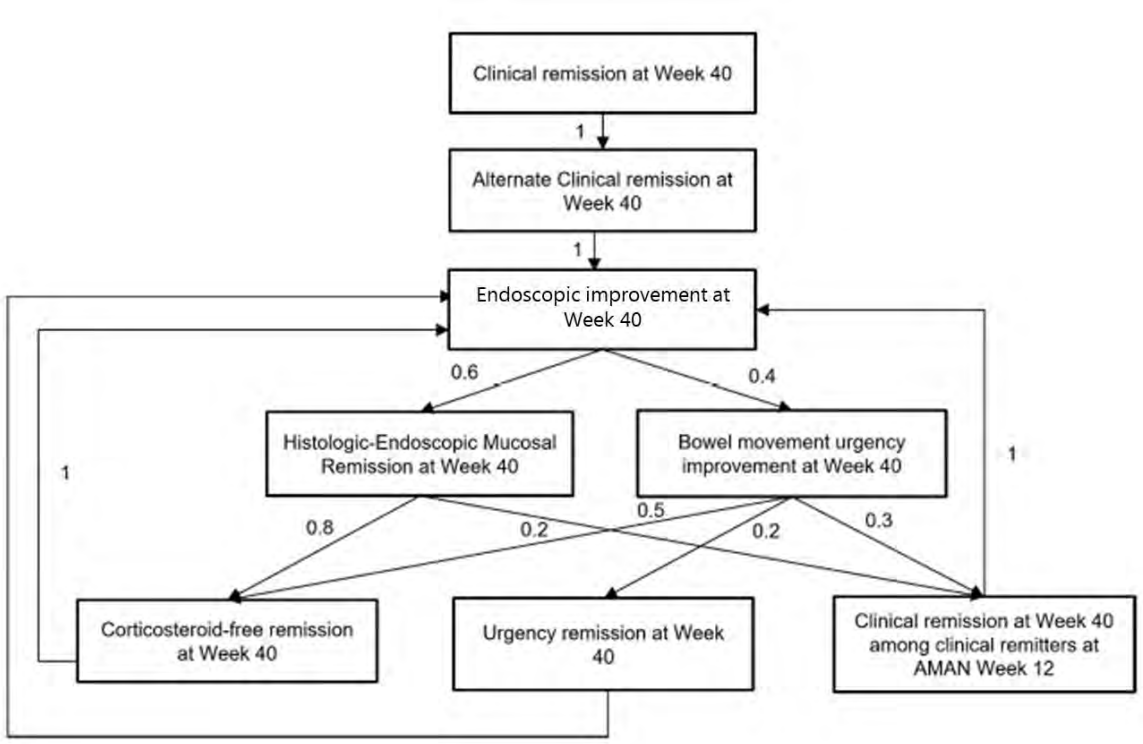


Note: The underlined endpoint is the primary endpoint.

図 2.7.3.1-2 AMAN 試験のグラフィカルアプローチ

AMBG 試験

AMBG 試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を 0.05 とした。AMBG 試験のグラフィカルアプローチを図 2.7.3.1-3 に示す。



Note: The endpoints “Histologic-Endoscopic Mucosal Remission” and “Urgency Remission” are called “Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils” and “Urgency NRS 0 or 1,” respectively, throughout this document.

図 2.7.3.1-3　AMBG 試験のグラフィカルアプローチ

2.7.3.1.4.2.4　COVID-19 世界的流行への解析上の対応

AMAN 試験及び AMBG 試験は COVID-19 の世界的流行下で実施された。COVID-19 の流行が被験者の来院の可否や来院の意思に影響を及ぼす可能性があったため、これらの影響を最小限にするための対応を実施した。

COVID-19 の流行への対応に関連する解析上の対応を表 2.7.3.1-7 に示す。詳細は AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.5 項及び AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.5 項に示した。

表 2.7.3.1-7　COVID-19 の流行への対応に関連する解析上の対応

COVID-19 の流行への対応	有効性解析	試験	解析上の対応
内視鏡検査のための来院許容期間の延長	• 主要評価項目 • 重要な副次評価項目	AMAN 試験 AMBG 試験	• 来院期間外の内視鏡検査に対して mNRI で補完した感度分析を実施した。 • PP 解析対象集団で感度分析を実施した。
内視鏡検査の未実施	• 主要評価項目 • 重要な副次評価項目	AMBG 試験	• 内視鏡検査を実施できなかった被験者はノンレスポンダーとして扱った。

COVID-19 の流行への対応	有効性解析	試験	解析上の対応
			• 来院期間外の内視鏡検査に対して mNRI で補完した感度分析を実施した。 • PP 解析対象集団で感度分析を実施した。
その他	• 主要評価項目 • 重要な副次評価項目	AMAN 試験 AMBG 試験	• PP 解析対象集団で有効性解析を実施した。

略語：COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症; mNRI = modified nonresponder imputation; PP = per protocol.

2.7.3.1.4.2.5 部分集団解析

AMAN 試験及び AMBG 試験では、主要評価項目及び多くの重要な副次評価項目で部分集団解析を実施した。

以下の要素に基づく部分集団で解析を行った。

- 人口統計学的特性
- 過去の UC 治療
- ベースラインの UC 治療
- ベースラインの疾患特性
- その他のベースラインの患者報告アウトカム
- ミリキズマブに対する TE-ADA の発現状況

詳細は AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.16.1 項及び AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.18 項に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 3 相試験

2.7.3.2.1.1 AMAN 試験

本項では、AMAN 試験の全体集団での有効性の結果を示す。被験者の内訳は第 2.7.6.8.2.1 項及び AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Figure AMAN.4.1.に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.8.2.2 項に示した。

2.7.3.2.1.1.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目

AMAN 試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目が達成された。主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。

主要評価項目

Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

重要な副次評価項目

主観的な症候を評価する項目及び疾患活動性の臨床的兆候を評価する項目の両方を含む複数の評価項目で、ミリキズマブの一貫した有効性が示された。

Week 12 時点の代替臨床的寛解の結果は、臨床的寛解の結果と同様であった。

臨床的改善、内視鏡的改善、症候的寛解（Week 4 及び 12）、並びに粘膜の組織学的及び内視鏡的改善のすべてで、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

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

表 2.7.3.2-1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（mITT 解析対象集団）
（AMAN 試験）

	PBO IV Q4W (N=294)	Miri 300 mg IV Q4W (N=868)	p-Value
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a]			
Response, n (%)	39 (13.3)	210 (24.2)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	11.1 (3.2, 19.1)		0.00006
Alternate Clinical Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[c]			
Response, n (%)	43 (14.6)	222 (25.6)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	11.1 (3.0, 19.3)		0.00007
Clinical Response at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n (%)	124 (42.2)	551 (63.5)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	21.4 (10.8, 32.0)		<0.00001
Endoscopic Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[e]			
Response, n (%)	62 (21.1)	315 (36.3)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	15.4 (6.3, 24.5)		<0.00001
Symptomatic Remission at Week 4 (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	38 (12.9)	189 (21.8)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	9.2 (1.4, 16.9)		0.00064
Symptomatic Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	82 (27.9)	395 (45.5)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	17.5 (7.5, 27.6)		<0.00001
Clinical Response at Week 12 in Patients who Failed Biologic or JAKi Therapy for UC (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n/N (%)	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	25.0 (9.0, 41.1)		<0.00001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[g]			
Response, n (%)	41 (13.9)	235 (27.1)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	13.4 (5.5, 21.4)		<0.00001
Urgency NRS Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)			
LSM Change from Baseline (SE)	-1.63 (0.14)	-2.59 (0.08)	
LSM Difference (99.875% CI)	-0.95 (-1.47, -0.44)		<0.00001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic subscore; IV = intravenous; JAKi = Janus kinase inhibitor; LSM = least-squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; PBO = placebo; MMS = modified Mayo score; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; NRS = numeric rating scale; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SE = standard error; SF = stool frequency.

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

[b] The common risk difference is the difference in proportions. The common risk difference and Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test were both adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

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

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

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

f Symptomatic Remission is defined as SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; and RB subscore = 0.
g Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement is defined using Geboes scoring system as neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue; and ES = 0 or 1 (excluding friability).
Note: A prespecified graphical multiple testing approach controlled the overall type 1 error rate at a 2-sided alpha of 0.00125 for all primary and major secondary endpoints.

2.7.3.2.1.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別）

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

1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者での治療反応性は、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者とのリスク差から以下のとおりであった。

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

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

表 2.7.3.2-2　生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者並びに生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（AMAN 試験）

Subgroup	PBO IV Q4W (N=294)	Miri 300 mg IV Q4W (N=868)	Risk Difference (95% CI)
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	27/171 (15.8)	152/492 (30.9)	15.1 (8.3, 21.9)
At least one biologic or JAKi failed[b]	10/118 (8.5)	55/361 (15.2)	6.8 (0.5, 13.0)
Alternate Clinical Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[c], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	31/171 (18.1)	160/492 (32.5)	14.4 (7.3, 21.5)
At least one biologic or JAKi failed[b]	10/118 (8.5)	59/361 (16.3)	7.9 (1.6, 14.2)
Clinical Response at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[d], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	86/171 (50.3)	345/492 (70.1)	19.8 (11.3, 28.3)
At least one biologic or JAKi failed[b]	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)	24.9 (15.2, 34.6)
Endoscopic Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[e], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	48/171 (28.1)	226/492 (45.9)	17.9 (9.8, 25.9)
At least one biologic or JAKi failed[b]	12/118 (10.2)	85/361 (23.5)	13.4 (6.4, 20.4)
Symptomatic Remission at Week 4 (Major Secondary Endpoint)[f], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	26/171 (15.2)	120/492 (24.4)	9.2 (2.6, 15.8)
At least one biologic or JAKi failed[b]	10/118 (8.5)	67/361 (18.6)	10.1 (3.7, 16.5)
Symptomatic Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[f], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	57/171 (33.3)	248/492 (50.4)	17.1 (8.7, 25.4)
At least one biologic or JAKi failed[b]	22/118 (18.6)	139/361 (38.5)	19.9 (11.2, 28.5)
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[g], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	32/171 (18.7)	176/429 (35.8)	17.1 (9.8, 24.3)
At least one biologic or JAKi failed[b]	8/118 (6.8)	56/361 (15.5)	8.7 (2.9, 14.6)
Subgroup	**Placebo IV Q4W (N=294)**	**Miri 300 mg IV Q4W (N=868)**	**LSM Difference (95% CI)**
Urgency NRS Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint), LSM Change from Baseline (SE)			
Biologic and JAKi naive[b]	-2.08 (0.174)	-2.72 (0.101)	-0.63 (-1.03, -0.24)
At least one biologic or JAKi failed[b]	-0.95 (0.227)	-2.46 (0.126)	-1.51 (-2.02, -1.00)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; IV = intravenous; JAKi = Janus kinase inhibitor; LSM = least-squares mean; Miri = mirikizumab; PBO = placebo; MMS = modified Mayo score; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; NRS = numeric rating scale; Ns = number of patients within the specific subgroup; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SE = standard error; SF = stool frequency.

[a] Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).
[b] An additional 5 patients in the placebo group and 15 patients in the mirikizumab group were previously exposed to, but did not fail, a biologic or JAKi
[c] Alternate Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).
[d] Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least a 30% decrease from baseline; and a decrease of at least a 1-point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.
[e] Endoscopic Improvement is defined as ES = 0 or 1 (excluding friability).
[f] Symptomatic Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; and RB subscore = 0.
[g] Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement is defined using Geboes Scoring System with neutrophil infiltration in less than 5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue, and ES = 0 or 1 (excluding friability).

2.7.3.2.1.1.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の大多数の評価項目について、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で優れた結果を示した。結果の詳細は下表に記載の項に示した。

評価項目	結果詳細（AMAN 試験 CSR は第 5.3.5.1.2 項）
症候軽減の早期発現	
直腸出血及び排便回数の早期の改善並びに早期の症候的寛解	第 2.7.3.2.1.1.3.1 項
便意切迫感の早期の改善	第 2.7.3.2.1.1.3.1 項
その他の組織学的及び内視鏡的な評価項目	
Week 12 時点での内視鏡的正常化	CSR Table AMAN.5.18.
Week 12 時点での組織学的改善	CSR Table AMAN.5.19.
Week 12 時点での好中球浸潤を伴わない組織学的改善	CSR Table AMAN.5.20.
クオリティ・オブ・ライフ	
Week 12 時点での IBDQ スコアのベースラインからの変化量	CSR Table AMAN.5.24.
Week 12 時点での IBDQ 改善	CSR Table AMAN.8.45.
Week 12 時点での IBDQ 寛解	CSR Table AMAN.8.46.
Week 12 時点での EQ-5D-5L VAS スコア	CSR Table AMAN.5.25.
Week 12 時点での WPAI-UC スコア	CSR Table AMAN.8.48.
Week 12 時点での SF-36 身体的側面のサマリースコア及び精神的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量	表 2.7.3.6-1
炎症バイオマーカー	
Week 12 時点での CRP のベースラインからの変化量	CSR Table AMAN.8.49.
Week 12 時点での便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量	CSR Table AMAN.8.50.

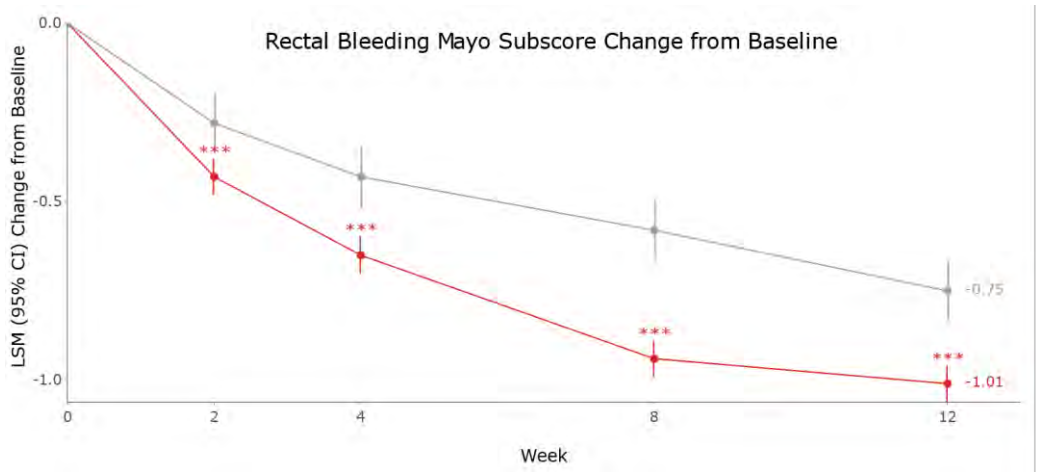
2.7.3.2.1.1.3.1 症候軽減の早期発現

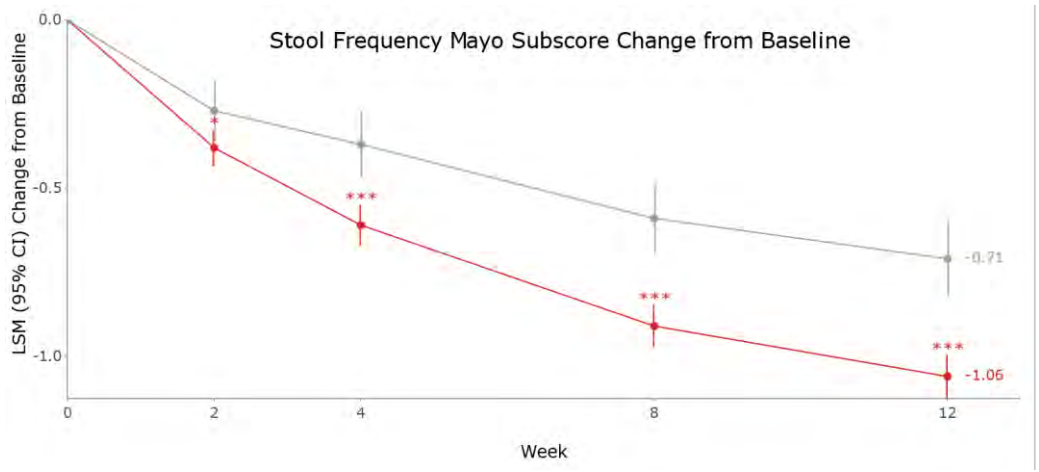
直腸出血及び排便回数の早期の改善並びに早期の症候的寛解

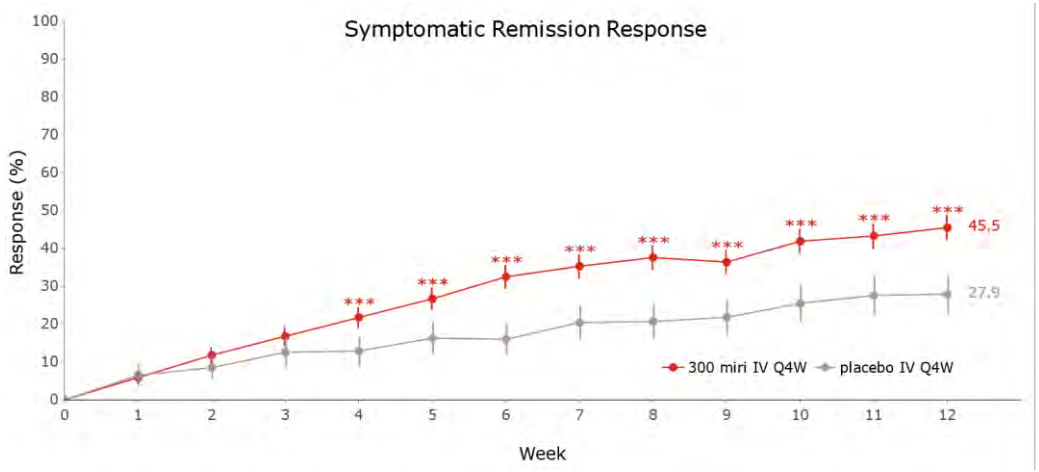
AMAN 試験での MMS の RB サブスコア及び SF サブスコア並びに症候的寛解の各解析では、UC 被験者に対するミリキズマブの寛解導入投与により早期の症候軽減を示すことが確認された。

RB サブスコア及び SF サブスコアの平均低下量は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して Week 2 という早い時期から大きかった。症候的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して Week 4 から大きかった（図 2.7.3.2-1）。

また、Week 4、8、及び 12 時点で、RB 正常（RB サブスコア = 0）となった被験者の割合、及び SF 正常又はほぼ正常（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 1 ポイント以上低下）となった被験者の割合は、それぞれミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.34、Table AMAN.8.36）。







Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; LSM = least-squares mean; miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; NRI = nonresponder imputation; Q4W = every 4 weeks.

* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001.

Note: The symptomatic remission at week 4 and 12 were statistically significant after adjustment for multiplicity. Only week 4 and 12 were adjusted for multiplicity.

図 2.7.3.2-1　直腸出血（上）及び排便回数（中）の変化（MMRM）、並びに症候的寛解を達成した被験者の割合の変化（NRI）（下）（mITT 解析対象集団：プラセボ群 = 灰色、ミリキズマブ群 = 赤色、Week 0 から Week 12）（AMAN 試験）

便意切迫感の早期の改善

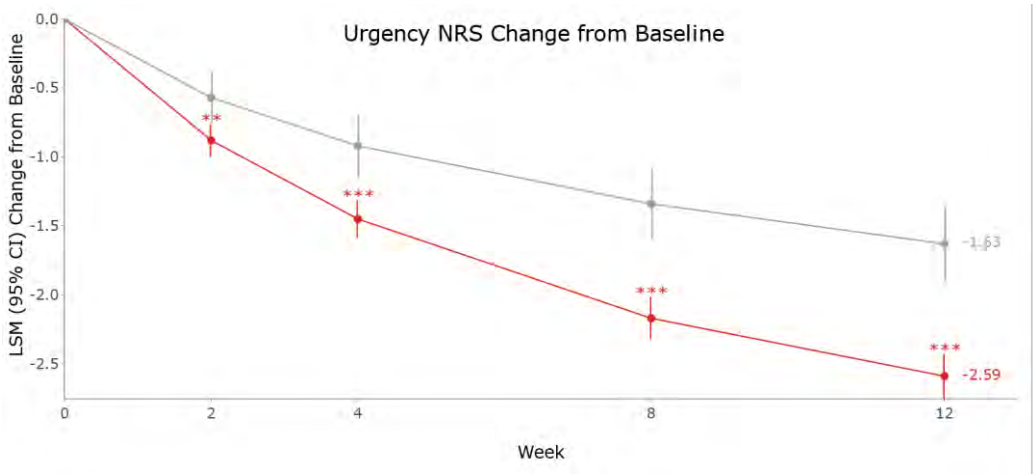
AMAN 試験での便意切迫感に関する NRS を使用した各評価項目の解析で、UC 被験者に対するミリキズマブの寛解導入投与により便意切迫感が早期に改善することが確認された。

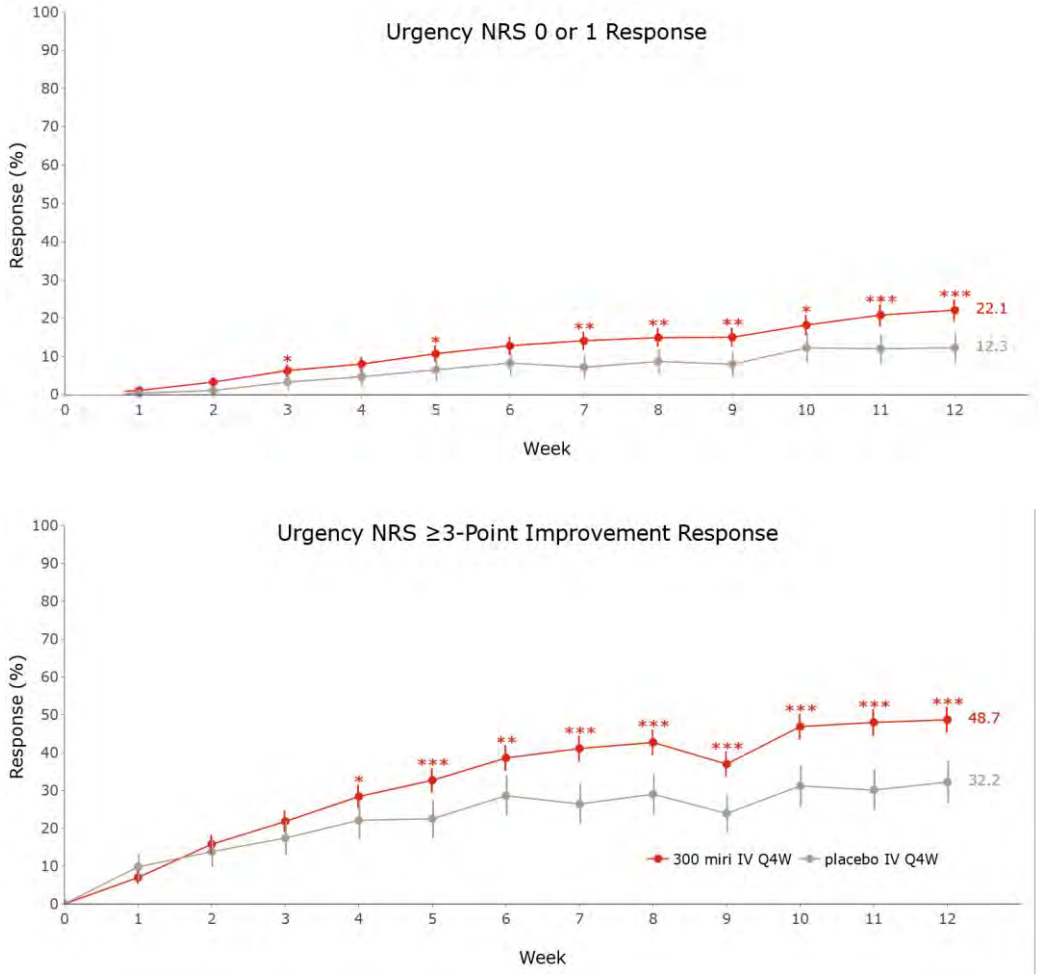
便意切迫感に関する NRS の平均変化量は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して Week 2 という早い時期から大きな減少を示した（図 2.7.3.2-2）。

便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 は、AMAN 試験のその他の副次評価項目及び AMBG 試験の重要な副次評価項目であり、便意切迫感が最小限又はまったくない状態を示す。Week 8 及び 12 時点で、便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。Week 12 時点では、ミリキズマブ群の 1/5 以上の被験者が便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した（ミリキズマブ群 22.1%、プラセボ群 12.3%［common risk difference = 9.7%］）。

ベースラインでの便意切迫感に関する NRS が 3 以上の被験者で、Week 4、8、及び 12 時点でベースラインから 3 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table AMAN.8.41）。Week 12 時点でベースラインから 3 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群の約半数（48.7%）及びプラセボ群の約 1/3（32.2%）であり、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった（common risk difference = 16.2%、p<0.001）。

便意切迫感に関する NRS 及びその解釈についての説明は第 2.7.3.1.3.1.2 項及び第 2.7.3.1.3.3.2 項に示す。





Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; LSM = least-squares mean; mITT = modified intent-to-treat; miri = mirikizumab; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; Q4W = every 4 weeks.
* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001.

図 2.7.3.2-2　便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化量（MMRM）（上）、並びに便意切迫感に関する NRS 0 又は 1（中）及び便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善（下）を達成した被験者の割合の変化（NRI）
（mITT 解析対象集団：プラセボ群＝灰色、ミリキズマブ群＝赤色、Week 0 から Week 12）
（AMAN 試験）

2.7.3.2.1.1.4　その他の部分集団解析

2.7.3.2.1.1.4.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

AMAN 試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析を実施し、全結果を AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.5 項に示した。

臨床的寛解及び内視鏡的改善では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団を通じて治療効果が認められた（表 2.7.3.2-3、表 2.7.3.2-4）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団を通じて、治療効果はおおむね一貫しており、全体集団の結果とも一貫していた。生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別（第

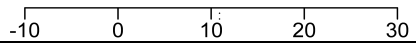
2.7.3.2.1.1.2 項）並びにベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用歴別（第 2.7.3.2.1.1.4.2 項）の部分集団で、集団間の差が認められた。

過体重（BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）又は肥満（BMI 30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満）に該当する BMI の高い被験者と、標準的な BMI（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）の被験者間でも有効性の差が認められた。ミリキズマブの曝露量については、体重別又は BMI 別の部分集団で広い範囲の重複が認められた。最も体重の重い部分集団の被験者の曝露量と母集団全体の曝露量の中央値との差は、個体間変動と比較して小さかった。したがって、体重が曝露量に及ぼす影響は臨床的に意義があるとは考えられず、体重に基づく用量調整は必要ないと考えられた。体重及び BMI とミリキズマブ曝露量との関係の評価の詳細は、第 2.7.2.3.1.9.2 項に示した。

表 2.7.3.2-3　臨床的寛解の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析（mITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAN 試験）

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
All Patients		39 (13.3)	210 (24.2)	10.9
Age				
<40		23 (15.5)	109 (27.7)	12.2
≥40		16 (11.0)	101 (21.3)	10.3
Sex				
Male		20 (12.1)	105 (19.8)	7.7
Female		19 (14.7)	105 (31.1)	16.3
Baseline BMI[a]				
Normal (≥18.5 and <25 kg/m^2)		19 (12.8)	125 (27.7)	15.0
Overweight (≥25 and <30 kg/m^2)		9 (11.8)	46 (19.5)	7.6
Obese (≥30 and <40 kg/m^2)		6 (15.4)	22 (19.3)	3.9
Prior biologic or tofacitinib failure				
Failed		10 (8.5)	55 (15.2)	6.8
Not failed		29 (16.5)	155 (30.6)	14.1
Prior biologic failure[b]				
Failed		10 (8.5)	55 (15.3)	6.7
Not failed		29 (16.4)	155 (30.5)	14.1
Prior anti-TNF failure				
Failed		9 (9.3)	51 (15.7)	6.4
Not failed		30 (15.2)	159 (29.3)	14.1
Prior vedolizumab failure				
Failed		2 (3.4)	18 (11.3)	7.9
Not failed		37 (15.7)	192 (27.1)	11.3
Number of prior failures[c]				
0		29 (16.5)	155 (30.6)	14.1
1		7 (10.8)	31 (17.2)	6.5
≥2		3 (5.7)	24 (13.3)	7.6
Baseline corticosteroid use				
Yes		19 (16.8)	71 (20.2)	3.4
No		20 (11.0)	139 (26.9)	15.8
Baseline immunomodulator use				
Yes		11 (15.9)	40 (19.0)	3.0
No		28 (12.4)	170 (25.9)	13.4
Duration of UC				

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
<1 years[d]		4 (12.1)	26 (30.6)	18.5
≥1 to <3 years		13 (16.7)	54 (25.6)	8.9
≥3 to <7 years		10 (13.2)	58 (24.7)	11.5
≥7 years		12 (11.2)	72 (21.4)	10.2
Baseline disease location				
Left-sided colitis		24 (12.8)	145 (26.7)	13.9
Pancolitis		15 (14.6)	62 (19.5)	4.9



Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = unadjusted risk difference; Miri = mirikizumab SC Q4W; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo SC Q4W; SC = subcutaneous; Q4W = every 4 weeks; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.

[a] Data from 83 underweight (<18.5 kg/m^2) patients and 14 extremely obese (≥40 kg/m^2) patients not shown due to small sample size.

[b] Excludes tofacitinib.

[c] Number of failed biologics or tofacitinib.

[d] Upper limit of the CI was cutoff in the graph.

Note: Dotted line represents the estimated risk difference for all patients.

表 2.7.3.2-4　内視鏡的改善の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析（mITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAN 試験）

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
All Patients		62 (21.1)	315 (36.3)	15.2
Age				
<40		35 (23.6)	159 (40.5)	16.8
≥40		27 (18.5)	156 (32.8)	14.3
Sex				
Male		32 (19.4)	160 (30.2)	10.8
Female		30 (23.3)	155 (45.9)	22.6
Baseline BMI[a]				
Normal (≥18.5 and <25 kg/m^2)		27 (18.1)	179 (39.7)	21.6
Overweight (≥25 and <30 kg/m^2)		16 (21.1)	76 (32.2)	11.2
Obese (≥30 and <40 kg/m^2)		9 (23.1)	35 (30.7)	7.6
Prior biologic or tofacitinib failure				
Failed		12 (10.2)	85 (23.5)	13.4
Not failed		50 (28.4)	230 (45.4)	17.0
Prior biologic failure[b]				
Failed		12 (10.3)	85 (23.6)	13.4
Not failed		50 (28.2)	230 (45.3)	17.0
Prior anti-TNF failure				
Failed		11 (11.3)	75 (23.1)	11.7
Not failed		51 (25.9)	240 (44.2)	18.3
Prior vedolizumab failure				
Failed		2 (3.4)	29 (18.2)	14.8
Not failed		60 (25.5)	286 (40.3)	14.8
Number of prior failures[c]				
0		50 (28.4)	230 (45.4)	17.0
1		8 (12.3)	54 (30.0)	17.7

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
≥2		4 (7.5)	31 (17.1)	9.6
Baseline corticosteroid use				
Yes		30 (26.5)	111 (31.6)	5.1
No		32 (17.7)	204 (39.5)	21.8
Baseline immunomodulator use				
Yes		16 (23.2)	61 (28.9)	5.7
No		46 (20.4)	254 (38.7)	18.2
Duration of UC				
<1 years[d]		10 (30.3)	43 (50.6)	20.3
≥1 to <3 years		20 (25.6)	75 (35.5)	9.9
≥3 to <7 years		16 (21.1)	84 (35.7)	14.7
≥7 years		16 (15.0)	113 (33.5)	18.6
Baseline disease location				
Left-sided colitis		42 (22.3)	210 (38.6)	16.3
Pancolitis		20 (19.4)	101 (31.8)	12.3
	-10 0 10 20 30			

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = unadjusted risk difference; Miri = mirikizumab SC Q4W; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo SC Q4W; SC = subcutaneous; Q4W = every 4 weeks; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.

[a] Data from 83 underweight (<18.5 kg/m^2) patients and 14 extremely obese (≥40 kg/m^2) patients not shown due to small sample size.

[b] Excludes tofacitinib.

[c] Number of failed biologics or tofacitinib.

[d] Upper limit of the CI was cutoff in the graph.

Note: Dotted line represents the estimated risk difference for all patients.

2.7.3.2.1.1.4.2　ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用

AMAN 試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用有無別の部分集団解析を実施し、全結果を AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.5 項に示した。

ベースラインでコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤の投与を受けていなかった被験者では、主要評価項目の Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、ミリキズマブの臨床的に重要な有効性が認められた（表 2.7.3.2-5）。ベースラインでコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤の投与を受けていた被験者でも、Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合はミリキズマブ群でプラセボ群と比較して数値上高かったが、全体集団に比べ効果の程度は小さかった。投与群-部分集団の交互作用は、コルチコステロイド系薬剤の使用有無別の部分集団解析でのみ統計学的に有意であった（p=0.031）。

表 2.7.3.2-5　主要評価項目（臨床的寛解）のベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用有無別の部分集団解析（AMAN 試験）

Subgroup	PBO IV Q4W (N=294)	Miri 300 mg IV Q4W (N=868)	Risk Difference (95% CI)
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a], n/Ns (%)			
No baseline corticosteroid use subgroup	20/181 (11.0)	139/517 (26.9)	15.8 (9.9, 21.8)
Baseline corticosteroid use subgroup	19/113 (16.8)	71/351 (20.2)	3.4 (-4.7, 11.5)
No baseline immunomodulator use subgroup	28/225 (12.4)	170/657 (25.9)	13.4 (8.0, 18.9)
Baseline immunomodulator use subgroup	11/69 (15.9)	40/211 (19.0)	3.0 (-7.1, 13.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; IV = intravenous; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; Ns = number of patients within the specific subgroup; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

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

2.7.3.2.1.1.5 補助的解析

2.7.3.2.1.1.5.1 感度分析

主要評価項目及び重要な副次評価項目の頑健性を評価するため、tipping-point 解析を含む事前に規定した感度分析を実施した（AMAN 試験 SAP 第 4 版 第 5.12.2 項及び第 5.12.3.2 項）。すべての追加感度分析で結果の方向が一致したことから、主要解析の結果が支持された。

主要評価項目の tipping-point 解析の結果、欠測があったプラセボ群の被験者の 20%をレスポンダーとして補完し、欠測があったミリキズマブ群の全被験者をノンレスポンダーとして扱った場合、p = 0.0054 であった。

主要評価項目及び一部の副次評価項目の感度分析の全結果は AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.7 項に示した。

eCOA エラーに関連する感度分析

eCOA エラーの影響を受けた被験者を含む ITT 解析対象集団を対象に、主要評価項目及び一部の重要な副次評価項目に対する eCOA エラーの影響を事前に規定した感度分析で評価した。影響のあるデータは複数の代入法を用いて補完した。eCOA エラーの詳細は第 2.7.3.1.4.1.3 項、関連する感度分析の説明は AMAN 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.2 項）第 5.3.4 項に示した。

感度分析の結果は対応する主要解析の結果と一致しており、ミリキズマブ群で意味のある治療効果が認められた。

COVID-19 に関連する感度分析

AMAN 試験では、ミリキズマブ群の 2.4%及びプラセボ群の 3.7%に、1 回以上の COVID-19 に関連する重大な治験実施計画書からの逸脱、治験手順の変更適用、又はその他の試験中断が生じた。COVID-19 の流行による影響の詳細は AMAN 試験 CSR 付録 02（第 5.3.5.1.2 項）に示した。

事前に規定した感度分析（AMAN 試験 SAP 第 4 版［第 5.3.5.1.2 項］第 5.5 項）の結果、COVID-19 の流行による欠測値の影響は認められなかった（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］第 5.1.7 項）。

2.7.3.2.1.2 AMBG 試験

本項では AMBG 試験の全体集団での有効性の結果を示す。被験者の内訳は第 2.7.6.9.2.1 項並びに AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Figure AMBG.4.1 及び Figure AMBG.4.2 に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.9.2.2 項に示した。

2.7.3.2.1.2.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目

AMBG 試験では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目が達成された。主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3.2-6 に示す。

主要評価項目

AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者では、Week 40（AMAN 試験での投与期間を含めると Week 52）時点の臨床的寛解で、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

重要な副次評価項目

すべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。主観的な症候軽減を評価する項目及び疾患活動性の臨床的兆候を評価する項目の両方を含む複数の評価項目で、ミリキズマブの一貫した有効性が示された。

Week 40 時点の代替臨床的寛解の結果は、臨床的寛解の結果と同様であった。

臨床的寛解（AMAN 試験で臨床的寛解を達成した被験者を対象に評価）、内視鏡的改善、コルチコステロイドフリー寛解、並びに好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善のすべてで、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

AMAN 試験で臨床的改善を達成した AMBG 試験の被験者の便意切迫感に関する NRS スコアの平均（SD）は、AMAN 試験のベースラインで 6.1（2.1）であった。便意切迫感に関する NRS スコアの Week 40 時点での変化量の平均（SE）は、ミリキズマブ群で-3.8（0.14）、プラセボ群で-2.7（0.20）であり、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で統計学的に有意に大きくスコアが減少した。また、AMAN 試験のベースラインで便意切迫感に関する NRS が 3 ポイント以上の被験者では、ミリキズマブ群の 42.9%が Week 40 時点の便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した。

表 2.7.3.2-6 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（mITT 解析対象集団）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	PBO SC Q4W (N=179)	Miri 200 mg SC Q4W (N=365)	p-Value
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Primary Endpoint)[a]			
Response, n (%)	45 (25.1)	182 (49.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	23.2 (15.2, 31.2)		<0.001
Alternate Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[c]			
Response, n (%)	47 (26.3)	189 (51.8)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.1 (16.0, 32.2)		<0.001
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Remission with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[a]			
Response, n/N (%)	24/65 (36.9)	91/143 (63.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.8 (10.4, 39.2)		<0.001
Endoscopic Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n (%)	52 (29.1)	214 (58.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	28.5 (20.2, 36.8)		<0.001
Corticosteroid-Free Remission Without Surgery at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[e]			
Response, n (%)	39 (21.8)	164 (44.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	21.3 (13.5, 29.1)		<0.001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	39 (21.8)	158 (43.3)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	19.9 (12.1, 27.6)		<0.001
Urgency NRS Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)			
LSM Change from Baseline (SE)	-2.74 (0.202)	-3.80 (0.139)	
LSM Difference (95% CI)	-1.06 (-1.51, -0.61)		<0.001
Urgency NRS 0 or 1 at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN and an Urgency NRS ≥ 3 at Study AMAN Baseline (Major Secondary Endpoint)			
Response, n/N (%)	43/172 (25.0)	144/336 (42.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	18.1 (9.8, 26.4)		<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic subscore; LSM = least-squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SE = standard error; SF = stool frequency; Q4W = every 4 weeks.

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

b The common risk difference is the difference in proportions. The common risk difference and CMH test were both adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), corticosteroid use at baseline of Study AMAN (yes or no), region (North America, Europe, or Other), and Clinical Remission status at Week 12 of Study AMAN (yes or no).

c Alternate Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).

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

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

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

2.7.3.2.1.2.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別）

AMBG 試験では、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者、並びに 1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者のいずれでも、臨床的、症候的、組織学的、及び内視鏡的評価の全体を通してミリキズマブの臨床的に重要な有効性が示された（表 2.7.3.2-7）。

1 種類以上の生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブの有効性が認められた。その効果は、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者と比較して同程度又は大きかった。

表 2.7.3.2-7　生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者並びに生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者別の主要評価項目及び重要な副次評価項目（mITT 解析対象集団）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

Subgroup	PBO SC Q4W (N=179)	Miri 200 mg SC Q4W (N=365)	Risk Difference (95% CI)
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[a], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	35/114 (30.7)	118/229 (51.5)	20.8 (10.2, 31.5)
At least one biologic or JAKi failed[b]	10/64 (15.6)	59/128 (46.1)	30.5 (18.1, 42.9)
Alternate Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[c], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	37/114 (32.5)	124/229 (54.1)	21.7 (10.9, 32.4)
At least one biologic or JAKi failed[b]	10/64 (15.6)	60/128 (46.9)	31.3 (18.8, 43.7)
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Remission with mirikizumab in Study AMAN[a], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive	22/47 (46.8)	65/104 (62.5)	15.7 (-1.3, 32.7)
At least one biologic or JAKi-failed[b]	2/18 (11.1)	24/36 (66.7)	55.6 (34.4, 76.7)
Endoscopic Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[d], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	39/114 (34.2)	143/229 (62.4)	28.2 (17.5, 39.0)
At least one biologic or JAKi failed[b]	13/64 (20.3)	65/128 (50.8)	30.5 (17.3, 43.6)
Corticosteroid-Free Remission Without Surgery at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[e], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	30/114 (26.3)	107/229 (46.7)	20.4 (10.1, 30.8)
At least one biologic or JAKi failed[b]	9/64 (14.1)	52/128 (40.6)	26.6 (14.5, 38.6)
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[f], n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive[b]	30/114 (26.3)	108/229 (47.2)	20.8 (10.5, 31.2)
At least one biologic or JAKi failed[b]	9/64 (14.1)	46/128 (35.9)	21.9 (10.0, 33.8)
Urgency NRS Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN, LSM Change from Baseline (SE)			
Biologic and JAKi naive[b]	-2.69 (0.233)	-3.82 (0.153)	-1.13 (-1.68, -0.58)
At least one biologic or JAKi failed[b]	-2.66 (0.346)	-3.60 (0.228)	-0.93 (-1.75, -0.11)
Urgency NRS 0 or 1 at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN and an Urgency NRS ≥ 3 at Study AMAN Baseline, n/Ns (%)			
Biologic and JAKi naive	31/108 (28.7)	96/206 (46.6)	17.9 (7.0, 28.8)
At least one biologic or JAKi-failed	12/63 (19.0)	43/122 (35.2)	16.2 (3.3, 29.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; JAKi = Janus kinase inhibitor; LSM = least-squares mean; Miri = mirikizumab; mITT modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; Ns = number of patients within the specific subgroup; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SE = standard error; SF = stool frequency.

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

[b] An additional 1 patient in the placebo group and 8 patients in the mirikizumab group were previously exposed to, but did not fail, a biologic or JAKi

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

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

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

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

2.7.3.2.1.2.3　その他の副次評価項目

その他の副次評価項目のいずれでも、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して優れた結果を示した。その他の副次評価項目の結果の詳細は下表に記載の箇所に示した。

評価項目	結果詳細 （AMBG 試験 CSR は 第 5.3.5.1.3 項）
症候軽減の維持	
直腸出血、排便回数、及び症候的寛解の維持	第 2.7.3.2.1.2.3.1 項
便意切迫感の改善の維持	第 2.7.3.2.1.2.3.1 項
その他の組織学的及び内視鏡的な評価項目	
Week 40 時点での内視鏡的正常化	CSR Table AMBG.5.21.
Week 40 時点での組織学的改善	CSR Table AMBG.5.22.
Week 40 時点での好中球浸潤を伴わない組織学的改善	CSR Table AMBG.5.23.
Week 40 時点での内視鏡的正常化、並びに好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善	表 2.7.3.6-2
クオリティ・オブ・ライフ	
Week 40 時点での IBDQ スコアのベースラインからの変化量	CSR Table AMBG.5.26.
Week 40 時点での IBDQ 改善	CSR Table AMBG.8.75.
Week 40 時点での IBDQ 寛解	CSR Table AMBG.8.76.
Week 40 時点での EQ-5D-5L VAS スコア	CSR Table AMBG.5.27.
Week 40 時点での WPAI-UC スコア	CSR Table AMBG.8.79.
Week 40 時点での SF-36 身体的側面のサマリースコア及び精神的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量	CSR Table AMBG.8.78.
炎症バイオマーカー	
Week 40 時点での CRP のベースラインからの変化量	CSR Table AMBG.5.30.
Week 40 時点での便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量	CSR Table AMBG.5.31.

2.7.3.2.1.2.3.1　症候軽減の維持

AMBG 試験の Week 0 から Week 40 の各来院時の症候的寛解及び便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 の解析では、ミリキズマブの寛解維持投与により持続的な症状軽減が得られることが確認された。

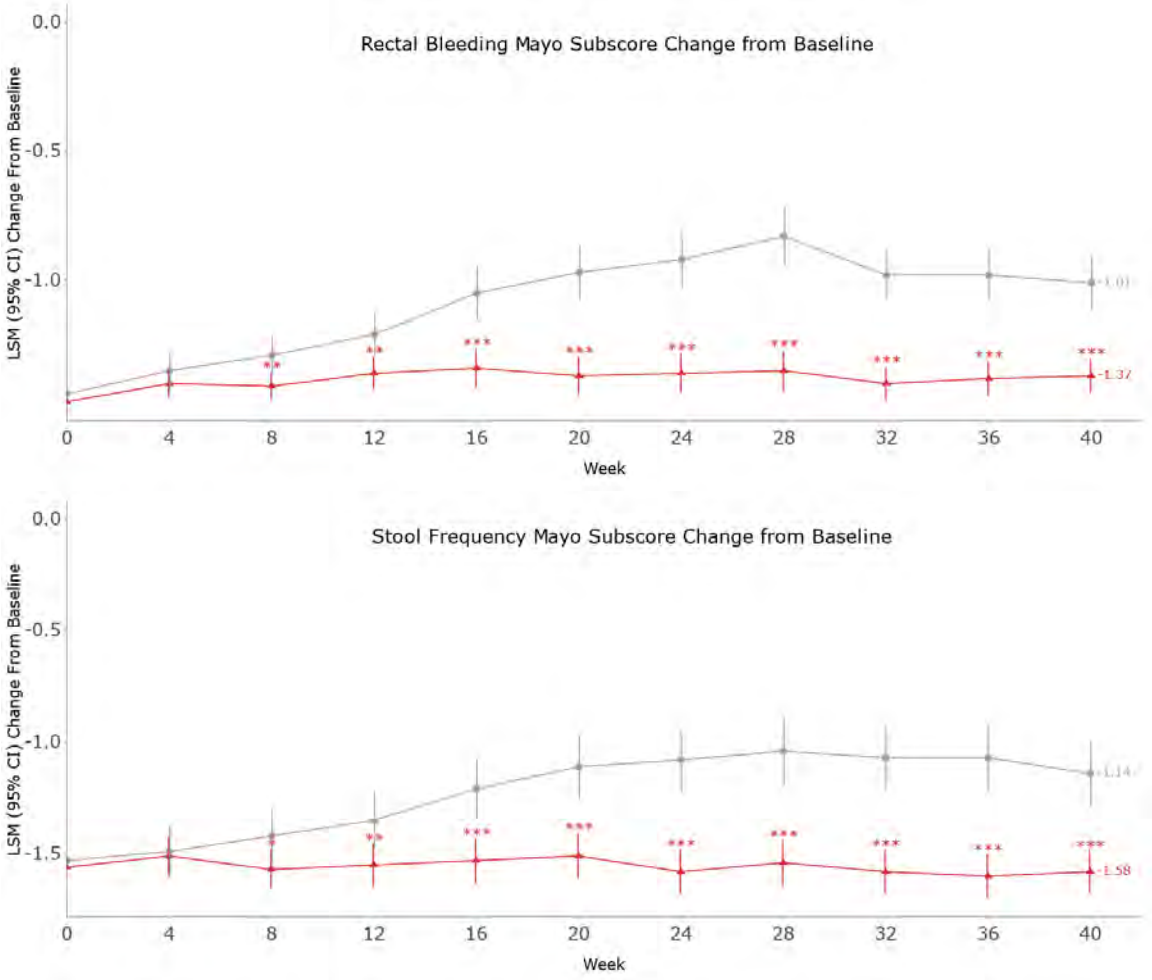
直腸出血及び排便回数の改善の維持、並びに症候的寛解の維持

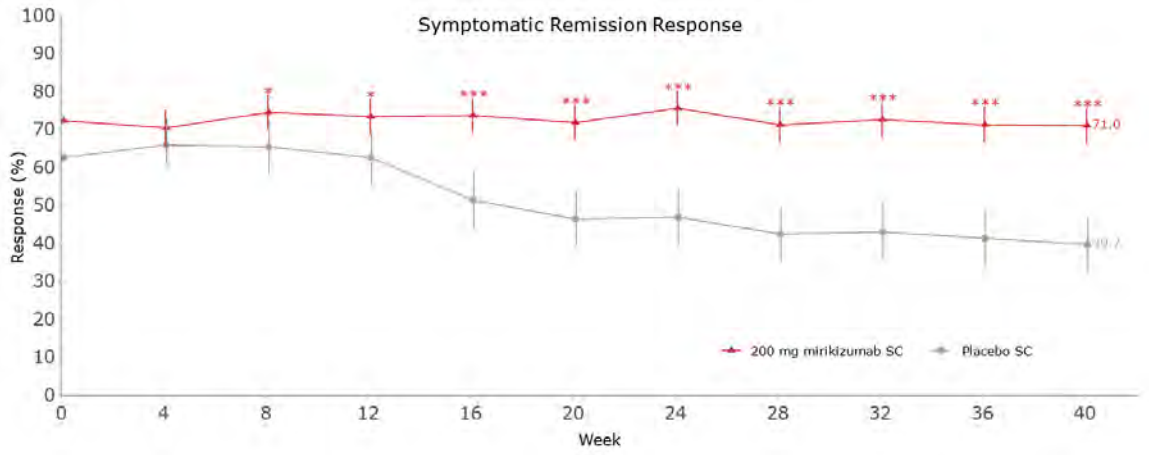
AMBG 試験での RB サブスコア及び SF サブスコア並びに症候的寛解の各解析では、ミリキズマブの寛解維持投与により持続的な症状軽減が得られることが確認された。

プラセボ群では、RB サブスコア及び SF サブスコアのベースライン（AMAN 試験の Week 0）からの改善は、ミリキズマブ投与中止後から小さくなった。一方で、ミリキズマブ群では、ベースラインからの改善が寛解維持期を通じて維持された。その結果、Week 8 から Week 40 まで投与群間に差が認められた（図 2.7.3.2-3）。

プラセボ群では、症候的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ投与中止後 Week 12 から Week 40 までの間低下した（図 2.7.3.2-3）。Week 40 時点で症候的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（71.0%）でプラセボ群（39.7%）と比較して高かった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.65）。

AMAN 試験でミリキズマブ投与を受け臨床的改善及び症候的寛解の両方を達成した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で症候的寛解の安定した維持を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（69.7%）でプラセボ群（38.4%）と比較して高かった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.20）。





Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least-squares mean; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NRI = nonresponder imputation; SC = subcutaneous.* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001.

図 2.7.3.2-3　直腸出血（上）及び排便回数（中）の変化（MMRM）、並びに症候的寛解を達成した被験者の割合の変化（NRI）（下）
（mITT 解析対象集団：プラセボ群＝灰色、ミリキズマブ群＝赤色、Week 0 から Week 40）
（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

便意切迫感の改善の維持

AMBG 試験での便意切迫感に関する NRS を使用した各評価項目の解析で、ミリキズマブの寛解維持投与により便意切迫感の改善が持続することが確認された。

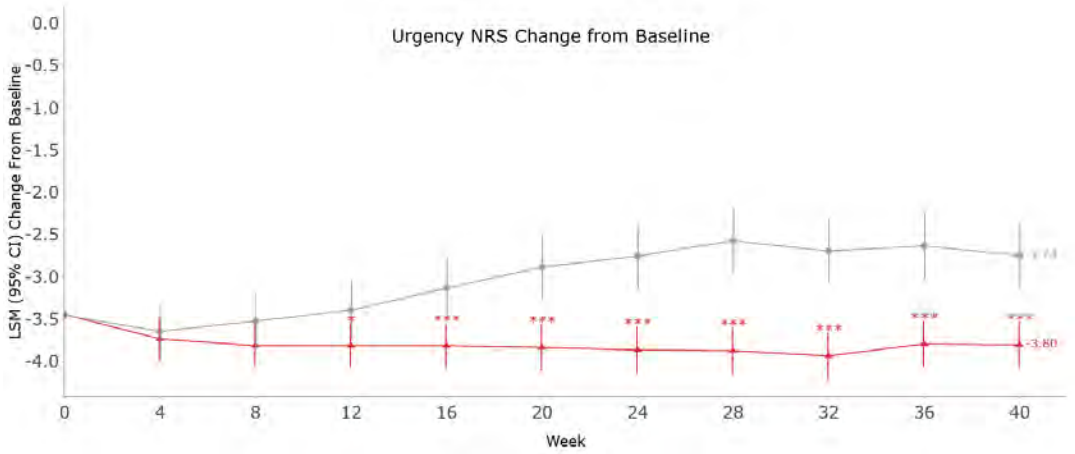
AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダーのうち、AMBG 試験でプラセボ群に再無作為化されミリキズマブを中止した被験者では、便意切迫感に関する NRS によって測定された便意切迫感の重症度が AMBG 試験の Week 12 から Week 40 まで悪化した。一方で、ミリキズマブ群に再無作為化された被験者では、ベースライン（AMAN 試験の Week 0）からの改善が寛解維持期を通じて持続した。その結果、Week 12 から Week 40 まで投与群間に差が認められた（図 2.7.3.2-4）。

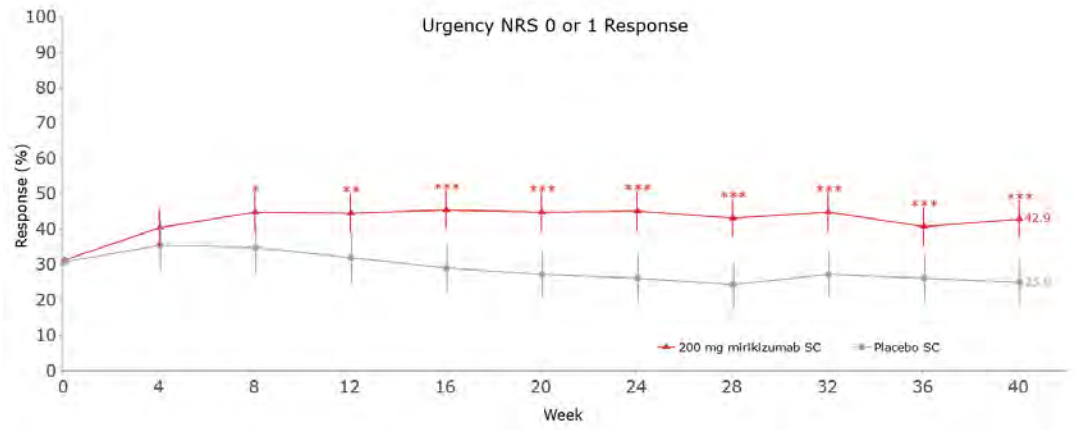
AMAN 試験の Week 12 時点で便意切迫感に関する NRS 0 又は 1（便意切迫感が最小限又はまったくない状態）を達成していた被験者の割合は、AMBG 試験でミリキズマブ群に再無作為化された被験者（31.3%）とプラセボ群に再無作為化された被験者（30.8%）で同程度であった。プラセボ群では、便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ投与中止後 Week 40 まで低下した（図 2.7.3.2-4）。Week 40 時点で便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群（42.9%）と比較してプラセボ群（25.0%）で低かった。ミリキズマブ群では、便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、寛解維持期の最初の 8 週間で 13.6%上昇した（31.3%から 44.9%）（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.35）。

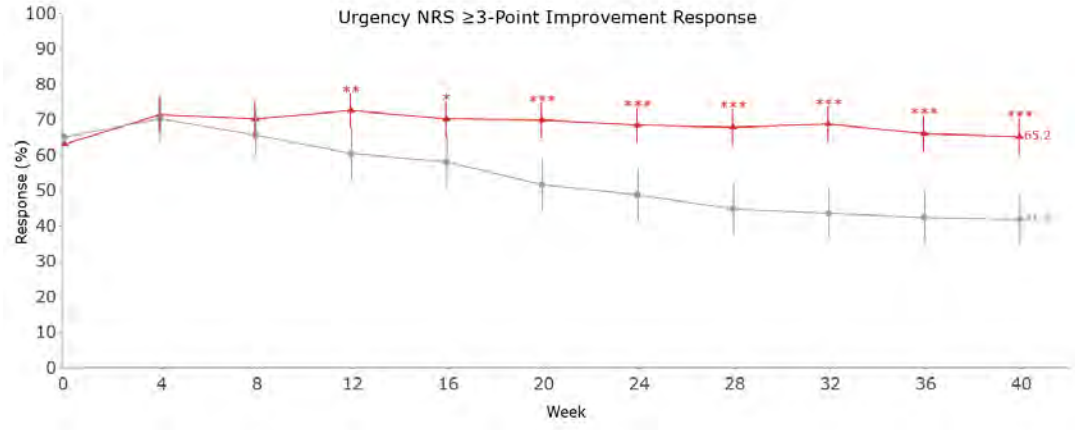
AMAN 試験の Week 12 時点で便意切迫感に関する NRS がベースラインから 3 ポイント以上改善した被験者の割合は、AMBG 試験のミリキズマブ群（63.1%）とプラセボ群（65.1%）で同程度であった。プラセボ群では、便意切迫感に関する NRS がベースラインから 3 ポイント以上改

善した被験者の割合は、ミリキズマブ投与中止後 Week 40 まで低下した（図 2.7.3.2-4）。Week 40 時点では、便意切迫感に関する NRS がベースラインから 3 ポイント以上改善した被験者の割合はミリキズマブ群では維持された（65.2%）が、プラセボ群では 41.9%に低下した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Figure AMBG.5.7）。

便意切迫感に関する NRS の説明及びその解釈の説明は第 2.7.3.1.3.1.2 項及び第 2.7.3.1.3.3.2 項に示す。







Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least-squares mean; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; SC = subcutaneous.
Note: Urgency NRS 0 or 1 and at least a 3-point improvement in Urgency are evaluated in patients with Urgency NRS of 3 or more at baseline.
* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001.

図 2.7.3.2-4　便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化量（MMRM）（上）、並びに便意切迫感に関する NRS 0 又は 1（中）及び便意切迫感に関する NRS の 3 ポイント以上の改善（下）を達成した被験者の割合の変化（NRI）
（mITT 解析対象集団：プラセボ群＝灰色、ミリキズマブ群＝赤色、Week 0 から Week 40）
（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

2.7.3.2.1.2.4　その他の部分集団解析

2.7.3.2.1.2.4.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

AMBG 試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別に部分集団解析を実施し、全結果を AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）第 5.1.5 項に示した。

臨床的寛解及び内視鏡的改善では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団を通じて治療効果が認められた（表 2.7.3.2-8、表 2.7.3.2-9）。

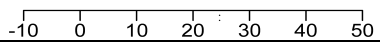
臨床的寛解及び内視鏡的改善での治療効果は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団全体で一貫しており、全体集団での結果とも一貫していた。

UC の前治療歴別の部分集団については第 2.7.3.2.1.2.2 項、ベースラインのコルチコステロイド及び免疫調節剤の部分集団については第 2.7.3.2.1.2.4.2 項に示す。

表 2.7.3.2-8　臨床的寛解の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析
（mITT 解析対象集団、寛解維持期）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
All Patients		45 (25.1)	182 (49.9)	24.7
Age				
<40		23 (24.7)	81 (51.3)	26.5
≥40		22 (25.6)	101 (48.8)	23.2
Sex				
Male		25 (24.0)	109 (50.9)	26.9
Female		20 (26.7)	73 (48.3)	21.7
Baseline BMI[a]				
Normal (≥18.5 and <25 kg/m^2)		26 (26.8)	100 (51.0)	24.2
Overweight (≥25 and <30 kg/m^2)		8 (17.4)	45 (46.4)	29.0
Obese (≥30 and <40 kg/m^2)		9 (34.6)	20 (51.3)	16.7

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
Prior biologic or tofacitinib failure				
Failed		10 (15.6)	59 (46.1)	30.5
Not failed		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
Prior biologic failure[b]				
Failed		10 (15.6)	59 (46.1)	30.5
Not failed		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
Prior anti-TNF failure				
Failed		9 (15.5)	52 (46.4)	30.9
Not failed		36 (29.8)	130 (51.4)	21.6
Prior vedolizumab failure				
Failed		3 (13.0)	21 (44.7)	31.6
Not failed		42 (26.9)	161 (50.6)	23.7
Number of prior failures[c]				
0		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
1		6 (17.1)	34 (44.2)	27.0
≥2		4 (13.8)	25 (49.0)	35.2
Baseline corticosteroid use				
Yes		12 (17.6)	61 (45.2)	27.5
No		33 (29.7)	121 (52.6)	22.9
Baseline immunomodulator use				
Yes		11 (28.2)	39 (50.0)	21.8
No		34 (24.3)	143 (49.8)	25.5
Duration of UC				
<1 year		4 (23.5)	22 (52.4)	28.9
≥1 to <3 years		9 (25.0)	50 (50.5)	25.5
≥3 to <7 years		12 (20.3)	54 (56.8)	36.5
≥7 years		20 (29.9)	56 (43.4)	13.6
Baseline disease location				
Left-sided colitis		37 (31.1)	122 (52.1)	21.0
Pancolitis		8 (13.6)	59 (46.1)	32.5



Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = unadjusted risk difference; Miri = mirikizumab SC Q4W; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo SC Q4W; SC = subcutaneous; Q4W = every 4 weeks; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.

[a] Data from 34 underweight (<18.5 kg/m^2) patients and 9 extremely obese (≥40 kg/m^2) patients not shown due to small sample size.

[b] Excludes tofacitinib.

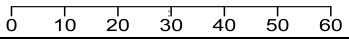
[c] Number of failed biologics or tofacitinib.

Note: Dotted line represents the estimated risk difference for all patients.

表 2.7.3.2-9　内視鏡的改善の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析（mITT 解析対象集団、寛解維持期）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
All Patients		52 (29.1)	214 (58.6)	29.6
Age				
<40		26 (28.0)	96 (60.8)	32.8
≥40		26 (30.2)	118 (57.0)	26.8
Sex				
Male		28 (26.9)	121 (56.5)	29.6
Female		24 (32.0)	93 (61.6)	29.6
Baseline BMI[a]				
Normal (≥18.5 and <25 kg/m^2)		30 (30.9)	113 (57.7)	26.7
Overweight (≥25 and <30 kg/m^2)		10 (21.7)	60 (61.9)	40.1
Obese (≥30 and <40 kg/m^2)		10 (38.5)	23 (59.0)	20.5
Prior biologic or tofacitinib failure				
Failed		13 (20.3)	65 (50.8)	30.5
Not failed		39 (33.9)	149 (62.9)	29.0
Prior biologic failure[b]				
Failed		13 (20.3)	65 (50.8)	30.5
Not failed		39 (33.9)	149 (62.9)	29.0
Prior anti-TNF failure				
Failed		12 (20.7)	57 (50.9)	30.2
Not failed		40 (33.1)	157 (62.1)	29.0
Prior vedolizumab failure				
Failed		3 (13.0)	24 (51.1)	38.0
Not failed		49 (31.4)	190 (59.7)	28.3
Number of prior failures[c]				
0		39 (33.9)	149 (62.9)	29.0
1		9 (25.7)	37 (48.1)	22.3
≥2		4 (13.8)	28 (54.9)	41.1
Baseline corticosteroid use				
Yes		14 (20.6)	73 (54.1)	33.5
No		38 (34.2)	141 (61.3)	27.1

	Risk Difference % (95% CI)	PBO n (%)	Miri n (%)	Diff %
Baseline immunomodulator use				
Yes		12 (30.8)	47 (60.3)	29.5
No		40 (28.6)	167 (58.2)	29.6
Duration of UC				
<1 year		5 (29.4)	27 (64.3)	34.9
≥1 to <3 years		10 (27.8)	61 (61.6)	33.8
≥3 to <7 years		17 (28.8)	65 (68.4)	39.6
≥7 years		20 (29.9)	61 (47.3)	17.4
Baseline disease location				
Left-sided colitis		43 (36.1)	146 (62.4)	26.3
Pancolitis		9 (15.3)	67 (52.3)	37.1



Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = Unadjusted risk difference; Miri = mirikizumab SC Q4W; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo SC Q4W; SC = subcutaneous; Q4W = every 4 weeks; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.

[a] Data from 34 underweight (<18.5 kg/m^2) patients and 9 extremely obese (≥40 kg/m^2) patients not shown due to small sample size.

[b] Excludes tofacitinib.

[c] Number of failed biologics or tofacitinib.

Note: Dotted line represents the estimated risk difference for all patients.

2.7.3.2.1.2.4.2 ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用

AMBG 試験では、ベースラインでのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用の有無にかかわらず、ミリキズマブの一貫した有効性が示された（表 2.7.3.2-10）。

AMAN 試験でコルチコステロイド系薬剤の投与を受けていた被験者は、AMBG 試験の開始時に漸減を義務付けた。ベースラインでコルチコステロイド系薬剤の投与を受けていた被験者でのコルチコステロイド系薬剤の漸減に関わらず、AMAN 試験のベースライン（Week 0）でコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤の投与を受けていた被験者の部分集団での効果の大きさは、AMAN 試験の Week 12 時点（表 2.7.3.2-5）と比較して、AMBG 試験の Week 40 時点で数値的にはるかに大きくなった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-10　主要評価項目（臨床的寛解）のベースラインのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用有無別の部分集団解析（mITT 解析対象集団）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

Subgroup	PBO SC Q4W (N=179)	Miri 200 mg SC Q4W (N=365)	Risk Difference (95% CI)
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN[a], n/Ns (%)			
No baseline corticosteroid use subgroup	33/111 (29.7)	121/230 (52.6)	22.9 (12.2, 33.6)
Baseline corticosteroid use subgroup	12/68 (17.6)	61/135 (45.2)	27.5 (15.2, 39.9)
No baseline immunomodulator use subgroup	34/140 (24.3)	143/287 (49.8)	25.5 (16.4, 34.7)
Baseline immunomodulator use subgroup	11/39 (28.2)	39/78 (50.0)	21.8 (3.8, 39.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; Ns = number of patients within the specific subgroup; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SF = stool frequency.[a] Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).

2.7.3.2.1.2.5 その他の有効性解析

本項では AMBG 試験で以下の非盲検ミリキズマブ投与を受けた被験者での有効性の結果を示す。

- AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けた導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与（第 2.7.3.2.1.2.5.1 項）
- AMAN 試験でプラセボ投与を受けた導入ノンレスポンダーに対する非盲検寛解導入投与及び非盲検寛解維持投与（第 2.7.3.2.1.2.5.1 項）
- LOR が確認された被験者での非盲検再導入投与後の有効性の回復（第 2.7.3.2.1.2.5.2 項）

2.7.3.2.1.2.5.1 AMAN 試験の導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与

ミリキズマブ導入ノンレスポンダーに対する非盲検継続導入投与

AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善が認められず、その後 AMBG 試験に移行した 272 例（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）のうち、ミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W）を受けて AMBG 試験の Week 12（計 6 回、24 週間のミリキズマブの寛解導入投与後）に臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者は、それぞれ 146 例（53.7%）及び 31 例（11.4%）であった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.33、Table AMBG.5.34）。

ミリキズマブの継続導入投与を受けて AMBG 試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者は、その後非盲検下でミリキズマブの寛解維持投与（200 mg Q4W SC）を受けた。その結果、継続導入投与で臨床的改善を達成し寛解維持投与に移行したミリキズマブ導入ノンレスポンダー 144 例のうち、104 例（72.2%）で AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的改善が維持され、52 例（36.1%）が臨床的寛解を達成した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.36、Table AMBG.5.37）。

プラセボ導入ノンレスポンダーに対する非盲検寛解導入投与

AMAN 試験でプラセボ投与を受けて臨床的改善が認められず、その後 AMBG 試験に移行した 133 例（プラセボ導入ノンレスポンダー）のうち、非盲検継続導入期に 12 週間のミリキズマブ IV 投与を受けて AMBG 試験の Week 12 時点で臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者はそれぞれ 86 例（64.7%）及び 27 例（20.3%）であった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.33、Table AMBG.5.34）。これらの結果は、AMAN 試験の Week 12 時点の結果と類似していた。

ミリキズマブ IV 投与の後に非盲検下でミリキズマブの寛解維持投与（200 mg Q4W SC）を受けたプラセボ導入ノンレスポンダー86 例のうち、72 例（83.7%）で AMBG 試験の Week 40 時点で臨床的改善が維持され、34 例（39.5%）が臨床的寛解を達成した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.5.36、Table AMBG.5.37）。

結論

これらの結果から、ミリキズマブの寛解導入投与で臨床的改善を達成しなかった被験者（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）の一部は、ミリキズマブの継続導入投与（300 mg Q4W IV、12 週間）及びそれに続くミリキズマブの寛解維持投与により治療効果が得られる可能性が考えられる。また、ミリキズマブ導入ノンレスポンダーには以下の特徴が認められた（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.4.2、Table AMBG.4.3、Table AMBG.4.4）。

- UC の罹病期間が長い
- ベースラインの CRP が高い
- ES = 3（重症）の被験者が多い
- ミリキズマブ導入レスポンダーと比較して生物学的製剤又はトファシチニブによる前治療不良の被験者が多い

したがって、ミリキズマブの継続導入投与は治療に抵抗性のある UC 患者にとって有用な可能性が考えられる。

2.7.3.2.1.2.5.2 LOR が確認された被験者での非盲検再導入投与後の有効性の回復

ミリキズマブ群で LOR が確認された被験者

AMBG 試験でミリキズマブ群に無作為に割り付けられたミリキズマブ導入レスポンダー365 例のうち、LOR が確認された 19 例（5.2%）に、再導入投与として非盲検下でミリキズマブ 300 mg を 3 回 IV 投与した。再導入投与を受けたミリキズマブ群の被験者のうち、12 例（63.2%）が症候的改善を達成し、7 例（36.8%）が症候的寛解を達成した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.102、Table AMBG.8.101）。

AMBG 試験の治験実施計画書では、LOR 後の再導入投与の完了後（初回の再導入投与の 12 週間後）に臨床的ベネフィットが認められた被験者は、治験責任医師の判断により長期継続試験である AMAP 試験に参加し SC 投与を受けられることとした。15 例（78.9%）が AMAP 試験に移行し、非盲検下でミリキズマブ SC 投与による寛解維持治療を受けた。

これらの結果から、ミリキズマブの寛解維持投与中に LOR が確認された被験者に、再導入投与としてミリキズマブ 300 mg を Q4W で IV 投与したときの臨床的有効性が示唆された。

プラセボ群で LOR が確認された被験者

AMBG 試験でプラセボ群に無作為に割り付けられたミリキズマブ導入レスポンダー179 例のうち、LOR が確認された 40 例（22.3%）に、再導入投与として非盲検下でミリキズマブ 300 mg を 3 回 IV 投与した。LOR が確認された被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群の 4 倍であった。再導入投与を受けたプラセボ群の被験者のうち、31 例（77.5%）が症候的改善を達成し、24 例（60.0%）が症候的寛解を達成した（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table AMBG.8.102、Table AMBG.8.101）。

36 例（90.0%）が AMAP 試験に移行し、非盲検下でミリキズマブ SC 投与による寛解維持治療を受けた。

これらの結果から、ミリキズマブの投与を一時的に中断し治療効果が消失した被験者に、再導入投与としてミリキズマブ 300 mg を Q4W IV 投与したときの臨床的有効性が示唆された。

結論

以上より、ミリキズマブの寛解維持投与中に LOR が確認された患者で、ミリキズマブ再導入投与（300 mg Q4W IV 投与、3 回）により治療効果が得られることが示唆された。

2.7.3.2.1.2.6 補助的解析

2.7.3.2.1.2.6.1 感度分析

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の頑健性を評価するため、tipping-point 解析を含む事前に規定した感度分析を実施した（AMBG 試験 SAP 第 4 版 第 5.12.2 項及び第 5.12.4 項）。すべての解析で結果の方向が一致したことから、主要解析の結果が支持された。影響のあるデータは複数の代入法を用いて補完した。

主要評価項目の tipping-point 解析の結果、ミリキズマブ投与を中止した（プラセボ群に無作為化された）欠測があったミリキズマブ導入レスポンダーの 20%をレスポンダーとして補完し、ミリキズマブ群に無作為化された欠測があったミリキズマブ導入レスポンダーの全被験者をノンレスポンダーとして扱った場合、p = 0.003 であった。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析の全結果は AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）第 5.1.8 項に示した。

eCOA エラーに関連する感度分析

eCOA エラーの影響を受けた被験者を含む ITT 解析対象集団を対象に、主要評価項目及び一部の重要な副次評価項目に対する eCOA エラーの影響を事前に規定した感度分析で評価した。eCOA エラーの詳細は第 2.7.3.1.4.1.3 項、関連する感度分析の説明は AMBG 試験 SAP 第 4 版（第 5.3.5.1.3 項）第 5.3.4 項に示した。

感度分析の結果は mITT 解析集団の結果と類似しており、一貫性が認められた（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］第 5.1.8 項）。

COVID-19 に関連する感度分析

AMBG 試験では、mITT 解析対象集団のミリキズマブ導入レスポンダーのうち、ミリキズマブ群の 30 例（8.2%）、プラセボ群の 18 例（10.1%）に少なくとも 1 回以上の COVID-19 に関連する重大な治験実施計画書からの逸脱、治験手順の変更適用、又はその他の試験中断が生じた。COVID-19 の流行による影響の詳細は AMBG 試験 CSR 付録 02（第 5.3.5.1.3 項）に示した。

事前に規定した感度分析（AMBG 試験 SAP 第 4 版［第 5.3.5.1.3 項］第 5.5 項）の結果、COVID-19 の流行による欠測値の影響は認められなかった（AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］第 5.1.8 項）。

2.7.3.2.2 第 2 相試験

2.7.3.2.2.1 AMAC 試験

本項では AMAC 試験の全体集団での有効性の結果を示す。被験者の内訳は第 2.7.6.7.2.1 項及び AMAC 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Figure AMAC.10.1.、Figure AMAC.10.2.、及び Figure AMAC.10.3.に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.7.2.2 項に示した。

2.7.3.2.2.1.1 寛解導入期の曝露量に基づく用量調整

寛解導入期のミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群の被験者では、ミリキズマブの血清中濃度に基づき Week 4 及び 8 の投与量を増量した（第 2.7.3.1.2.3 項）。

用量調整の結果、ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群の平均投与量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった（表 2.7.3.2-11）。これらの平均投与量は、寛解導入期のミリキズマブの平均曝露量と関連する実際の投与量とみなすのが妥当と考えられた。

表 2.7.3.2-11 ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群の用量調整の結果（AMAC 試験）

Induction Cohort	Percentage of Patients Dose-Adjusted	Average Dose at Week 4 (mg)	Patients at 600 mg at Week 4 n/N (%)	Average Dose at Week 8 (mg)	Patients at 600 mg at Week 8 n/N (%)	Overall Average Dose for Induction (mg)
50 mg	73	120	1/63 (2%)	140	3/63 (5%)	100
200 mg	44	280	6/62 (10%)	290	7/62 (11%)	250

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.

2.7.3.2.2.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目

多重性を調整した解析では、本試験の主要目的（Week 12 時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解で優れているという仮説を検証すること）は達成されなかった。ミリキズマブ IV 600 mg 群とプラセボ IV 群の比較で統計学的な有意差が検出されなかったため、続く解析であるミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ IV 群の間の比較では多重性を調整する検定は実施しなかった。

Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ IV 600 mg 群で 7 例（11.5%）であり、プラセボ群の 3 例（4.8%）と比較して数値上高かった（p = 0.142）（表 2.7.3.2-12）。

主要目的は達成されなかったが、ミリキズマブ IV 200 mg 群では、寛解導入期の臨床的、症候的、内視鏡的、及び組織学的指標の全体でミリキズマブの一貫した有効性が認められた（表 2.7.3.2-12、第 2.7.6.7 項）。

表 2.7.3.2-12 有効性の結果（ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	PBO IV Q4W (N = 63)	Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 63)	Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 62)	Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a]				
Response, n (%)	3 (4.8)	10 (15.9)	14 (22.6)	7 (11.5)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		11.1 (0.7, 21.6)	17.8 (6.2, 29.5)	6.7 (-2.9, 16.3)
p-value vs. PBO		0.066	0.004	0.142

	PBO IV Q4W (N = 63)	Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 63)	Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 62)	Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)
Clinical Response at Week 12 (Secondary Endpoint)[b]				
Response, n (%)	13 (20.6)	26 (41.3)	37 (59.7)	30 (49.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		20.6 (4.9, 36.4)	39.0 (23.3, 54.8)	28.5 (12.5, 44.6)
p-value vs. PBO		0.014	<0.001	0.001
Endoscopic Remission at Week 12 (Secondary Endpoint)[c]				
Response, n (%)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		1.6 (-3.7, 6.9)	1.6 (-3.7, 7.0)	0.1 (-4.4, 4.5)
p-value vs. PBO		0.560	0.553	0.986

Abbreviations: CI = confidence interval; EB = exposure-based dosing; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the intent-to-treat population; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; vs. = versus.

a Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1 (with 1-point decrease from baseline); RB subscore = 0; and ES = 0 or 1.

b Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least 35% decrease from baseline; and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

c Endoscopic Remission is defined as ES = 0.

寛解維持期では、ミリキズマブ SC Q4W 群及び Q12W 群とプラセボ SC 群の間の統計学的比較はせず、ミリキズマブ SC Q4W 群と Q12W 群の間で統計学的比較を行った。

ミリキズマブ SC Q4W 群と Q12W 群の比較で統計学的に有意な差は認められなかった。ミリキズマブ SC Q4W 群では、ミリキズマブ SC Q12W 群と比較して臨床的、症候的、及び組織学的評価項目全体で数値上高い効果を示し、より一貫した効果が認められた（表 2.7.3.2-13）。

また、寛解維持期中の Mayo 症候的スコア（SF サブスコアと RB サブスコアの合計）の経時変化を検討したところ、ミリキズマブ SC Q12W 群では、各投与前のタイミングで LOR の傾向が見られた（図 2.7.2.3-11）。

表 2.7.3.2-13　有効性の結果（ITT 解析対象集団、寛解維持期）（AMAC 試験）

	PBO SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)
Clinical Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[a]			
Response, n (%)	1 (7.7)	17 (37.0)	22 (46.8)
Difference vs. Miri Q4W, % (95% CI)	Not Compared	-9.9 (-29.8, 10.1)	
P-value vs. Miri Q4W	Not Compared	0.332	
Durability of Clinical Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[b]			
Response, n/N (%)	0/3	5/13 (38.5)	11/18 (61.1)
Difference vs. Miri Q4W, % (95% CI)	Not Compared	-22.6 (-57.4, 12.1)	
P-value vs. Miri Q4W	Not Compared	0.154	

	PBO SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)
Clinical Response at Week 52 (Secondary Endpoint)[c]			
Response, n (%)	7 (53.8)	35 (76.1)	39 (83.0)
Difference vs. Miri Q4W, % (95% CI)	Not Compared	-6.9 (-23.2, 9.5)	
P-value vs. Miri Q4W	Not Compared	0.347	
Durability of Clinical Response at Week 52 (Secondary Endpoint)[d]			
Response, n/N (%)	7/13 (53.8)	33/44 (75.0)	39/47 (83.0)
Difference vs. Miri Q4W, % (95% CI)	Not Compared	-8.0 (-24.7, 8.7)	
P-value vs. Miri Q4W	Not Compared	0.299	
Endoscopic Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[e]			
Response, n (%)	1 (7.7)	13 (28.3)	7 (14.9)
Difference vs. Miri Q4W, % (95% CI)	Not Compared	13.4 (-3.2, 29.9)	
P-value vs. Miri Q4W	Not Compared	0.121	

Abbreviations: CI = confidence interval; Miri = mirikizumab; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the intent-to-treat population; PBO = placebo; Q12W = every 12 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; vs. = versus.

a Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1 (with 1-point decrease from baseline); RB subscore = 0; and ES = 0 or 1.

b Clinical Remission at Week 52 in patients who achieved Clinical Remission at Week 12.

c Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least a 35% decrease from baseline; and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB subscore of 0 or 1.

d Clinical Response at Week 52 in patients who achieved Clinical Response at Week 12. Two patients entered the maintenance period and had not achieved Clinical Response at Week 12. These 2 patients were not included in the durability of Clinical Response at Week 52 analysis.

e Endoscopic Remission is defined as ES = 0.

生物学的製剤の使用歴別の部分集団解析

全体集団と同様に、生物学的製剤の使用歴あり及びなしのいずれの部分集団でも、主要評価項目（Week 12 時点での臨床的寛解）の解析でミリキズマブ IV 200 mg 群に最も高い有効性が認められた（表 2.7.3.2-14）。

投与群-部分集団の交互作用は統計学的に有意ではなかったが（p = 0.978）（AMAC 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］Table AMAC.14.29）、臨床的寛解を達成した被験者の割合は、生物学的製剤の使用歴なしの部分集団で、生物学的製剤の使用歴ありの部分集団に比べてどのミリキズマブ投与群でも数値上高かった。生物学的製剤の使用歴ありの部分集団でも、臨床的寛解を達成した被験者の割合はミリキズマブ IV 200 mg 群でプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.3.2-14 生物学的製剤の使用歴別の部分集団ごとの Week 12 時点の臨床的寛解
（生物学的製剤の使用歴あり vs 生物学的製剤の使用歴なし）
（ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	PBO IV Q4W (N = 63)	**Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 63)**	**Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 62)**	**Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)**
Prior Biologic Experienced				
Ns	40	39	40	38
Response, n (%)	1 (2.5)	3 (7.7)	6 (15.0)	3 (7.9)
Difference vs. Placebo,% (95% CI)		5.2 (-4.5, 14.9)	12.5 (0.4, 24.6)	5.4 (-4.4, 15.2)
p-value vs. Placebo		0.359	0.108	0.352
Prior Biologic Naïve				
Ns	23	24	22	23
Response, n (%)	2 (8.7)	7 (29.2)	8 (36.4)	4 (17.4)
Difference vs. Placebo, % (95% CI)		20.5 (-1.1, 42.0)	27.7 (4.5, 50.8)	8.7 (-10.6, 28.0)
p-value vs. Placebo		0.137	0.035	0.665

Abbreviations: CI = confidence interval; EB = exposure-based dosing; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the intent-to-treat population; Ns = number of patients within the specific subgroup; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; vs. = versus.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ミリキズマブの第 3 相臨床開発プログラムには、寛解導入試験（AMAN 試験）と寛解維持試験（AMBG 試験）がそれぞれ 1 試験含まれるため、試験横断的に結果を比較することはできない。第 2.7.3.3.1 項では、AMAN 試験、AMBG 試験、及び第 2 相 AMAC 試験の日本人集団の有効性の結果及び全体集団との一貫性について述べる。また、第 2.7.3.3.2 項では、免疫原性が有効性に与える影響について述べる。

2.7.3.3.1 日本人集団の結果

AMAN 試験、AMBG 試験、及び AMAC 試験は日本人を含む国際共同試験であった。有効性の一貫性の評価には、主に主要評価項目及び重要な副次評価項目を用いた。また、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を支持するデータとして、一部の評価項目については日本人集団での生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別の結果を示した。

2.7.3.3.1.1 第 3 相試験

2.7.3.3.1.1.1 AMAN 試験

2.7.3.3.1.1.1.1 被験者背景及び被験者の内訳

AMAN 試験では 1281 例が無作為化され、そのうち日本人被験者は 137 例（10.7%）であった。日本人集団のベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性（第 2.7.6.8.3.2 項）は、全体集団（第 2.7.6.8.2.2 項）と同様に、投与群間で大きな不均衡は見られなかった。

日本人集団では全体集団と比較して、以下の傾向が認められたが、おおむね同様であった。

- 男性被験者の割合が高かった（全体集団 59.8%、日本人集団 66.4%）。
- BMI の平均値が低かった（全体集団 24.9 kg/m^2、日本人集団 23.1 kg/m^2）。
- ベースラインの便意切迫感に関する NRS が低かった（全体集団 6.2、日本人集団 5.2）。
- ベースラインでコルチコステロイドを使用している被験者の割合が低かった（全体集団 39.9%、日本人集団 25.5%）。
- ベースラインで免疫調節剤を使用している被験者の割合が高かった（全体集団 24.1%、日本人集団 38.0%）。
- ベドリズマブに対する治療反応性が不良な被験者の割合が低かった（全体集団 18.8%、日本人集団 10.2%）。
- ベースラインの疾患部位が全大腸炎型である被験者の割合が高かった（全体集団 36.3%、日本人集団 50.4%）。

2.7.3.3.1.1.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目

全体集団と同様に、良好な有効性が日本人集団でも認められた（表 2.7.3.3-1）。

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブ群でプラセボ群より数値的に高い結果が得られた。

表 2.7.3.3-1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

	Japanese		Overall	
	PBO IV Q4W (N=35)	Miri 300 mg IV Q4W (N=102)	PBO IV Q4W (N = 294)	Miri 300 mg IV Q4W (N = 868)
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a]				
Response, n (%)	1 (2.9)	33 (32.4)	39 (13.3)	210 (24.2)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	30.0 (11.5, 48.5)		11.1 (3.2, 19.1)	
Alternate Clinical Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[c]				
Response, n (%)	2 (5.7)	35 (34.3)	43 (14.6)	222 (25.6)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	28.2 (7.7, 48.8)		11.1 (3.0, 19.3)	
Clinical Response at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[d]				
Response, n (%)	8 (22.9)	73 (71.6)	124 (42.2)	551 (63.5)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	45.0 (15.9, 74.1)		21.4 (10.8, 32.0)	
Endoscopic Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[e]				
Response, n (%)	3 (8.6)	42 (41.2)	62 (21.1)	315 (36.3)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	31.6 (9.4, 53.8)		15.4 (6.3, 24.5)	
Symptomatic Remission at Week 4 (Major Secondary Endpoint)[f]				
Response, n (%)	1 (2.9)	27 (26.5)	38 (12.9)	189 (21.8)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	23.5 (5.4, 41.7)		9.2 (1.4, 16.9)	
Symptomatic Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[f]				
Response, n (%)	4 (11.4)	56 (54.9)	82 (27.9)	395 (45.5)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	40.4 (14.9, 66.0)		17.5 (7.5, 27.6)	
Clinical Response at Week 12 in Patients who Failed Biologic or JAKi Therapy for UC (Major Secondary Endpoint)[d]				
Response, n/N (%)	3/15 (20.0)	28/40 (70.0)	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	44.5 (0.3, 88.8)		25.0 (9.0, 41.1)	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[g]				
Response, n (%)	2 (5.7)	33 (32.4)	41 (13.9)	235 (27.1)
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	26.4 (6.7, 46.2)		13.4 (5.5, 21.4)	
Urgency NRS Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)				
LSM Change from Baseline (SE)	-0.84 (0.416)	-2.21 (0.239)	-1.63 (0.141)	-2.59 (0.083)
LSM Difference (99.875% CI)	-1.36 (-2.91, 0.19)		-0.95 (-1.47, -0.44)	

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

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

b The common risk difference is the difference in proportions. The common risk difference was adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), baseline corticosteroid use (yes or no), baseline disease activity (MMS: [4 to 6] or [7 to 9]), and region (North America, Europe, or Other).

c Alternate Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).

d Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least 30% decrease from baseline; and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

e Endoscopic Improvement is defined as ES = 0 or 1 (excluding friability).

f Symptomatic Remission is defined as SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; and RB subscore = 0.

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

Source: AMAN Clinical Study Report (a) Table AMAN.5.1, 5.3, 5.5, 5.7, 5.9, 5.13, 8.17, 8.26; AMAN Clinical Study Report Addendum Table 3.5, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.12, 3.13; 表 2.7.3.6-3, 表 2.7.3.6-4.

2.7.3.3.1.1.1.3　主要評価項目及び重要な副次評価項目（生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴別）

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

表 2.7.3.3-2　生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者並びに生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者別の有効性評価項目の結果概要（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

	Japanese			Overall		
Subgroup	**PBO IV Q4W (N=35)**	**Miri 300 mg IV Q4W (N=102)**	**Risk Difference (95% CI)**	**PBO IV Q4W (N = 294)**	**Miri 300 mg IV Q4W (N = 868)**	**Risk Difference (95% CI)**
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	1/20 (5.0)	27/62 (43.5)	38.5 (22.9, 54.2)	27/171 (15.8)	152/492 (30.9)	15.1 (8.3, 21.9)
At least one biologic or JAKi failed	0/15 (0.0)	6/40 (15.0)	15.0 (3.9, 26.1)	10/118 (8.5)	55/361 (15.2)	6.8 (0.5, 13.0)
Clinical Response at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[b], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	5/20 (25.0)	45/62 (72.6)	47.6 (25.6, 69.6)	86/171 (50.3)	345/492 (70.1)	19.8 (11.3, 28.3)
At least one biologic or JAKi failed	3/15 (20.0)	28/40 (70.0)	50.0 (25.3, 74.7)	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)	24.9 (15.2, 34.6)
Endoscopic Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[c], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	3/20 (15.0)	35/62 (56.5)	41.5 (21.5, 61.4)	48/171 (28.1)	226/492 (45.9)	17.9 (9.8, 25.9)
At least one biologic or JAKi failed	0/15 (0.0)	7/40 (17.5)	17.5 (5.7, 29.3)	12/118 (10.2)	85/361 (23.5)	13.4 (6.4, 20.4)
Symptomatic Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[d], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	2/20 (10.0)	38/62 (61.3)	51.3 (33.4, 69.2)	57/171 (33.3)	248/492 (50.4)	17.1 (8.7, 25.4)
At least one biologic or JAKi failed	2/15 (13.3)	18/40 (45.0)	31.7 (8.6, 54.8)	22/118 (18.6)	139/361 (38.5)	19.9 (11.2, 28.5)
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[e], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	2/20 (10.0)	30/62 (48.4)	38.4 (20.3, 56.5)	32/171 (18.7)	176/492 (35.8)	17.1 (9.8, 24.3)
At least one biologic or JAKi failed	0/15 (0.0)	3/40 (7.5)	7.5 (-0.7, 15.7)	8/118 (6.8)	56/361 (15.5)	8.7 (2.9, 14.6)
Subgroup	**PBO IV Q4W (N=35)**	**Miri 300 mg IV Q4W (N=102)**	**LSM Difference (95% CI)**	**PBO IV Q4W (N = 294)**	**Miri 300 mg IV Q4W (N = 868)**	**LSM Difference (95% CI)**
Urgency NRS Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint), LSM Change from Baseline (SE)						
Biologic and JAKi naive	-1.3 (0.53)	-2.5 (0.28)	-1.2 (-2.4, -0.0)	-2.08 (0.174)	-2.72 (0.101)	-0.63 (-1.03, -0.24)
At least one biologic or JAKi failed	-0.3 (0.66)	-1.8 (0.38)	-1.5 (-3.1, 0.0)	-0.95 (0.227)	-2.46 (0.126)	-1.51 (-2.02, -1.00)

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

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

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

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

[d] Symptomatic Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or SF subscore = 1 with at least a 1-point decrease from baseline; and RB subscore = 0.

[e] Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement is defined using Geboes Scoring System with neutrophil infiltration in less than 5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue, and ES = 0 or 1 (excluding friability).

2.7.3.3.1.1.2 AMBG 試験

2.7.3.3.1.1.2.1 被験者背景及び被験者の内訳

AMBG 試験には AMAN 試験を完了した被験者が参加したため、日本人集団と全体集団のミリキズマブ導入レスポンダーについて、AMAN 試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を比較した。

AMBG 試験（ミリキズマブ導入レスポンダー）では 544 例が無作為化され、そのうち日本人被験者は 72 例（13.2%）であった。日本人集団のベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性（第 2.7.6.9.3.2 項）は、全体集団（第 2.7.6.9.2.2 項）と同様に、投与群間で大きな不均衡は見られなかった。

日本人集団では全体集団と比較して、以下の傾向が認められた。

- 男性被験者の割合が高かった（全体集団 58.5%、日本人集団 66.7%）。
- BMI の平均値が低かった（全体集団 24.8 kg/m^2、日本人集団 23.5 kg/m^2）。
- ベースラインの便意切迫感に関する NRS が低かった（全体集団 6.1、日本人集団 5.0）。
- ベースラインでコルチコステロイドを使用している被験者の割合が低かった（全体集団 37.3%、日本人集団 30.6%）。
- ベースラインで免疫調節剤を使用している被験者の割合が高かった（全体集団 21.5%、日本人集団 30.6%）。
- ベドリズマブに対する治療反応性が不良な被験者の割合が低かった（全体集団 12.9%、日本人集団 5.6%）。
- ベースラインの疾患部位が全大腸炎型である被験者の割合が高かった（全体集団 34.4%、日本人集団 43.1%）。

2.7.3.3.1.1.2.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目

全体集団と一貫した有効性が日本人集団でも認められた（表 2.7.3.3-3）。

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブ群でプラセボ群より数値的に高い結果が得られた。

表 2.7.3.3-3　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（mITT 解析対象集団）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	Japanese		Overall	
	PBO SC Q4W (N=25)	**Miri 200 mg SC Q4W (N=47)**	**PBO SC Q4W (N = 179)**	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 365)**
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Primary Endpoint)[a]				
Response, n (%)	7 (28.0)	23 (48.9)	45 (25.1)	182 (49.9)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	16.2 (-6.8, 39.2)		23.2 (15.2, 31.2)	
Alternate Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[c]				
Response, n (%)	7 (28.0)	24 (51.1)	47 (26.3)	189 (51.8)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	18.8 (-4.1, 41.7)		24.1 (16.0, 32.2)	
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Remission with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[a]				
Response, n/N (%)	5/11 (45.5)	13/22 (59.1)	24/65 (36.9)	91/143 (63.6)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	8.9 (-28.1, 46.0)		24.8 (10.4, 39.2)	
Endoscopic Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[d]				
Response, n (%)	7 (28.0)	27 (57.4)	52 (29.1)	214 (58.6)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	27.0 (4.0, 49.9)		28.5 (20.2, 36.8)	
Corticosteroid-Free Remission Without Surgery at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[e]				
Response, n (%)	7 (28.0)	21 (44.7)	39 (21.8)	164 (44.9)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	13.0 (-10.4, 36.4)		21.3 (13.5, 29.1)	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[f]				
Response, n (%)	6 (24.0)	23 (48.9)	39 (21.8)	158 (43.3)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.5 (2.6, 46.4)		19.9 (12.1, 27.6)	
Urgency NRS Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)				
LSM Change from Baseline (SE)	-2.18 (0.459)	-3.20 (0.327)	-2.74 (0.202)	-3.80 (0.139)
LSM Difference (95% CI)	-1.02 (-2.07, 0.03)		-1.06 (-1.51, -0.61)	
Urgency NRS 0 or 1 at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN and an Urgency NRS ≥ 3 at Study AMAN Baseline (Major Secondary Endpoint)				
Response, n/N (%)	6/22 (27.3)	16/40 (40.0)	43/172 (25.0)	144/336 (42.9)

Common Risk Difference (95% CI)[b]	9.2 (-18.0, 36.3)	18.1 (9.8, 26.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; LSM = least-squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SE = standard error; SF = stool frequency; Q4W = every 4 weeks.

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

b The common risk difference is the difference in proportions. The common risk difference was adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes or no), corticosteroid use at baseline of Study AMAN (yes or no), region (North America, Europe, or Other), and Clinical Remission status at Week 12 of Study AMAN (yes or no).

c Alternate Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1; RB subscore = 0; and ES = 0 or 1 (excluding friability).

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

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

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

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

表 2.7.3.3-4　生物学的製剤又は JAK 阻害剤に対する治療反応性が不良な被験者並びに生物学的製剤及び JAK 阻害剤の使用歴がない被験者別の Week 40 時点での臨床的寛解（mITT 解析対象集団）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	Japanese			Overall		
Subgroup	**PBO SC Q4W (N=25)**	**Miri 200 mg SC Q4W (N=47)**	**Risk Difference (95% CI)**	**PBO SC Q4W (N = 179)**	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 365)**	**Risk Difference (95% CI)**
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in AMAN[a], n/Ns (%)						
Biologic and JAKi naive	5/15 (33.3)	14/30 (46.7)	13.3 (-16.5, 43.1)	35/114 (30.7)	118/229 (51.5)	20.8 (10.2, 31.5)
At least one biologic or JAKi failed	2/10 (20.0)	9/17 (52.9)	32.9 (-1.4, 67.3)	10/64 (15.6)	59/128 (46.1)	30.5 (18.1, 42.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; JAKi = Janus kinase inhibitor; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the mITT population; Ns = number of patients within the specific subgroup; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SF = stool frequency.

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

2.7.3.3.1.2 第 2 相試験

2.7.3.3.1.2.1 AMAC 試験

2.7.3.3.1.2.1.1 被験者背景及び被験者の内訳

AMAC 試験では 249 例が無作為化され、そのうち日本人被験者は 31 例（12.4%）であった。

日本人集団の人口統計学的データ及び疾患特性（第 2.7.6.7.3.2 項）に全体集団（第 2.7.6.7.2.2 項）と顕著な差はなかった。

2.7.3.3.1.2.1.2 主要評価項目及び重要な副次評価項目

寛解導入期

日本人被験者数は限られていたものの、寛解導入期の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果で全体集団と日本人集団との間に顕著な差は認められなかった（表 2.7.3.3-5）。

日本人集団では、寛解導入期にミリキズマブ IV 200 mg 群の被験者のみが臨床的寛解を達成した。また、Week 12 で臨床的改善を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ IV 3 群すべてでプラセボ IV 群よりも数値的に高かった。

表 2.7.3.3-5　有効性の結果（ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Japanese				Overall			
	PBO IV Q4W (N = 8)	**Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 5)**	**Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 13)**	**Miri 600 mg IV Q4W (N = 5)**	**PBO IV Q4W (N = 63)**	**Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 63)**	**Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 62)**	**Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)**
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a]								
Response, n (%)	0	0	2 (15.4)	0	3 (4.8)	10 (15.9)	14 (22.6)	7 (11.5)
Clinical Response at Week 12 (Secondary Endpoint)[b]								
Response, n (%)	0	2 (40.0)	5 (38.5)	3 (60.0)	13 (20.6)	26 (41.3)	37 (59.7)	30 (49.2)
Endoscopic Remission at Week 12 (Secondary Endpoint)[c]								
Response, n (%)	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)

Abbreviations: CI = confidence interval; EB = exposure-based dosing; ES = endoscopic subscore; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; MMS = modified Mayo score; N = number of patients in the intent-to-treat population; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SE = standard error; SF = stool frequency.

a Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1 (with 1-point decrease from baseline); RB subscore = 0; and ES = 0 or 1.

b Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least 35% decrease from baseline; and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

c Endoscopic Remission is defined as ES = 0.

寛解維持期

プラセボ SC 群に日本人被験者は含まれていなかった。寛解維持期のミリキズマブ SC 2 群で得られた結果に全体集団と顕著な差は認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　有効性の結果（ITT 解析対象集団、寛解維持期）（AMAC 試験）

	Japanese			Overall		
	PBO SC Q4W (N = 0)	**Miri 200 mg SC Q12W (N = 6)**	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 4)**	**PBO SC Q4W (N = 13)**	**Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)**	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)**
Clinical Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[a]						
Response, n (%)		2 (33.3)	1 (25.0)	1 (7.7)	17 (37.0)	22 (46.8)
Durability of Clinical Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[b]						
Response, n/N (%)		0/1	0/1	0/3	5/13 (38.5)	11/18 (61.1)
Clinical Response at Week 52 (Secondary Endpoint)[c]						
Response, n (%)		5 (83.3)	4 (100.0)	7 (53.8)	35 (76.1)	39 (83.0)
Endoscopic Remission at Week 52 (Secondary Endpoint)[d]						
Response, n (%)		2 (33.3)	0	1 (7.7)	13 (28.3)	7 (14.9)

Abbreviations: ES = endoscopic subscore; ITT = intent-to-treat; Miri = mirikizumab; MMS = modified Mayo score; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the intent-to-treat population; PBO = placebo; Q12W = every 12 weeks; Q4W = every 4 weeks; RB = rectal bleeding; SC = subcutaneous; SF = stool frequency.

a Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1 (with 1-point decrease from baseline); RB subscore = 0; and ES = 0 or 1.

b Clinical Remission at Week 52 in patients who achieved Clinical Remission at Week 12.

c Clinical Response is defined as follows: a decrease in the MMS of at least 2 points with at least a 35% decrease from baseline; and a decrease of at least 1 point in the RB subscore from baseline or an RB subscore of 0 or 1.

d Endoscopic Remission is defined as ES = 0.

2.7.3.3.2 免疫原性が有効性に与える影響

免疫原性がミリキズマブの有効性に与える影響は、mITT 解析対象集団のうち、AMAN 試験でミリキズマブ群（ミリキズマブ 300 mg IV Q4W 投与）に無作為化されて臨床的改善を達成し、AMBG 試験でミリキズマブ群（ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 投与）に再無作為化された被験者を対象に評価した。免疫原性がミリキズマブの有効性に与える影響の評価方法の詳細及び結果は第 2.7.2.4 項に示した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　寛解導入療法

第 2 相 AMAC 試験及び第 3 相 AMAN 試験のデータから、ミリキズマブの寛解導入療法の推奨用法・用量は、寛解導入療法の初回、4 週後、及び 8 週後に 300 mg を IV 投与することである。

その後、治療反応に応じて寛解維持療法に移行することを推奨する。12 週時点で十分な治療効果が認められない患者には、処方医師が適切と判断した場合に IV 投与を継続し 12 週後、16 週後、及び 20 週後にミリキズマブを投与すること（継続導入療法）を推奨する。

24 週後までに継続導入療法の治療効果が認められない場合は、ミリキズマブの投与を中止することを推奨する。

ミリキズマブの寛解導入療法の推奨用法・用量の設定根拠となる各試験の結果を、有効性を中心に以下に要約する。

第 2 相 AMAC 試験

AMAC 試験の寛解導入期は、ミリキズマブ IV 50 mg、200 mg、又は 600 mg の 3 用量で実施した。ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群では、曝露量に基づき Week 4 及び 8 で用量を調整したため、寛解導入期全体での平均用量はそれぞれ 100 及び 250 mg であった。曝露量は投与量に比例して増加したが、Week 12 時点で、ミリキズマブ IV 600 mg 群ではミリキズマブ IV 200 mg 群より高い有効性は認められなかった。

AMAC 試験のミリキズマブ IV 200 mg 群とミリキズマブ IV 600 mg 群の間で、用量-反応関係がベル型（高用量で有効性が下がる）とプラトー（高用量で意義のある有効性の上昇は得られない）のいずれであっても、AMAN 試験で選択した 300 mg の用量は適当と考えられる。AMAC 試験の結果からミリキズマブの有効性プロファイルの用量依存性は比較的緩やかであることが示唆され、ミリキズマブ 300 mg と 600 mg の間で有効性が大きく上下するとは考えにくい。

AMAC 試験でのモデルに基づく解析の結果、臨床的改善及び MMS 変化について統計学的に有意な曝露量との相関があること、また、概してミリキズマブ曝露量よりも被験者因子が Week 12 時点の有効性に大きな影響を及ぼすことが示された。Week 12 時点の MMS 変化に対する曝露量-反応関係のモデルに基づく解析により、200 mg を超える用量は曝露量-反応曲線のプラトーにあると予想され、300 mg の用量で投与したときのミリキズマブの有効性は、最大の有効性の 87%に達すると予測された。

以上の曝露-反応関係の解析から、有効性評価項目に対する曝露量-反応関係は AMAC 試験の 50 mg から 600 mg の用量範囲のミリキズマブ IV Q4W 投与で特徴付けられていると考えられ、AMAN 試験の用法・用量としてミリキズマブ IV 300 mg Q4W 投与を選択したことは妥当と考えられた。

第 3 相 AMAN 試験

寛解導入試験である AMAN 試験の有効性の結果（第 2.7.3.2.1.1 項）は、寛解導入療法の用法・用量としてミリキズマブ IV 300 mg Q4W 投与を支持している。

AMAN 試験（ミリキズマブ IV 300 mg Q4W 投与）の主要評価項目で認められた有効性は、AMAC 試験で観察された曝露-反応関係から想定された結果とおおむね一致していた。AMAN 試験のミリキズマブ曝露と Week 12 時点の臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善、及び MMS 変化との関係をモデルに基づき検討したところ、いずれのモデルでも、ミリキズマブの有効性パラメーターに影響を与える有意な共変量は認められなかった。

体重、性別、及びBMIの有効性への影響は認められなかったことから、それらの指標によるミリキズマブの用量調整の必要性はないと考えられた。

第 3 相 AMBG 試験

AMAN 試験でのミリキズマブの寛解導入投与で臨床的改善を達成しなかった被験者のうち、53.7%がミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）により臨床的改善を達成した。この結果は、臨床的改善を得るまでに長期間の寛解導入投与を要する一部の患者が、ミリキズマブの継続導入投与により意味のある反応を達成できることを示唆している。したがって、ミリキズマブの寛解導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）の終了時に臨床的改善を達成しなかった患者に対して、ミリキズマブの継続導入投与（さらに 3 回の 300 mg IV Q4W 投与）をできることとした。

2.7.3.4.2 寛解維持療法

第 2 相 AMAC 試験及び第 3 相 AMBG 試験のデータから、ミリキズマブの寛解維持療法の推奨用法・用量は、ミリキズマブ IV 投与を開始してから 12 週後（寛解導入療法完了後）に、ミリキズマブ 200 mg を SC 投与し、以降は Q4W で 200 mg を SC 投与することである。

寛解維持療法中に治療効果が認められなくなった場合は、ミリキズマブ 300 mg を Q4W で点滴静注する再導入療法を合計 3 回受けることを推奨する。再導入療法で治療効果が認められた場合は、ミリキズマブ 200 mg を Q4W で SC 投与することを推奨する。

ミリキズマブの寛解維持療法の推奨用法・用量の設定根拠となる各試験の結果を、有効性を中心に以下に要約する。

第 2 相 AMAC 試験

AMAC 試験の寛解維持期のデータでは、Week 52 時点で有効性評価項目を達成した被験者の割合はミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群と Q12W 群で同程度であったが、ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群で臨床的、症候的、及び組織学的評価での有効性がより高くより安定している傾向が認められた（第 2.7.3.2.2.1.2 項）。

Mayo 症候的スコア（SF サブスコアと RB サブスコアの合計）の経時変化の検討で、ミリキズマブ 200 mg SC Q12W 群では投与と投与の間で効果が減弱する傾向が見られた（図 2.7.2.3-11）。さらに、ミリキズマブ 200 mg SC Q12W 群では Q4W 群と比較して、投与と投与の間で RB の症状が増加する被験者が多かった。Q12W 投与ではミリキズマブ濃度推移の変動が大きいのに対して、Q4W 投与では濃度推移が安定しており、一貫して低い（良好な）Mayo 症候的スコアの維持と相関していると考えられた。これらの傾向から、大腸の炎症を治療するには Q12W 投与では不十分であることが示された。

Q4W 投与では、寛解導入期で有効性が最も高かったミリキズマブ IV 200 mg 群で Week 12 に認められたのと同程度のトラフ濃度が得られた。また、Week 52 時点で臨床的改善又は臨床的寛解を達成した被験者では、寛解維持期の曝露量が高い傾向も認められた。したがって、第 3 相寛解維持試験である AMBG 試験の用法・用量として、200 mg Q4W 皮下投与を選択した。

第 3 相 AMBG 試験

寛解維持試験である AMBG 試験の有効性の結果（第 2.7.3.2.1.2 項）は、寛解維持療法としてミリキズマブ SC 200 mg Q4W 投与を支持している。

ミリキズマブ SC 200 mg Q4W 群では、AMBG 試験のベースラインと Week 40 の間の平均ミリキズマブ濃度と MMS 変化との関係を検討したところ、AMAC 試験と同様に明確な曝露量-反応関係は認められなかった。ミリキズマブ曝露量と有効性の関係のモデルに基づく検討から、曝露量が有効性の意味のある予測因子ではないことが示された。この結果は、ミリキズマブ SC 200 mg Q4W 投与では被験者間の曝露の差は有効性に影響しなかったことを示しており、被験者の要因に基づく用量調整の必要性はないと考えられた。

体重、性別、及び BMI の有効性への影響は認められなかったことから、それらの指標による用量調整の必要性はないと考えられた。

ミリキズマブの寛解維持投与中に LOR が確認された少数の被験者のうち大多数（63.2%）は、ミリキズマブの再導入投与により症候的改善を達成し、治療反応を取り戻すことができた。また、LOR が確認された被験者のうち、36.8%がミリキズマブの再導入投与により症候的寛解を達成した。これらの結果から、寛解維持投与中に LOR が確認された場合にも再導入投与によって再度治療反応を得られることが示された。

2.7.3.4.3 日本人の推奨用法・用量

日本人集団でも寛解導入療法として 300 mg IV Q4W 投与、寛解維持療法として 200 mg SC Q4W 投与を推奨用法・用量とすることは妥当と考える。その根拠を各試験の結果をもとに以下に示す。

第 2 相 AMAC 試験

日本人被験者数は限られていたものの、Week 12 及び 52 時点で臨床的寛解及び臨床的改善を達成した被験者の割合について、全体集団と日本人集団との間に顕著な差は認められなかった（第 2.7.3.3.1.2.1.2 項）。

また、日本人被験者に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5 項）。日本人被験者と外国人被験者の PK に顕著な差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

AMAC 試験の結果から、有効性、安全性、及び PK について、日本人集団と全体集団との間に民族差を示唆する所見は認められなかった。以上より、日本人集団でも寛解導入期の用法・用量として 300 mg IV Q4W 投与、寛解維持期の用法・用量として 200 mg SC Q4W 投与が適用可能と考え、第 3 相 AMAN 試験及び AMBG 試験に参加した。

第 3 相 AMAN 試験及び AMBG 試験

AMAN 試験及び AMBG 試験のいずれでも、日本人集団で全体集団と同様に、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、ミリキズマブ群でプラセボ群を上回る有効性が認められた（第 2.7.3.3.1.1.1 項、第 2.7.3.3.1.1.2 項）。生物学的製剤の使用歴有無別の部分集団のいずれでも、ミリキズマブ群でプラセボ群を上回る有効性が示された。また、日本人被験者に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5 項）。日本人被験者と外国人被験者の PK に顕著な差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

以上より、全体集団とおおむね一貫した有効性、安全性、及び PK の結果が日本人集団で得られていることから、日本人集団でも寛解導入療法として 300 mg IV Q4W 投与、寛解維持療法として 200 mg SC Q4W 投与を推奨用法・用量とすることは妥当と考えた。

2.7.3.4.4　自己投与

日本では、AMAP 試験治験実施計画書補遺第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、被験者が自己投与を行い、その有効性、安全性、及び PK への影響を評価した（第 2.7.3.1.2.2 項）。被験者は 1 mL プレフィルドシリンジと 1 mL オートインジェクターのいずれかを用いてミリキズマブを皮下に自己投与した。自己投与の方法及び評価の詳細は治験実施計画書補遺に記載した。

2.7.3.4.4.1　被験者背景

自己投与した日本人被験者数は、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターで各 10 例であった。主な被験者背景は表 2.7.3.4-1 のとおりであり、詳細は表 2.7.3.6-5 に示した。

表 2.7.3.4-1　主な被験者背景（ITT 解析対象集団、自己投与した日本人被験者）

	プレフィルドシリンジ (N = 10)	オートインジェクター (N = 10)
年齢（歳）、平均（SD）	45.9 (13.63)	39.1 (11.18)
男性、例数（%）	8 (80.0)	2 (20.0)
BMI（kg/m^2）、平均（SD）	23.2 (3.434)	22.9 (3.347)
UC の罹患年数、平均（SD）	11.2 (11.538)	9.1 (7.880)

略語：BMI = 体格指数、N = 被験者数、SD = 標準偏差、UC = 潰瘍性大腸炎

2.7.3.4.4.2　自己投与の有効性への影響

3 回の自己投与来院の前後で、RB サブスコア、SF サブスコア、及び Mayo 症候的スコア（RB サブスコアと SF サブスコアの合計）を評価した。

プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターのいずれも、3回の自己投与来院の前後で RB サブスコア、SF サブスコア、及び Mayo 症候的スコアに大きな変化は認められなかった（表 2.7.3.4-2）。

表 2.7.3.4-2　自己投与前後の RB サブスコア、SF サブスコア、及び Mayo 症候的スコア（mITT 解析対象集団、自己投与した日本人被験者）（AMAP 試験）

Change From Baseline Summary of Rectal Bleeding, Stool Frequency, and Total Symptomatic Scores **Page 1 of 3**
Modified Intent-to-Treat Population - Patients from Japan Self-Injection Cohort [redacted]
I6T-MC-AMAP **PDPM**
Data cutoff: [redacted]

			Auto-injector Cohort (AI)		Pre-filled Syringe Cohort(PFS)		Overall	
Parameter	Time	Summary	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline
Rectal Bleeding Score (Observed)	SI Baseline	N	10		10		20	
		Mean	0.2		0.1		0.2	
		SD	0.42		0.32		0.37	
		Minimum	0		0		0	
		Median	0.0		0.0		0.0	
		Maximum	1		1		1	
	SI Evaluation	N	10	10	10	10	20	20
		Mean	0.1	-0.1	0.0	-0.1	0.1	-0.1
		SD	0.32	0.32	0.00	0.32	0.22	0.31
		Minimum	0	-1	0	-1	0	-1
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Maximum	1	0	0	0	1	0

Abbreviations: SF = Stool Frequency; RB = Rectal Bleeding; SI = Self-injection; N = number of patients; SD = Standard deviation.
Total Symptomatic Score = RB + SF.
Program Location: [redacted]
Dataset Location: [redacted]
Output Location: [redacted]

Change From Baseline Summary of Rectal Bleeding, Stool Frequency, and Total Symptomatic Scores **Page 2 of 3**
Modified Intent-to-Treat Population - Patients from Japan Self-Injection Cohort [redacted]
I6T-MC-AMAP **PDPM**
Data cutoff: [redacted]

			Auto-injector Cohort (AI)		Pre-filled Syringe Cohort(PFS)		Overall	
Parameter	Time	Summary	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline
Stool Frequency Score (Observed)	SI Baseline	N	10		10		20	
		Mean	1.2		0.4		0.8	
		SD	1.03		0.52		0.89	
		Minimum	0		0		0	
		Median	1.0		0.0		1.0	
		Maximum	3		1		3	
	SI Evaluation	N	10	10	10	10	20	20
		Mean	0.7	-0.5	0.5	0.1	0.6	-0.2
		SD	0.95	0.97	0.71	0.57	0.82	0.83
		Minimum	0	-3	0	-1	0	-3
		Median	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Maximum	3	0	2	1	3	1

Abbreviations: SF = Stool Frequency; RB = Rectal Bleeding; SI = Self-injection; N = number of patients; SD = Standard deviation.
Total Symptomatic Score = RB + SF.
Program Location: [redacted]
Dataset Location: [redacted]
Output Location: [redacted]

Change From Baseline Summary of Rectal Bleeding, Stool Frequency, and Total Symptomatic Scores **Page 3 of 3**
Modified Intent-to-Treat Population - Patients from Japan Self-Injection Cohort [redacted]
I6T-MC-AMAP **PDPM**
Data cutoff: [redacted]

			Auto-injector Cohort (AI)		Pre-filled Syringe Cohort(PFS)		Overall	
Parameter	Time	Summary	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline	Analysis Value	Change from baseline
Total Symptomatic Score (Observed)	SI Baseline	N	10		10		20	
		Mean	1.4		0.5		1.0	
		SD	1.26		0.53		1.05	
		Minimum	0		0		0	
		Median	1.0		0.5		1.0	
		Maximum	4		1		4	
	SI Evaluation	N	10	10	10	10	20	20
		Mean	0.8	-0.6	0.5	0.0	0.7	-0.3
		SD	1.03	0.97	0.71	0.67	0.88	0.86
		Minimum	0	-3	0	-1	0	-3
		Median	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Maximum	3	0	2	1	3	1

Abbreviations: SF = Stool Frequency; RB = Rectal Bleeding; SI = Self-injection; N = number of patients; SD = Standard deviation.
Total Symptomatic Score = RB + SF.
Program Location: [redacted]
Dataset Location: [redacted]
Output Location: [redacted]

2.7.3.4.4.3　自己投与の総合評価

プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターによるミリキズマブの自己投与（200 mg SC Q4W）を日本人被験者で評価した。その結果、有効性について自己投与の前後で大きな変化は認められなかった（第 2.7.3.4.4.2 項）。また、PK について自己投与に変更することによる明らかな違いは認められず（第 2.7.1.3.4 項）、安全性についても大きな懸念は認められなかった（第 2.7.4.5.11 項）。したがって、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いたミリキズマブの自己投与は可能と考える。

なお、ミリキズマブのプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いた自己投与は限られた被験者数で評価したが、ミリキズマブで市販予定のプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターの構成部品及び操作手順は、以下の既承認製品と同じである。

	販売名	適応	承認年月
イキセキズマブ	トルツ®皮下注 80 mg シリンジ トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2016 年 7 月
		強直性脊椎炎	2019 年 11 月
		X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	2020 年 9 月
ガルカネズマブ	エムガルティ®皮下注 120 mg シリンジ エムガルティ®皮下注 120 mg オートインジェクター	片頭痛発作の発症抑制	2021 年 1 月

イキセキズマブは 2017 年 12 月から在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に適用されており、数年にわたる自己投与実績があるが、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターによる自己投与に起因する安全性の問題は起きていない（イキセキズマブ第 8 回安全性定期報告書［2021 年 3 月 23 日～2022 年 3 月 22 日］）。なお、ガルカネズマブは 2022 年 5 月より在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に適用されている。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ミリキズマブの効果の持続は、第 2.7.3.2.1.2 項に示す AMBG 試験の結果が根拠となる。AMBG 試験では、AMAN 試験の Week 12 を完了した被験者を対象に、ミリキズマブによる治療効果の維持を AMBG 試験の Week 40（AMAN 試験での寛解導入投与を含めると Week 52）時点で評価した。

AMBG 試験の主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブ群（AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 で臨床的改善を達成し、AMBG 試験でミリキズマブ群に再無作為化された被験者）ではプラセボ群（AMAN 試験でミリキズマブ投与を受けて Week 12 で臨床的改善を達成し、AMBG 試験でプラセボ群に再無作為化された被験者）と比較して統計学的に有意に高い有効性が認められた。

この結果から、52 週の投与期間を通じてミリキズマブの効果が維持されたことが示された。

【参考文献】

Casellas F, Herrera-de Guise C, Robles V, et al. Patient preferences for inflammatory bowel disease treatment objectives. *Dig Liver Dis.* 2017;49(2):152-156. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.09.009

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. December 2009. Accessed 20 April 2022. https://www.fda.gov/media/77832/download

Feagan BG, Schreiber S, Wolf DC, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1028-1035. https://doi.org/10.1093/ibd/izy323

Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47(3):404-409. https://doi.org/10.1136/gut.47.3.404

Gries K, Berry P, Harrington M, et al. Literature review to assemble the evidence for response scales used in patient-reported outcome measures. *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2:41. https://doi.org/10.1186/s41687-018-0056-3

Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152

Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625 1629.

Surti B, Spiegel B, Ippoliti A, et al. Assessing health status in inflammatory bowel disease using a novel single-item numeric rating scale. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1313–1321. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2500-1

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性の評価のための臨床開発計画の概略 4
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.3 安全性の評価に用いた併合解析 8
2.7.4.1.1.4 安全性の集計及び統計解析方法 13
2.7.4.1.1.4.1 要約統計量の説明 13
2.7.4.1.1.4.2 安全性評価項目の定義 15
2.7.4.1.1.4.3 併合解析セット別のベースライン及びベースライン後の定義 16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止 21
2.7.4.1.2.2 曝露状況 22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1 個々の臨床試験での有害事象 27
2.7.4.2.1.2 有害事象の要約 27
2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.2.2 器官別有害事象の解析 44
2.7.4.2.1.2.3 重症度別有害事象の解析 50
2.7.4.2.1.2.4 クラスター別有害事象の解析 52
2.7.4.2.1.3 死亡 55
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 60
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 61
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 61
2.7.4.2.1.6 有害事象の結論 63
2.7.4.2.1.7 事前に規定した注目すべき有害事象 64
2.7.4.2.1.7.1 肝に対する安全性 64
2.7.4.2.1.7.1.1 UC 患者での肝関連事象の背景発現率 64
2.7.4.2.1.7.1.2 治験薬投与後に認められた肝関連事象 65
2.7.4.2.1.7.1.3 重篤な肝関連事象 67
2.7.4.2.1.7.1.4 治験薬の投与中止に至った肝関連事象 68
2.7.4.2.1.7.1.5 治験薬投与後に認められた肝機能検査値の変動 70
2.7.4.2.1.7.1.5.1 ALT 又は AST の増加 71
2.7.4.2.1.7.1.5.2 ULN の 5 倍以上の ALT 増加 73
2.7.4.2.1.7.1.5.3 ULN の 5 倍以上の AST 増加 74
2.7.4.2.1.7.1.5.4 ALP 増加 75
2.7.4.2.1.7.1.5.5 TBL 増加 76
2.7.4.2.1.7.1.6 肝細胞障害型 DILI 及び胆汁うっ滞型 DILI 78
2.7.4.2.1.7.1.6.1 肝細胞障害型 DILI 78
2.7.4.2.1.7.1.6.2 胆汁うっ滞型 DILI 81
2.7.4.2.1.7.1.7 外部レビューによる評価 84
2.7.4.2.1.7.1.8 肝に対する安全性の考察 88
2.7.4.2.1.7.1.9 肝に対する安全性の結論 90
2.7.4.2.1.7.2 悪性腫瘍 91
2.7.4.2.1.7.2.1 UC 患者での悪性腫瘍の背景発現率 91
2.7.4.2.1.7.2.2 治験薬投与後に認められた悪性腫瘍 94
2.7.4.2.1.7.2.3 重篤な悪性腫瘍 97

2.7.4.2.1.7.2.4 治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍 99
2.7.4.2.1.7.2.5 悪性腫瘍に関する結論 99
2.7.4.2.1.7.3 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象 100
2.7.4.2.1.7.3.1 UC 患者でのうつ病又は自殺／自傷行為の背景発現率 100
2.7.4.2.1.7.3.2 うつ病 101
2.7.4.2.1.7.3.3 自殺又は自傷行為 102
2.7.4.2.1.7.3.4 うつ病又は自殺／自傷行為に関する結論 104
2.7.4.2.1.7.4 過敏症反応 104
2.7.4.2.1.7.4.1 UC 患者での過敏症反応の背景発現率 104
2.7.4.2.1.7.4.2 治験薬の投与日に発現した過敏症反応 105
2.7.4.2.1.7.4.3 治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応 108
2.7.4.2.1.7.4.4 抗薬物抗体の有無別の過敏症反応 110
2.7.4.2.1.7.4.5 過敏症反応に関する結論 111
2.7.4.2.1.7.5 感染症及び日和見感染 111
2.7.4.2.1.7.5.1 UC 患者での感染症及び日和見感染の背景発現率 111
2.7.4.2.1.7.5.2 治験薬投与後に認められた感染症又は日和見感染 114
2.7.4.2.1.7.5.3 重篤な感染症 118
2.7.4.2.1.7.5.4 治験薬の投与中止に至った感染症 122
2.7.4.2.1.7.5.5 感染症に関する結論 122
2.7.4.2.1.7.6 注入部位反応及び注射部位反応 123
2.7.4.2.1.7.6.1 UC 患者での注入部位反応又は注射部位反応の背景発現率 123
2.7.4.2.1.7.6.2 注入部位反応 123
2.7.4.2.1.7.6.3 注射部位反応 124
2.7.4.2.1.7.6.3.1 治験薬投与後に認められた注射部位反応 125
2.7.4.2.1.7.6.3.2 重篤な注射部位反応 126
2.7.4.2.1.7.6.3.3 治験薬の投与中止に至った注射部位反応 127
2.7.4.2.1.7.6.4 抗薬物抗体の有無別の注入部位反応及び注射部位反応 127
2.7.4.2.1.7.6.5 注入部位反応及び注射部位反応に関する結論 127
2.7.4.2.1.7.7 脳心血管イベント 128
2.7.4.2.1.7.7.1 UC 患者での脳心血管イベント発現の背景発現率 128
2.7.4.2.1.7.7.2 治験薬投与後に認められた脳心血管イベント 129
2.7.4.2.1.7.7.2.1 脳心血管イベント 129
2.7.4.2.1.7.7.2.2 MACE 132
2.7.4.2.1.7.7.3 重篤な脳心血管イベント 134
2.7.4.2.1.7.7.3.1 脳心血管イベント 134
2.7.4.2.1.7.7.3.2 MACE 134
2.7.4.2.1.7.7.4 治験薬の投与中止に至った脳心血管イベント 135
2.7.4.2.1.7.7.4.1 脳心血管イベント 135
2.7.4.2.1.7.7.4.2 MACE 135
2.7.4.2.1.7.7.5 脳心血管イベントに関する結論 136
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 136
2.7.4.2.2.1 叙述作成対象とした有害事象 136
2.7.4.3 臨床検査値の評価 137
2.7.4.3.1 定義及び評価方法 137
2.7.4.3.2 血液学的検査 137
2.7.4.3.2.1 単球数低値 137
2.7.4.3.2.2 分葉核好中球数低値 138
2.7.4.3.2.3 血小板数低値 139
2.7.4.3.3 生化学的検査 141
2.7.4.3.3.1 血中尿素窒素高値 141
2.7.4.3.3.2 クレアチニンキナーゼ高値 141
2.7.4.3.3.3 血清アルブミン高値 143

2.7.4.3.3.4 血清ナトリウム高値 144
2.7.4.3.3.5 血清総蛋白高値 144
2.7.4.3.4 臨床検査値の評価に関する結論 145
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 147
2.7.4.4.1 定義及び評価方法 147
2.7.4.4.2 血圧 147
2.7.4.4.3 脈拍数 150
2.7.4.4.4 体重 151
2.7.4.4.5 バイタルサインに関する結論 152
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 153
2.7.4.5.1 内因性要因 153
2.7.4.5.2 外因性要因 153
2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較 154
2.7.4.5.3.1 個別試験 154
2.7.4.5.3.2 併合解析 154
2.7.4.5.3.2.1 被験者の内訳 154
2.7.4.5.3.2.2 曝露状況の要約 154
2.7.4.5.3.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 155
2.7.4.5.3.2.4 有害事象の解析 157
2.7.4.5.3.2.5 注目すべき有害事象 168
2.7.4.5.3.2.5.1 肝に対する安全性 168
2.7.4.5.3.2.5.2 悪性腫瘍 169
2.7.4.5.3.2.5.3 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象 169
2.7.4.5.3.2.5.4 過敏症反応 170
2.7.4.5.3.2.5.5 感染症及び日和見感染 171
2.7.4.5.3.2.5.6 注入部位反応及び注射部位反応 172
2.7.4.5.3.2.5.7 脳心血管イベント 173
2.7.4.5.4 薬物相互作用 173
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 174
2.7.4.5.5.1 ミリキズマブ臨床試験期間中の妊娠 174
2.7.4.5.5.2 ミリキズマブ臨床試験期間中の授乳 175
2.7.4.5.5.3 妊娠及び授乳時の使用に関する結論 175
2.7.4.5.6 過量投与 175
2.7.4.5.7 薬物乱用 175
2.7.4.5.8 離脱及びリバウンド 175
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 175
2.7.4.5.10 臨床薬理試験の安全性評価 176
2.7.4.5.10.1 生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析での全般的な曝露状況 176
2.7.4.5.10.2 解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 176
2.7.4.5.10.3 生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析での被験者の内訳 176
2.7.4.5.10.4 有害事象 177
2.7.4.5.10.4.1 TEAE 177
2.7.4.5.10.4.2 重篤な有害事象 177
2.7.4.5.10.4.3 試験中止に至った有害事象 178
2.7.4.5.10.4.4 死亡 178
2.7.4.5.10.5 臨床検査値 178
2.7.4.5.10.6 バイタルサイン（血圧、心拍数） 178
2.7.4.5.10.7 心電図 178
2.7.4.5.10.8 臨床薬理試験の安全性評価の結論 181
2.7.4.5.11 自己投与の安全性への影響 181
2.7.4.6 市販後データ 184

略語一覧

略語	定義
AE	有害事象（adverse event）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
5-ASA	5-アミノサリチル酸（5-aminosalicylic acid）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BMI	body mass index
CCV	脳心血管疾患（cerebrocardiovascular disease）
CD	クローン病（Crohn’s disease）
CI	信頼区間（confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DILI	薬物性肝障害（drug induced liver injury）
GGT	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyl transpeptidase）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）
HLT	高位語（high-level term）
HR	ハザード比（hazard ratio）
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IL	インターロイキン（interleukin）
IR	発現率（incidence rate）
IV	静脈内（intravenous）
LLT	下層語（lowest level term）
LOR	効果減弱（loss of response）
MACE	主要心血管イベント（major adverse cardiovascular events）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
n	被験者数（number of participants）
NMSC	非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancer）
PD	薬力学（pharmacodynamic(s)）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PR	有病率比（prevalence ratio）
PSAP	Program Safety Analysis Plan
PT	基本語（preferred term）
PY	人年（patient-years）
PYE	patient-years of exposure
PYR	リスク人年（patient-years at risk）
Q4W	4 週ごと（every 4 weeks）
Q8W	8 週ごと（every 8 weeks）
QIDS	簡易抑うつ症状尺度（Quick Inventory of Depressive Symptomatology）
QTcF 間隔	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval corrected using Fridericia’s formula）

RR	相対リスク（relative risk）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SC	皮下（subcutaneous）
SIR	標準化罹患比（standardized incidence ratio）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TBL	総ビリルビン（total bilirubin）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に生じた抗薬物抗体（Treatment-emergent ADA）
TEAE	treatment-emergent adverse event
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
AMAC	I6T-MC-AMAC
AMAF	I6T-MC-AMAF
AMAG	I6T-MC-AMAG
AMAH	I6T-MC-AMAH
AMAJ	I6T-MC-AMAJ
AMAN	I6T-MC-AMAN
AMAP	I6T-MC-AMAP
AMAX	I6T-MC-AMAX
AMBG	I6T-MC-AMBG
AMBP	I6T-MC-AMBP
AMBW	I6T-MC-AMBW

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価のための臨床開発計画の概略

ミリキズマブの臨床的安全性は、以下の臨床試験及び併合解析で評価した。各試験の概要を表 2.7.4.1-1 に、各併合解析の一覧及び概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

以下の 4 試験で、ミリキズマブの臨床的安全性を中等症から重症の UC 患者を対象に評価した。

- 国際共同第 2 相プラセボ対照 AMAC 試験
- 国際共同第 3 相プラセボ対照 AMAN 試験（寛解導入期）
- 国際共同第 3 相プラセボ対照 AMBG 試験（寛解維持期）
- 国際共同第 3 相長期継続投与 AMAP 試験

本項では、以下を概説する。

- 主要第 3 相試験である AMAN 試験及び AMBG 試験の結果
- 主要第 3 相試験に AMAC 試験及び AMAP 試験を含めた併合解析による安全性評価の結果

中等症から重症の UC 患者を対象とした個々の試験での安全性の結果は第 2.7.6 項に示す。ただし、AMAP 試験の自己投与安全性評価結果は第 2.7.4.5.11 項に示す。

COVID-19 の影響

ミリキズマブの臨床試験は COVID-19 の世界的流行下で実施され、試験期間中に少数の被験者で影響を軽減するための対応及び調整が必要となったものの、全体的に、COVID-19 がミリキズマブの臨床試験の実施に及ぼした影響は限定的であった。個々の UC の臨床試験における COVID-19 の影響は下表に記載の箇所に示した。

AMAC 試験	COVID-19 の世界的流行前に試験が完了したため、対応及び調整は不要であった。
AMAN 試験	AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 3.1.2.1.及び AMAN COVID-19 appendix
AMBG 試験	AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 3.1.2.1.及び and AMBG COVID-19 appendix
AMAP 試験	AMAP 試験 CSR（第 5.3.5.2.1 項）COVID-19 appendix

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験

UC を対象とした臨床開発プログラムは、中等症から重症の活動性 UC 患者に対するミリキズマブの有効性及び安全性の評価を目的として計画した。

臨床的安全性評価に用いた UC を対象とした主要な第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）及びその他の試験（AMAC 試験及び AMAP 試験）の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　UC を対象とした安全性プロファイルの評価に用いたミリキズマブの試験の概要

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	対象疾患及び主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
評価資料	I6T-MC-AMAC	5.3.5.1.1	中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として、Week 12（寛解導入期）の時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第 2 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	寛解導入期（12 週間） ミリキズマブ 600 mg、200 mg、50 mg、又はプラセボを Week 0、4、及び 8 に IV 投与した。 寛解維持期 Week 12 の時点で臨床的改善を達成した被験者には、再無作為化した投与群に従い、ミリキズマブ 200 mg を Q4W 又は Q12W で SC 投与した。寛解導入期にプラセボの投与を受け、Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者には、プラセボを Q4W で SC 投与した。 継続投与期 継続投与期の寛解導入期では、Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった被験者に、ミリキズマブ 600 mg 又は 1000 mg を Q4W で IV 投与した。 継続投与期の寛解維持期では、全例にミリキズマブ 200 mg を Q4W で SC 投与した。	249 例 ・ ミリキズマブ 600 mg IV：61 例 ・ ミリキズマブ 200 mg IV：62 例 ・ ミリキズマブ 50 mg IV：63 例 ・ プラセボ IV：63 例	18 歳以上 75 歳以下の中等症から重症の活動性 UC を有する患者で、過去に少なくとも一度は生物学的製剤の使用歴があるか、生物学的製剤の使用歴がなく、以下のうち少なくとも 1 つを満たしている患者 ・ 従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤）に対して、効果不十分又は忍容性が不良 ・ コルチコステロイド依存性の既往を有する	寛解導入期：12 週間 寛解維持期：92 週間

試験の種類(評価・参考資料)	**試験番号**	**試験報告書の添付場所**	**対象疾患及び主要目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**治験薬の投与方法、投与経路**	**被験者数**	**対象被験者**	**投与期間**
評価資料	I6T-MC-AMAN	5.3.5.1.2	中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として、Week 12 の時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、寛解導入試験	ミリキズマブ 300 mg 又はプラセボを Week 0、4、及び 8 に IV 投与した。	1281 例 ・ プラセボ IV Q4W：322 例 ・ ミリキズマブ 300 mg IV Q4W：959 例	18 歳以上 80 歳以下で、中等症から重症の活動性 UC を有し、従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤）又は生物学的製剤に対して、効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良の患者（それぞれ「従来治療不良例」又は「生物学的製剤不良例」）	12 週間
評価資料	16T-MC-AMBG	5.3.5.1.3	AMAN 試験でミリキズマブによる臨床的改善を達成した被験者を対象として、Week 40（継続投与の Week 52）の時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の達成で優れているという仮説を検証すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、寛解維持試験	AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダーを、以下のいずれかの投与群に再無作為化した。 ・ ミリキズマブ 200 mg SC Q4W ・ プラセボ SC Q4W 効果減弱 [a] が認められた場合は、非盲検でミリキズマブ 300 mg IV Q4W による再導入投与を行った。 AMAN 試験のプラセボ導入レスポンダーには、プラセボを Q4W で SC 投与した。効果減弱が認められた場合は、非盲検でミリキズマブ 300 mg IV Q4W による再導入投与を行った。 AMAN 試験のミリキズマブ導入ノンレスポンダー又はプラセボ	1177 例 ・ **AMAN 試験のプラセボ導入レスポンダー**（プラセボ投与継続）：135 例 ・ **AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダー**（再無作為化）：581 例 ・プラセボ SC Q4W：192 例 ・ミリキズマブ 200 mg SC Q4W：389 例 ・ **AMAN 試験のプラセボ導入ノンレスポンダー**：148 例 ・ **ミリキズマブ導入ノンレスポンダー**：313 例	AMAN 試験を完了した中等症から重症の活動性 UC 患者	寛解維持期：40 週間 非盲検継続導入期及び非盲検寛解維持期：40 週間 非盲検再導入期：12 週間

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	対象疾患及び主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
					導入ノンレスポンダーには、非盲検継続寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で 3 回 IV 投与した。非盲検継続寛解導入期中に臨床的改善を達成した被験者には、非盲検でミリキズマブ 200 mg を Q4W で SC 投与した。			
評価資料	I6T-MC-AMAP	5.3.5.2.1	AMBG 試験でミリキズマブの盲検 SC 投与を受け、Week 40 の来院を完了した被験者、AMAC 試験を完了した被験者、及び AMBG 試験期間中に効果減弱により再導入を受けた被験者を対象として、ミリキズマブの長期有効性を評価すること	第 3 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	ミリキズマブ 200 mg SC Q4W	899 例	AMAC 試験及び AMBG 試験を含む先行試験に参加した中等症から重症の活動性 UC 患者	3 年又は被験者の居住する国でミリキズマブが製造販売されるまでのいずれか早い時点まで

略号：IV = 静脈内、Q4W = 4 週ごと、SC = 皮下、UC = 潰瘍性大腸炎

a　効果減弱は以下をすべて満たすものと定義した

- 排便回数（SF）サブスコアと直腸出血（RB）サブスコアの合計が AMBG 試験のベースラインから 2 ポイント以上増加
- SF サブスコアと RB サブスコアの合計が 7 日間以上の間隔を空けた連続する 2 回の来院で 4 ポイント以上であり、*C. difficile* 検査結果が「陰性」
- 中央測定期間による読影で、Week 12（Visit 4）以降の内視鏡所見サブスコアが 2 又は 3

2.7.4.1.1.3　安全性の評価に用いた併合解析

5 つの併合解析セットを安全性評価に用いた。これらの併合解析セットを表 2.7.4.1-2 及び PSAP 第[redacted]版（第 5.3.5.3.1 項）に示す。また、その概要を図 2.7.4.1-1～図 2.7.4.1-5 に図示した。

UC 患者を対象とした評価資料である 2 つの第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）の UC プラセボ対照解析セット（UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）を本臨床的安全性評価の主要な併合解析セットとした。これらのプラセボ対照解析セットは、ミリキズマブ群とプラセボ群の差及びその程度についてエビデンスの強さを評価するために用いた。

また、下記データを含む All UC Mirikizumab 併合解析セットを用いた解析を行い、得られた臨床的に意味のある結果は本項で検討した。

- AMBG 試験の非盲検データ（AMAN 試験のノンレスポンダーに対するミリキズマブの非盲検継続導入投与及び非盲検寛解維持投与のデータ、並びに効果減弱が認められた被験者に対するミリキズマブの非盲検再導入投与のデータを含む）
- AMAC 試験
- AMAP 試験

その他の安全性データの評価は AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）に示した。

詳細な評価が必要となる可能性のある発現割合の低い又は発現時期が遅い有害事象を特定しやすくなるよう、複数の試験、疾患（UC、CD、及び PsO）、及び試験期間を併合した All Mirikizumab Exposures 併合解析セットという非対照併合解析セットも作成した。UC 以外の疾患を対象とした試験として、CD を対象とした 2 試験（AMAG 試験及び AMAX 試験）及び PsO を対象とした 5 試験（AMBP 試験、AMAF 試験、AMAK 試験、AMAJ 試験及び AMAH 試験）の安全性データを含む。ミリキズマブ投与期間に発現した有害事象を評価することを安全性評価の主目的とし、ミリキズマブ実投与期間（during miri treatment）、及びミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）に発現した安全性の事象の評価結果については必要な場合に限り示すこととした。

非対照併合解析セットを対象に発現率（IR）の要約表を作成した。個々の IR は、PT ごとに TEAE の総発現被験者数を当該期間のリスク人年（PYR）で割ることで算出した。PYR は、以下の計算式で算出した。

- 当該期間に TEAE が発現しなかった被験者については、（当該期間の最終日 – 当該期間の開始日 + 1）／365.25 で算出した。
- 当該期間に TEAE が発現した被験者については、（TEAE の発現日 – 当該期間の開始日 + 1）／365.25 で算出した。

曝露期間で調整した発現率の算出は時間に対して一律に発生する事象を評価するのに有用であると同時に、解釈に制限が伴うことも分かっている（Kraemer 2009)。例として、検討対象としているハザード（時間単位での有害事象の発現率とほぼ同義とみなすことが可能）が常に一定の発生率という条件を前提としているため、必ずしも適切な前提条件での評価とは限らない（PHUSE 2017）。

表 2.7.4.1-2　併合解析の概要

Analysis Set Name	Studies included	Treatment Period	Analysis Population	Treatment Groups	Treatment Comparisons	Purpose
プラセボ対照解析セット						
UC Induction プラセボ対照解析セット（UC Induction Placebo-Controlled Analysis Set）	AMAN	Weeks 0-12	UC Induction Safety Population	300 mg mirikizumab IV Q4W and placebo	300 mg mirikizumab IV Q4W vs. placebo	12 週間の寛解導入期でのミリキズマブ 300 mg IV Q4W の安全性をプラセボと比較する。
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット（UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set）	AMBG	Weeks 12-52[a]	UC Maintenance Safety Population	200 mg mirikizumab SC Q4W and placebo (mirikizumab Induction responders)	200 mg mirikizumab SC Q4W vs. placebo	AMAN 試験のミリキズマブ寛解導入レスポンダーに対する維持投与（Week 12 から Week 52）のリスクベネフィットを評価する。この解析セットでは遅発性事象又は長期投与によって顕在化する事象の特定が可能である。
非対照併合解析セット						
UC						
UC Treatment Regimen 併合解析セット（UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set）	AMAN, AMBG	Weeks 0-52	UC Maintenance Responder Safety Population	300 mg mirikizumab IV Q4W (Induction Study dose)/200 mg mirikizumab SC Q4W (Maintenance Study dose)	N/A	推奨されるミリキズマブ投与方法を用いたときの 52 週間の曝露期間での安全性プロファイル及び全体的なリスクベネフィットを評価する。
All UC Mirikizumab 併合解析セット b（All UC Mirikizumab Integrated Analysis Set）	AMAC, AMAN, AMBG, AMAP	All treatment periods where mirikizumab is administered plus off miri/post-treatment follow-up time	UC mirikizumab Exposures Safety Population	mirikizumab	N/A	長期の追跡期間や精査が必要な稀な事象又は遅発性の事象の特定を促す。
All Indications						
All Mirikizumab	AMBP,	All treatment periods where	All mirikizumab	mirikizumab	N/A	すべての適応症（UC、CD、

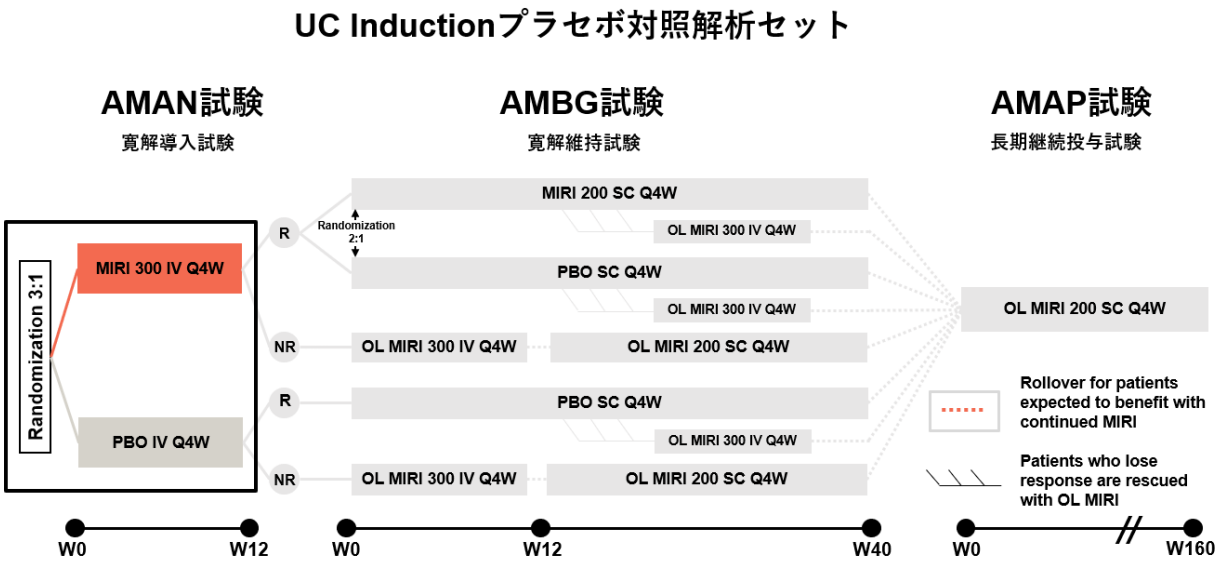
Exposures 併合解析セット（All Mirikizumab Exposures Integrated Analysis Set）	AMAF, AMAK, AMAJ, AMAH, AMAC, AMAN, AMBG, AMAP, AMAG, AMAX	mirikizumab is administered and on treatment plus off miri/post-treatment follow-up time	Exposures Safety Population			PsO）に対するミリキズマブの安全性データを評価する。

Abbreviations: CD = Crohn's disease; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N/A = not applicable; PSAP = Program Safety Analysis Plan; PsO = Plaque psoriasis; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

Note: For the UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set and UC Maintenance Responder Safety Population "responder" is based on Study AMAN responder status

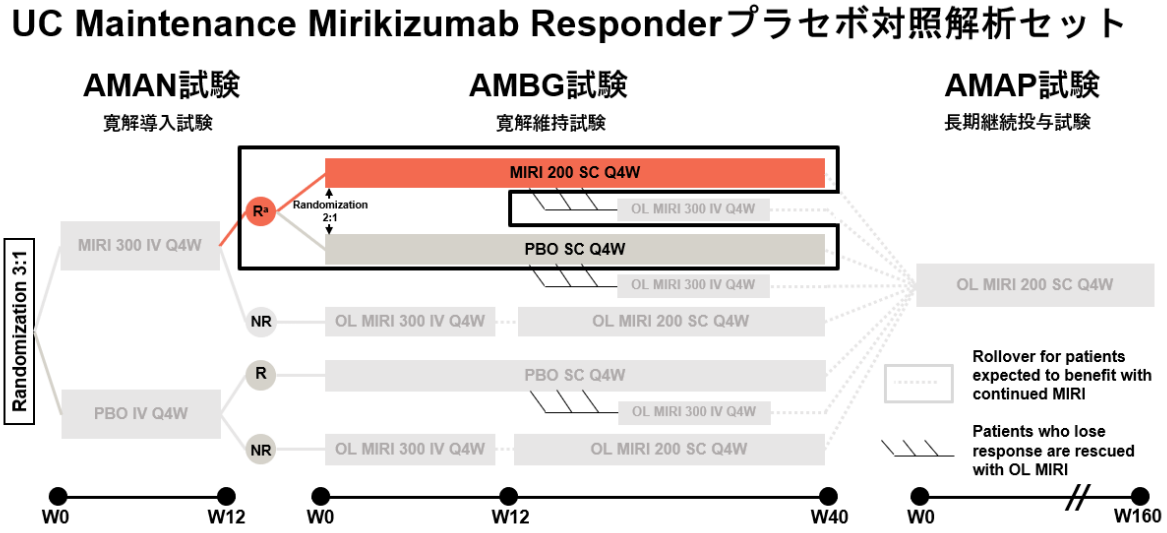
[a] This treatment period is also referred to as Weeks 0-40. Weeks 12-52 is listed here to indicate that participants from Study AMAN roll over into Study AMBG.

[b] This analysis set is referred to as "UC Mirikizumab Exposures Integrated Analysis Set" in the PSAP Version [redacted].



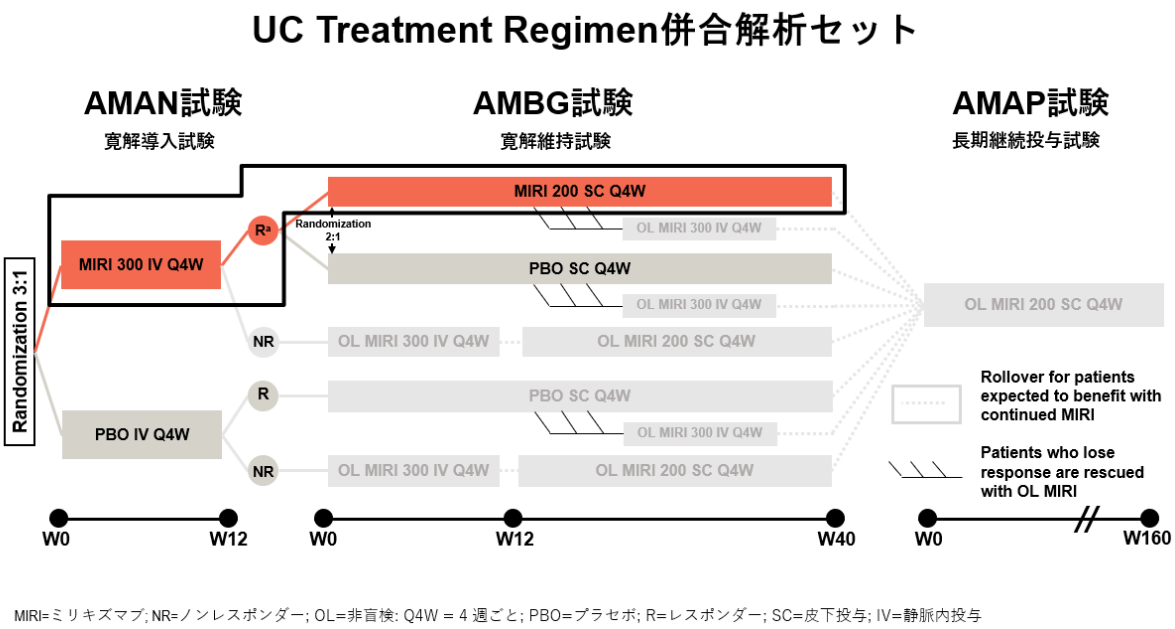
MIRI=ミリキズマブ; NR=ノンレスポンダー; OL=非盲検: Q4W = 4 週ごと; PBO=プラセボ; R=レスポンダー; SC=皮下投与; IV=静脈内投与

図 2.7.4.1-1　　UC Induction プラセボ対照解析セット概要



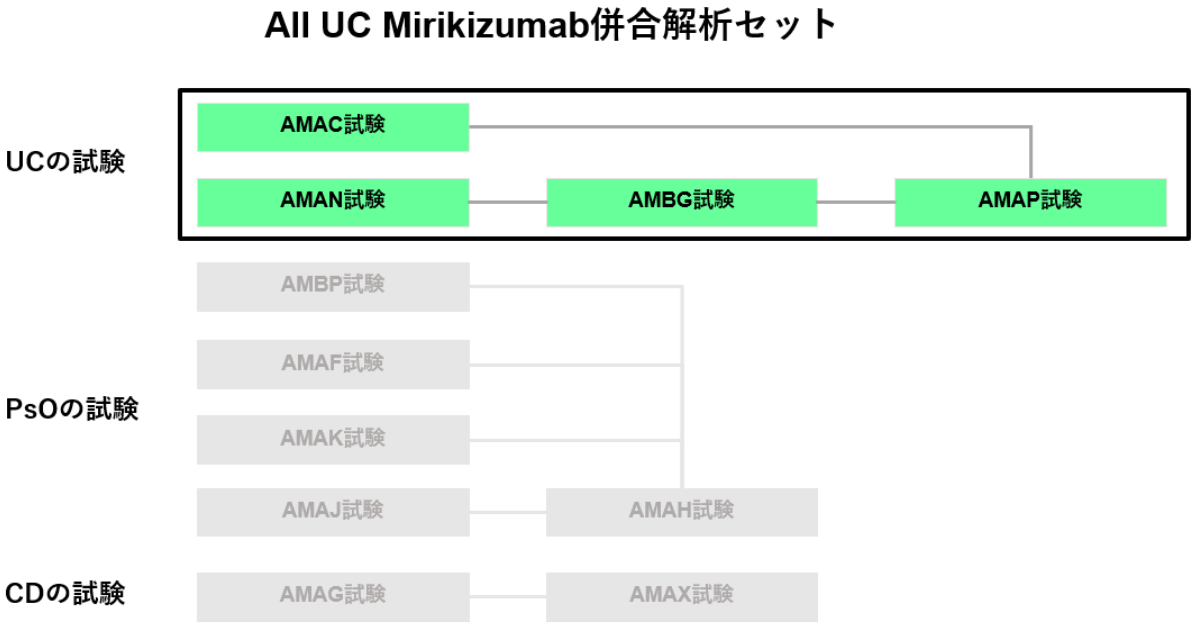
MIRI=ミリキズマブ; NR=ノンレスポンダー; OL=非盲検: Q4W = 4 週ごと; PBO=プラセボ; R=レスポンダー; SC=皮下投与; IV=静脈内投与

図 2.7.4.1-2　　UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット概要



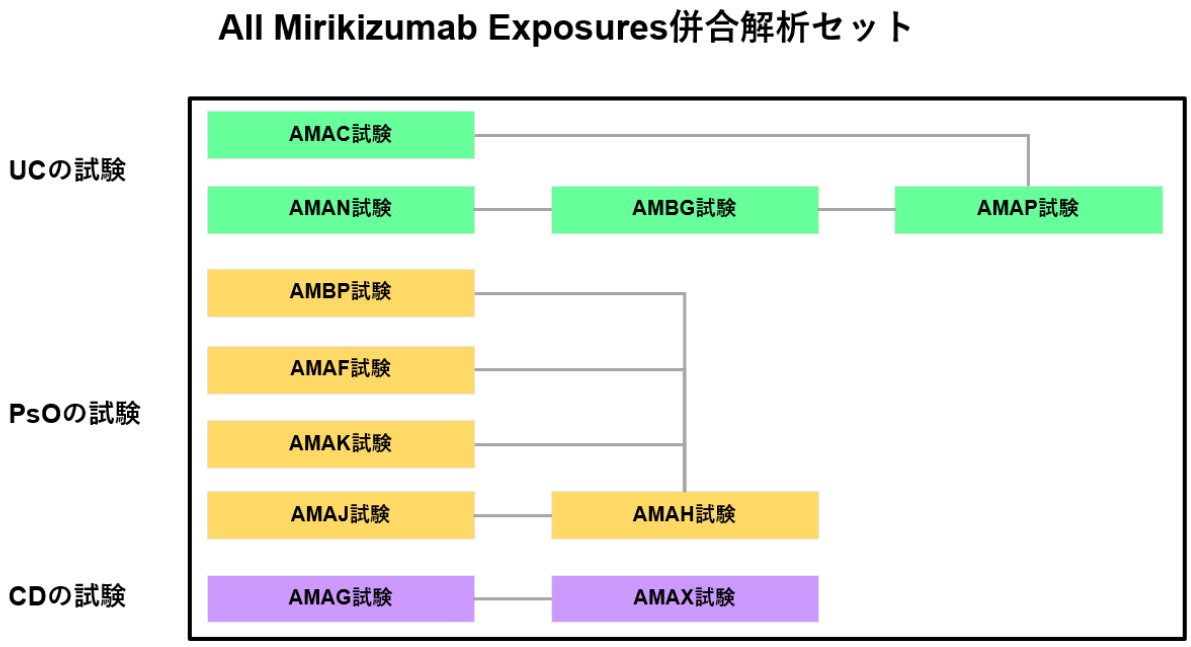
MIRI=ミリキズマブ; NR=ノンレスポンダー; OL=非盲検; Q4W = 4 週ごと; PBO=プラセボ; R=レスポンダー; SC=皮下投与; IV=静脈内投与

図 2.7.4.1-3　　UC Treatment Regimen 併合解析セット概要



ミリキズマブの投与を受けたすべての被験者
略号：CD = クローン病、PsO = 乾癬、UC = 潰瘍性大腸炎

図 2.7.4.1-4　　All UC Treatment Regimen 併合解析セット概要



ミリキズマブの投与を受けたすべての被験者
略号：CD = クローン病、PsO = 乾癬、UC = 潰瘍性大腸炎

図 2.7.4.1-5　All Mirikizumab Exposures 併合解析セット概要

2.7.4.1.1.4　安全性の集計及び統計解析方法

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。

一般的事項及び有害事象の定義を含むすべての統計解析方法を PSAP 第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

2.7.4.1.1.4.1　要約統計量の説明

プラセボ対照解析セット

プラセボ対照解析セットは以下のとおり。

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

以下の要約統計量を UC プラセボ対照解析セットの評価に用いた。

- 被験者数（n）
- 有害事象発現割合（n/N*100）
- 100PYR あたりの調整済み IR

2 つの UC プラセボ対照解析セットの概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

非対照併合解析セット

非対照併合解析セットは以下のとおり。

- UC Treatment Regimen 併合解析セット
- All UC Mirikizumab 併合解析セット
- All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

以下の要約統計量を非対照併合解析セットの評価に用いた。

- 被験者数（n）
- 有害事象発現割合（n/N*100）
- 100PYR あたりの調整済み IR

個々の非対照併合解析セットの概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

統計解析方法

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの解析には、以下の統計解析方法を用いた。

- 試験を層とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で割合を治療群間で比較した。CMH 検定に加え、Mantel-Haenszel オッズ比とオッズ比の均一性に関する Breslow-Day 検定を実施した。オッズ比は治療（ミリキズマブ）群を分子、プラセボ群を分母とした。さらに、PhUSE 標準分析ホワイトペーパー（第 5.3.5.3.1 項参照）で推奨されている Crowe et al.（2016）の方法論を使用し、被験者数で調整した割合を算出した。治験中止率が異なる場合は、該当する安全性評価のために曝露期間で調整した発現率を比較した。
- 治療群及びベースライン値の連続共変量の項を含む ANCOVA モデル（Type 3 の平方和）を使用して治療群間での連続変数の平均変化量の差を評価した。

臨床的意義の評価に必要な注目すべき事象の特定方法

推論的及び記述的分析基準を使用し、この臨床開発プログラムの過程で蓄積された以下のレビューを行った。

- 有害事象
- 臨床検査値の変化及び異常
- バイタルサインの変化及び異常
- 安全性に関連するカテゴリ数値の異常

上記の基準はあくまでも大量の安全性データのトリアージを補助する推論的及び記述的分析基準に過ぎないため、本項に記載する内容の妥当性は以下を備えた医学的判断を優先した。

- ミリキズマブ臨床開発プログラムに携わり、ミリキズマブとその作用機序、適応症に加え、同様の作用機序を持つ既承認の薬剤、並びに対象となる患者集団に精通している医師及び臨床研究科学者による判断
- 有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン又は安全性に関連するカテゴリ数値の異常とミリキズマブの間に因果関係があるかどうか

2.7.4.1.1.4.2 安全性評価項目の定義

TEAE

ベースライン後に初めて発現した事象又は重症度が悪化した事象を TEAE と定義し、「治験薬投与後に発現した事象」として本項では示した。Treatment-emergent の判定には MedDRA の LLT を用いた。各 LLT について、ベースライン期間中（定義は表 2.7.4.1-3）の最も悪い重症度をベースラインに用いた。治験薬投与期間（定義は表 2.7.4.1-3）をベースライン後の解析に含めた。ベースライン期間中の重症度データがない事象は、重症度を「軽度」と判定した。ベースライン後の重症度データがない事象は、重症度を「高度」としてベースラインの重症度と比較した。治験薬投与開始日に発現した事象は、治験薬の投与開始時間及び有害事象の発現時間を用いて当該事象が治験薬投与前の事象であるのか、投与後の事象であるのか判定した。

All UC Mirikizumab 併合解析セット及び AMAN 試験で用いた MedDRA の version は 24.0 であり、本項で示すそれ以外のすべての併合解析セットで用いた MedDRA の version は 24.1 であった。MedDRA の version 変更による All UC Mirikizumab 併合解析セット及び AMAN 試験の結果への影響はなかった。

事前に規定した注目すべき有害事象

認められた安全性に関する所見、薬剤クラスに基づく潜在的所見、又は何らかの理由で規制当局から求められる可能性のある安全性事項のいずれかに当てはまる注目すべき有害事象についても評価を行った。

現時点で、ミリキズマブの注目すべき有害事象には以下が含まれる。

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

通常これらの特別な安全性事項に関連する可能性がある注目すべき有害事象は、1 つ以上の SMQ、最新バージョンの MedDRA での評価に基づき申請者が規定する PT 一覧、又は治験薬投与後に認められた臨床検査値の変化により特定した。なお、事前に規定した各注目すべき有害事象の詳細な定義及び評価方法を表 2.7.4.7-1 に示す。

プラセボ対照解析セット及び非対照併合解析セットの臨床的安全性評価では、PSAP 5.6.1～5.6.7 項（第 5.3.5.3.1 項）に示すとおり、IR を算出した。

非対照併合解析セットの臨床的安全性評価では、経時的な事象の発現割合を検討するため、注目すべき有害事象を発現した被験者数及び発現割合を期間別（例として、12 週間隔）に示した。分母は該当期間中のリスク人数とした。

2.7.4.1.1.4.3　併合解析セット別のベースライン及びベースライン後の定義

「ベースライン」及び「ベースライン後」の定義を併合解析セット別に表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　併合解析セット別のベースライン及びベースライン後の定義

併合解析セット	解析項目	ベースラインの定義	ベースライン後の定義
UC Induction プラセボ対照解析セット	1.1) TEAE	ベースライン期間は、スクリーニング開始時から治験薬初回投与前（通常 Week 0 時点）までの期間	寛解導入期特に記載のない限り、治験薬初回投与開始から寛解維持期の最初の治験薬投与前又は中止時来院 日前のいずれか早い時点まで
	1.2) 治験薬投与後に認められた臨床検査値異常及びバイタルサイン異常	1.1) のベースライン期間中に記録されたすべての予定された測定及び予定外の測定	寛解導入期は 1.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む
	1.3) 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終測定値から Week xx までの変化量、及びベースライン後の最終測定値までの変化量	1.1) のベースライン期間中、治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解導入期は 1.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	2.1) TEAE	寛解維持期の治験薬初回投与時に継続している状態	寛解維持期：寛解維持期の治験薬初回投与開始から次の治験薬投与期（長期継続投与 AMAP 試験）での治験薬初回投与前まで（該当する場合）、あるいは次の治験薬投与期の来院前（再導入期）、又は中止時来院日前のいずれか早い時点まで
	2.2) 治験薬投与後に認められた臨床検査値異常及びバイタルサイン異常	寛解維持期の治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解維持期は 2.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む
	2.3) 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終測定値から Week xx までの変化量、及びベースライン後の最終測定値までの変化量	寛解維持期の治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解維持期は 2.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む
UC Treatment Regimen 併合解析セット	3a.1) TEAE	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ベースライン期間は、スクリーニング開始時から治験薬初回投与前（通常 Week 0 時点）までの期間	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間：治験薬初回投与開始から治験薬投与継続来院まで

	3a.2) 治験薬投与後の臨床検査値異常及び治験薬投与後の Treatment-Emergent バイタルサイン異常	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3a.1) で定義するベースライン期間中に記録された予定及び予定外のすべての測定	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3a.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む
	3a.3) 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終測定値から Week xx までの変化量、及びベースライン後の最終測定値までの変化量	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3a.1) で定義するベースライン期間中、治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3a.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む
All UC Mirikizumab 併合解析セット	3b.1) TEAE	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ベースライン期間は、スクリーニング開始時から治験薬初回投与前（通常 Week 0 時点）までの期間 寛解導入期でプラセボに無作為化された場合 ミリキズマブ初回投与時に継続している状態	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間：ミリキズマブ実投与期間（during miri treatment）、及びミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）を含む初回投与から治験終了時点まで。 寛解導入期でプラセボに無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間：ミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）を含むミリキズマブ初回投与から治験終了時点まで。
	3b.2) 治験薬投与後の臨床検査値異常及び治験薬投与後のバイタルサイン異常	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3b.1) で定義するベースライン期間中に記録された予定及び予定外のすべての測定 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ初回投与前に記	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む

		録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	
	3b.3) 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終測定値から Week xx までの変化量、及びベースライン後の最終測定値までの変化量	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3b.1) で定義するベースライン期間中、治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む
All Mirikizumab Exposures 併合解析セット	3b.1) TEAE	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ベースライン期間は、スクリーニング開始時から治験薬初回投与前（通常 Week 0 時点）までの期間 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ初回投与時に継続している状態	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間：ミリキズマブ実投与期間（during miri treatment）、及びミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）を含む初回投与から治験終了時点まで。 寛解導入期でプラセボに無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間：ミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）を含むミリキズマブ初回投与から治験終了時点まで。
	3b.2) 治験薬投与後の臨床検査値異常及び治験薬投与後のバイタルサイン異常	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3b.1) で定義するベースライン期間中に記録された予定及び予定外のすべての測定 寛解導入期でプラセボ又は実	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合

		薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブの初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定及び予定外の測定のすべてを含む
	3b.3) 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終測定値から Week xx までの変化量、及びベースライン後の最終測定値までの変化量	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 3b.1) で定義するベースライン期間中、治験薬初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブの初回投与前に記録された予定又は予定外の欠測ではない最終測定	寛解導入期でミリキズマブ群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む 寛解導入期でプラセボ又は実薬対照群に無作為化された場合 ミリキズマブ投与期間は 3b.1) の定義のとおり 予定された測定のみを含む

略号：PsO = 乾癬、TEAE = treatment-emergent adverse event、UC = 潰瘍性大腸炎

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止

安全性評価に用いた併合解析セットでの被験者の内訳及び治験薬投与中止の概要は以下のとおり。

UC Induction プラセボ対照解析セット

以下の 1281 例が UC Induction プラセボ対照解析セットの ITT 解析対象集団に含まれた（Table APP.2.7.4.7.5）。

- プラセボ群（Q4W で IV 投与）：322 例
- ミリキズマブ群（300 mg を Q4W で IV 投与）：959 例

12 週間の寛解導入期の投与が完了した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：285 例（88.5%）
- ミリキズマブ群：920 例（95.9%）

寛解導入期の治験薬の投与中止理由として多く報告されたものは以下のとおり。

- 有害事象
  - プラセボ群：23 例（7.1%）
  - ミリキズマブ群：15 例（1.6%）
- 被験者の同意撤回
  - プラセボ群：8 例（2.5%）
  - ミリキズマブ群：5 例（0.5%）
- 有効性欠如
  - プラセボ群：5 例（1.6%）
  - ミリキズマブ群：5 例（0.5%）

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

以下の 581 例が UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの ITT 解析対象集団に含まれた（Table APP.2.7.4.7.6）。

- プラセボ群（Q4W で SC 投与）：192 例
- ミリキズマブ群（200 mg を Q4W で SC 投与）：389 例

40 週間の寛解維持期の投与が完了した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：119 例（62.0%）
- ミリキズマブ群：347 例（89.2%）

寛解維持期のプラセボ対照期間に治験薬の投与中止理由として多く報告されたものは以下のとおりであった。

- 効果減弱による再導入投与への移行
  - プラセボ群：42 例（21.9%）
  - ミリキズマブ群：19 例（4.9%）

- 有害事象
  - プラセボ群：16 例（8.3%）
  - ミリキズマブ群：6 例（1.5%）
- 被験者の同意撤回
  - プラセボ群：7 例（3.6%）
  - ミリキズマブ群：8 例（2.1%）
- 薬効欠如（再導入投与に移行した被験者を除く）
  - プラセボ群：8 例（4.2%）
  - ミリキズマブ群：6 例（1.5%）

2.7.4.1.2.2 曝露状況

各併合解析集団の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。全般的な曝露状況は、ミリキズマブの臨床試験で少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者のデータに基づき示した。UC に対するミリキズマブの安全性プロファイルを特徴づける主要な解析セットである All UC Mirikizumab 併合解析セットでの曝露期間の中央値及び最大値はそれぞれ 68.79 週及び 298.6 週で、総曝露期間は 2250.9 人年であった。UC、CD 及び PsO の臨床試験を含む All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの総曝露期間は 7801.3 人年であり、この解析セットでのミリキズマブ曝露の大半は乾癬患者のものであった。

表 2.7.4.1-4　ミリキズマブの曝露期間

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)		UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab	All Mirikizumab Exposures
	placebo IV Q4W N=321	miri 300 mg IV Q4W N=958	placebo SC Q4W N=192	miri 200 mg SC N=389	miri N=389	miri N=1442	miri N=3798
Patient weeks of exposure, mean (SD)	11.7 (2.1)	12.1 (1.4)	32.4 (11.6)	38.4 (7.1)	52.6 (7.7)	81.5 (62.7)	107.2 (59.7)
Weeks of Exposure, n (%)							
>0	321 (100.0)	958 (100.0)	192 (100.0)	389 (100.0)	389 (100.0)	1442 (100.0)	3798 (100.0)
≥4	315 (98.1)	952 (99.4)	187 (97.4)	389 (100.0)	389 (100.0)	1432 (99.3)	3763 (99.1)
≥8	301 (93.8)	938 (97.9)	185 (96.4)	386 (99.2)	389 (100.0)	1410 (97.8)	3728 (98.2)
≥12	211 (65.7)	725 (75.7)	178 (92.7)	383 (98.5)	389 (100.0)	1376 (95.4)	3673 (96.7)
≥16	--	--	170 (88.5)	374 (96.1)	389 (100.0)	1258 (87.2)	3542 (93.3)
≥24	--	--	144 (75.0)	360 (92.5)	383 (98.5)	1208 (83.8)	3431 (90.3)
≥32	--	--	124 (64.6)	352 (90.5)	368 (94.6)	1022 (70.9)	3198 (84.2)
≥40	--	--	91 (47.4)	263 (67.6)	--	--	--
≥52	--	--	--	--	346 (88.9)	926 (64.2)	3025 (79.6)
≥104	--	--	--	--	--	450 (31.2)	2061 (54.3)
Total patient years[a]	72.1	221.8	119.4	286.0	391.8	2250.9	7801.3

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PY = patient-years; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

[a] Overall exposure in total PY is calculated as the sum of duration exposure in days divided by 365.25.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.4.1-5 に示す。UC Induction プラセボ対照解析セット内及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット内での人口統計学的特性、既往歴及び合併症、並びにベースライン特性は投与群間で同様であった。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでのベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の全概要を Table APP.2.7.4.7.10 に示した。

表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（連続変数及びカテゴリー変数）

Parameter	Induction[b] (Weeks 0-12)		Maintenance[b] (Weeks 12-52)		All UC Mirikizumab
	placebo IV Q4W N = 322	miri 300 mg IV Q4W N = 959	placebo SC Q4W N =192	miri 200 mg SC Q4W N =389	miri N = 1442
Age in years	Nx = 322	Nx = 959	Nx = 192	Nx = 389	Nx = 1442
Age (mean)	41.3	42.8	41.2	43.4	42.5
Age <65, n (%)	302 (93.8)	882 (92.0)	181 (94.3)	357 (91.8)	1335 (92.6)
Age ≥65, n (%)	20 (6.2)	77 (8.0)	11 (5.7)	32 (8.2)	107 (7.4)
Age ≥75, n (%)	--	--	--	--	11 (0.8)
Geographic region, n (%)	**Nx = 322**	**Nx = 959**	**Nx = 192**	**Nx = 389**	**Nx = 1412**
North America	47 (14.6)	138 (14.4)	24 (12.5)	50 (12.9)	229 (16.2)
Europe	133 (41.3)	401 (41.8)	75 (39.1)	153 (39.3)	840 (59.5)
Asia	63 (19.6)	212 (22.1)	50 (26.0)	88 (22.6)	301 (21.3)
Central America/South America	5 (1.6)	18 (1.9)	2 (1.0)	8 (2.1)	22 (1.6)
Rest of the World, n (%)	74 (23.0)	190 (19.8)	41 (21.4)	90 (23.1)	50 (3.5)
Weight, mean (SD)	**Nx = 322**	**Nx = 958**	**Nx = 192**	**Nx = 389**	**Nx = 1442**
Weight (kg), n (SD)	70.9 (16.8)	72.7 (17.2)	72.3 (17.0)	72.0 (17.3)	72.9 (17.0)
BMI, mean (SD)	**Nx = 322**	**Nx = 958**	**Nx = 192**	**Nx = 389**	**Nx = 1442**
BMI (kg/m^2), n (SD)	24.5 (5.0)	24.9 (5.3)	24.7 (5.1)	24.8 (5.4)	24.9 (5.2)
Sex, n (%)	**Nx = 322**	**Nx = 959**	**Nx = 192**	**Nx = 389**	**Nx = 1442**
Female, n (%)	140 (43.5)	367 (38.3)	78 (40.6)	160 (41.1)	570 (39.5)
Male, n (%)	182 (56.5)	592 (61.7)	114 (59.4)	229 (58.9)	872 (60.5)
Race, n (%)	**Nx = 321**	**Nx = 950**	**Nx = 190**	**Nx = 387**	**Nx = 1432**
White, n (%)	247 (76.9)	704 (74.1)	138 (72.6)	285 (73.6)	1094 (76.4)
Asian, n (%)	68 (21.2)	224 (23.6)	51 (26.6)	93 (24.0)	304 (21.2)
Black or African American, n (%)	2 (0.6)	10 (1.1)	0	6 (1.6)	19 (1.3)
Other, n (%)	4 (1.2)	12 (1.2)	1 (0.5)	3 (0.8)	44 (3.1)
Ethnicity[a] (US Only), n (%)	**Nx = 36**	**Nx = 115**	**Nx = 21**	**Nx = 45**	**Nx = 190**
Hispanic/Latino, n (%)	9 (25)	22 (19.1)	2 (9.5)	12 (26.7)	36 (18.9)
Non-Hispanic/Non-Latino, n (%)	27 (75)	92 (80.0)	18 (85.7)	33 (73.3)	154 (81.1)
MMS, n (%)	**Nx = 294**	**Nx = 873**	**Nx = 179**	**Nx = 365**	**--**
4-6 (moderate UC), n (%)	139 (47.3)	406 (46.5)	77 (43.0)	181 (49.6)	--
7-9 (severe UC), n (%)	155 (52.7)	466 (53.4)	102 (57.0)	184 (50.4)	--

Abbreviations: BMI = body mass index; IV = intravenous; miri = mirikizumab; MMS = modified-Mayo Score; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; Nx = Number of patients with non missing data, used as denominator; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

Note: For demographics and characteristics in the UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set and UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set, baseline was collected at the baseline of Study AMAN.

[a] Only includes responses from US sites.

[b] ITT population.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

日本人集団と全体集団の安全性比較の要約を第 2.7.4.5 項に示す。個々の臨床試験の安全性評価は、各試験の第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.1 個々の臨床試験での有害事象

本申請に含まれている個々の臨床試験の有害事象の概要は第 2.7.6 項を参照。

2.7.4.2.1.2 有害事象の要約

以下の 5 つの解析セット（第 2.7.4.1.1.3 項）での治験薬投与期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

- UC Induction プラセボ対照解析セット
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット
- UC Treatment Regimen 併合解析セット
- All UC Mirikizumab 併合解析セット
- All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

また、治験薬投与期間に限定しない有害事象の全体像を説明するため、以下の解析セットでのミリキズマブ実投与期間（during miri treatment）、及びミリキズマブ非投与期間と治験薬投与後の追跡調査期間を加えた期間（during miri treatment and off miri）での有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

- UC Treatment Regimen 併合解析セット
- All UC Mirikizumab 併合解析セット
- All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

TEAE

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと比較して TEAE の曝露期間で調整した発現率は低いか又は同程度であった。長期のミリキズマブ投与や解析対象集団の追加（UC を対象とした試験のノンレスポンダー、UC を対象とした試験で LOR が確認された被験者、又は UC 以外の被験者を含む）による、新たな又は異なる TEAE の発現率の上昇は示唆されなかった。

TEAE の詳細は第 2.7.4.2.1.2.1 項参照。

死亡

ミリキズマブの臨床試験全体で、表 2.7.4.2-2（治験薬投与中及び治験薬投与後）に示す 14 例及びデータベースロック後の 3 例の計 17 例で死亡が報告された。17 例のうち、4 例はミリキズ

マブ非投与期間（off treatment 期間）での死亡であった。UC を対象とした臨床試験での死亡は 5 例であった。UC を対象とした臨床試験で死亡が報告された被験者の詳細は第 2.7.4.2.1.3 項に示す。

重篤な有害事象

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.2-1）。

ミリキズマブ群での重篤な有害事象の発現率は、All UC Mirikizumab 併合解析セット及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで、UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと比較して大きくは異ならなかった。一方、これらの併合解析セットのミリキズマブ群で報告された重篤な有害事象の発現率は、一貫してプラセボ対照解析セットのプラセボ群と比較して低かった。

重篤な有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.4 項で示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、All UC Mirikizumab 併合解析セットで、UC Treatment Regimen 併合解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群と比較して数値的に高かった。一方、この併合解析セットのミリキズマブ群で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、一貫してプラセボ対照解析セットのプラセボ群と比較して低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の数値的な差は、All UC Mirikizumab 併合解析セットには UC の疾患活動性が高く、UC 関連の有害事象により投与中止に至る可能性の高い UC ノンレスポンダー及び LOR が確認された被験者が含まれていることを反映している可能性があった。すなわち All UC Mirikizumab 併合解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に実質的な差はなく、投与期間の延長に伴い治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高くなることはないと判断した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.1 項参照。

表 2.7.4.2-1　治験薬投与中の各解析セットでの有害事象の要約（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]	**UC Induction (Weeks 0-12)**		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen**	**All UC Mirikizumab**	**All Mirikizumab Exposures**
	placebo IV Q4W N = 321 PYE = 72.1	miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	placebo SC Q4W N = 192 PYE = 119.3	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1442 PYE = 2250.9	miri N = 3798 PYE = 7801.3
Participants with at least 1 TEAE	148 (46.1) [280.6]	426 (44.5) [261.0]	132 (68.8) [196.8]	251 (64.5) [160.1]	278 (71.5) [150.1]	1052 (73.0) [135.2]	3048 (80.3) [131.1]
Deaths	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.5) [0.8]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0]	11 (0.3) [0.1]
SAEs	17 (5.3) [24.0]	27 (2.8) [12.3]	15 (7.8) [12.8]	13 (3.3) [4.6]	18 (4.6) [4.7]	123 (8.5) [5.7]	385 (10.1) [5.2]
Discontinuations from study treatment due to AE	23 (7.2) [32.4]	15 (1.6) [6.8]	16 (8.3) [13.6]	6 (1.5) [2.1]	7 (1.8) [1.8]	69 (4.8) [3.1]	182 (4.8) [2.3]

Abbreviations: AE = adverse event; IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants within each specific category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（治験薬投与中及び追跡調査期）（UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=389)		UC Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1442)		All Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=3798)	
Category	During miri treatment*a (Weeks 0-52) n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)	During miri treatment*a n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)	During miri treatment*a n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)
Treatment-emergent Adverse Events (TEAE)	278 (71.5)	279 (71.7)	1052 (73.0)	1107 (76.8)	3048 (80.3)	3112 (81.9)
TEAE by severity *c						
Mild	144 (37.0)	144 (37.0)	466 (32.3)	467 (32.4)	1236 (32.5)	1231 (32.4)
Moderate	114 (29.3)	115 (29.6)	482 (33.4)	517 (35.9)	1484 (39.1)	1529 (40.3)
Severe	20 (5.1)	20 (5.1)	104 (7.2)	123 (8.5)	328 (8.6)	352 (9.3)
Deaths	0	0	1 (0.1)	4 (0.3)	11 (0.3)	14 (0.4)
Serious Adverse Events	18 (4.6)	18 (4.6)	123 (8.5)	146 (10.1)	385 (10.1)	417 (11.0)
Discontinuations from Study Treatment due to Adverse Event	7 (1.8)	7 (1.8)	69 (4.8)	86 (6.0)	182 (4.8)	199 (5.2)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = Ulcerative Colitis.

See complete footnote on last page of the output.

Overview of Adverse Events **Page 2 of 2**
All Miri Exposures Safety Population [redacted]
- All Treatment Periods where Miri is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time **PDPM**
All Miri Exposures Integrated Analysis Set
(Studies: AMAC/AMAP, AMAN/AMBG/AMAP, AMBP, AMAF/AMAH, AMAK/AMAH, AMAJ/AMAH, AMAG/AMAX)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
Discontinuations from Study Treatment in the miri plus off period include discontinuations occuring during placebo treatment.
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 AMAC/AMAP, AMAN/AMBG/AMAP.

***a All treatment periods where mirikizumab is administered.**
***b All treatment periods where mirikizumab is administered plus off miri/post-treatment follow-up time.**
***c Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.**

MedDRA Version 24.1.

2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析

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

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットで比較的よく見られる TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

表 2.7.4.2-3　比較的よく見られる TEAE（発現割合順）（UC Induction プラセボ対照解析セット）

Preferred Term	基本語	placebo IV Q4W (N=321) n (%)	300 miri IV Q4W (N=958) n (%)	Total (N=1279) n (%)	p-values*a 300 miri IV Q4W vs. placebo IV Q4W	Odds ratio*b 300 miri IV Q4W/ placebo IV Q4W
Subjects with >= 1 TEAE		148 (46.1)	426 (44.5)	574 (44.9)	0.650	0.94
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (3.1)	39 (4.1)	49 (3.8)	0.505	1.32
Anaemia	貧血	19 (5.9)	32 (3.3)	51 (4.0)	0.048	0.55
Headache	頭痛	9 (2.8)	32 (3.3)	41 (3.2)	0.718	1.20
Arthralgia	関節痛	4 (1.2)	20 (2.1)	24 (1.9)	0.476	1.69
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	24 (7.5)	17 (1.8)	41 (3.2)	<0.001	0.22
Pyrexia	発熱	3 (0.9)	14 (1.5)	17 (1.3)	0.585	1.57
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (0.6)	13 (1.4)	15 (1.2)	0.381	2.19
Fatigue	疲労	2 (0.6)	12 (1.3)	14 (1.1)	0.537	2.02
Pruritus	そう痒症	5 (1.6)	12 (1.3)	17 (1.3)	0.778	0.80
Hypertension	高血圧	3 (0.9)	11 (1.1)	14 (1.1)	>0.999	1.23
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	7 (2.2)	10 (1.0)	17 (1.3)	0.156	0.47
Nausea	悪心	4 (1.2)	10 (1.0)	14 (1.1)	0.759	0.84
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (0.6)	10 (1.0)	12 (0.9)	0.741	1.68

Abbreviations: miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment emergent adverse event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the Blinded Treatment Dosing Period.

MedDRA Version 24.0.
*a - p-value was computed using Fisher's exact test.
*b - odds ratio based on comparator placebo IV Q4W as denominator.

UC Induction プラセボ対照解析セットで比較的よく見られる TEAE の要約及び被験者ごとのデータを医学的に評価した結果（表 2.7.4.2-3）、頭痛、上気道感染、及び疲労については更に評価が必要であると判断した。その他のプラセボ群に比べてミリキズマブ群で比較的よく見られた TEAE について、発現割合、重症度、又は事象の発現時期等を検討したが、臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

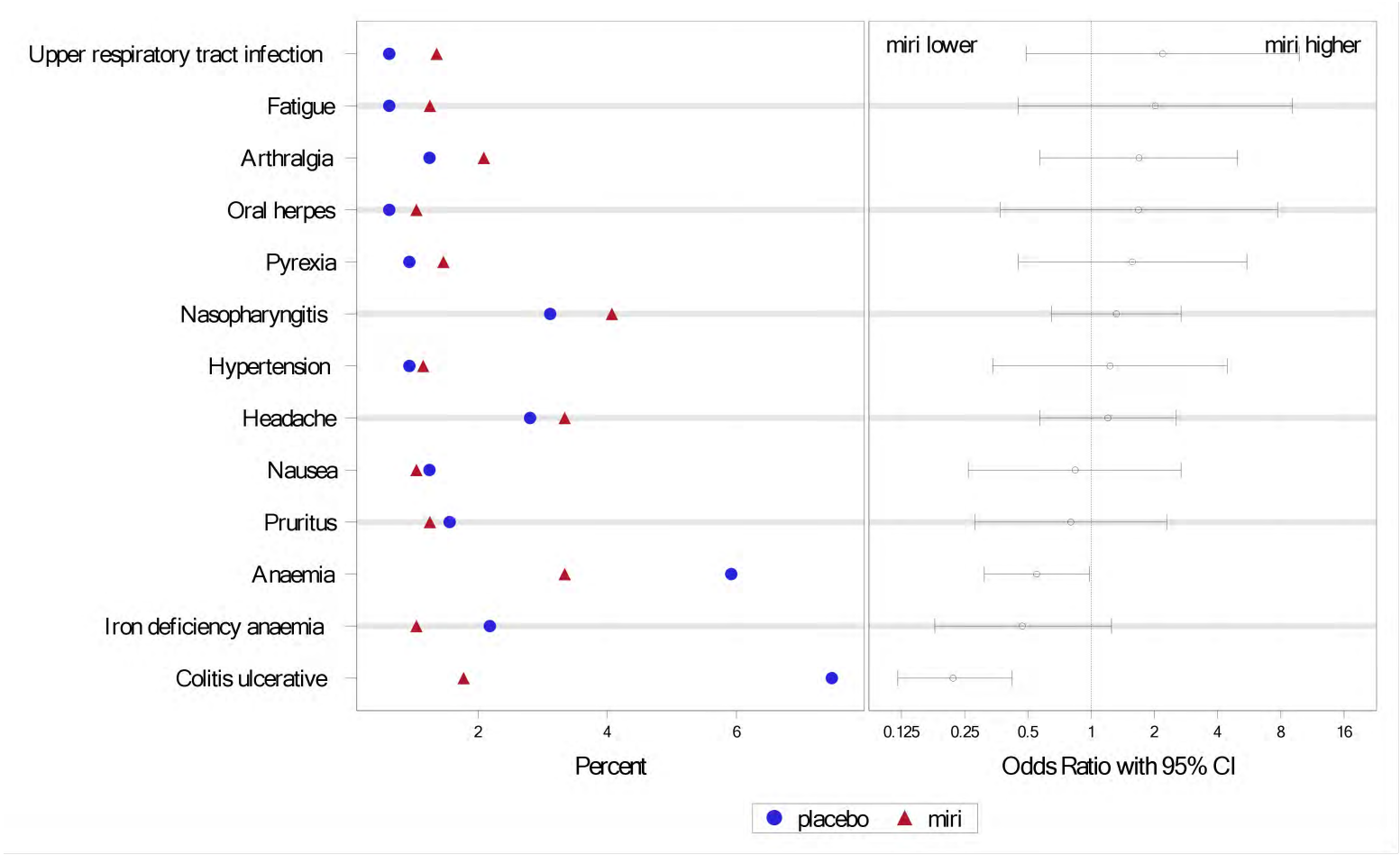
頭痛を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。頭痛の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った頭痛は認められなかった。頭痛の発現時期や持続期間、又は共通する病因に一定の傾向は認められなかった。頭痛についてはクラスターとしても評価し、評価結果は、第 2.7.4.2.1.2.4 項で詳述する。

上気道感染を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。大部分の上気道感染の重症度は軽度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った上気道感染は認められなかった。上気道感染についてはクラスターとしても評価し、評価結果は第 2.7.4.2.1.2.4 項で詳述する。

疲労を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。被験者ごとの評価では、ミリキズマブ群で疲労が認められた被験者の大部分は、AMAN 試験完了時にノンレスポンダーであった。大部分の疲労の重症度は軽度であった。1 例で高度の疲労が報告され、本事象は治験薬の初回投与数時間後に発現した顔面腫脹及び紅斑の後に発現したものであった。重篤又は治験薬の投与中止に至った疲労は認められなかった。疲労についてはクラスターとしても評価し、評価結果は第 2.7.4.2.1.2.4 項で詳述する。

貧血、潰瘍性大腸炎、及び鉄欠乏性貧血を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かった。この発現割合の不均衡は、プラセボ群で UC の改善が見られないことを臨床的に示していると考えた。

UC Induction プラセボ対照解析セットでの比較的よく見られる TEAE をオッズ比順に図 2.7.4.2-1 に示した。



Abbreviations: miri = mirikizumab; TEAE = treatment emergent adverse event; CI = confidence interval.

図 2.7.4.2-1　　比較的よく見られる TEAE（オッズ比順）（UC Induction プラセボ対照解析セット）

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの比較的よく見られる TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでよく見られた TEAE の要約及び被験者ごとのデータを医学的に評価した結果、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群とプラセボ群間の数値的な不均衡が認められた TEAE のうち、頭痛、発疹、注射部位反応、及び口腔咽頭痛については更に評価が必要であると判断した。

その他プラセボ群に比べてミリキズマブ群で比較的よく見られる TEAE について、発現割合、重症度、又は事象の発現時期等を検討したが、臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

表 2.7.4.2-4　比較的よく見られる TEAE（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

Preferred Term	基本語	Placebo Responder placebo SC (N=135) n (%)	Miri Responder placebo SC (N=192) n (%)	Miri Responder 200 miri SC (N=389) n (%)	Miri Responder Total (N=581) n (%)	p-values*b Miri Responder 200 miri SC vs. Miri Responder placebo SC	Odds ratio*c Miri Responder 200 miri SC/ Miri Responder placebo SC
Subjects with >= 1 TEAE		82 (60.7)	132 (68.8)	251 (64.5)	383 (65.9)	0.352	0.83
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (6.7)	11 (5.7)	28 (7.2)	39 (6.7)	0.599	1.28
Arthralgia	関節痛	4 (3.0)	8 (4.2)	26 (6.7)	34 (5.9)	0.263	1.65
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	18 (13.3)	40 (20.8)	26 (6.7)	66 (11.4)	<0.001	0.27
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (1.5)	6 (3.1)	17 (4.4)	23 (4.0)	0.652	1.42
Headache	頭痛	5 (3.7)	2 (1.0)	16 (4.1)	18 (3.1)	0.045	4.08
Rash	発疹	2 (1.5)	0	14 (3.6)	14 (2.4)	0.007	NA
Pyrexia	発熱	6 (4.4)	5 (2.6)	13 (3.3)	18 (3.1)	0.801	1.29
Abdominal pain	腹痛	3 (2.2)	4 (2.1)	11 (2.8)	15 (2.6)	0.783	1.37
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (2.6)	10 (2.6)	15 (2.6)	>0.999	0.99
Diarrhoea	下痢	3 (2.2)	1 (0.5)	10 (2.6)	11 (1.9)	0.111	5.04
Fatigue	疲労	1 (0.7)	4 (2.1)	10 (2.6)	14 (2.4)	>0.999	1.24
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.5)	10 (2.6)	11 (1.9)	0.111	5.04
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.7)	1 (0.5)	10 (2.6)	11 (1.9)	0.111	5.04
Hypertension	高血圧	1 (0.7)	1 (0.5)	9 (2.3)	10 (1.7)	0.177	4.52
Anaemia	貧血	8 (5.9)	9 (4.7)	8 (2.1)	17 (2.9)	0.113	0.43
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	5 (3.7)	4 (2.1)	8 (2.1)	12 (2.1)	>0.999	0.99
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (0.7)	2 (1.0)	8 (2.1)	10 (1.7)	0.509	1.99
Back pain	背部痛	4 (3.0)	4 (2.1)	7 (1.8)	11 (1.9)	0.758	0.86
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.7)	3 (1.6)	7 (1.8)	10 (1.7)	>0.999	1.15
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.5)	5 (2.6)	7 (1.8)	12 (2.1)	0.543	0.69

Preferred Term	基本語	Placebo Responder placebo SC (N=135) n (%)	Miri Responder placebo SC (N=192) n (%)	Miri Responder 200 miri SC (N=389) n (%)	Miri Responder Total (N=581) n (%)	p-values*b	Odds ratio*c
						Miri Responder 200 miri SC vs. Miri Responder placebo SC	Miri Responder 200 miri SC/ Miri Responder placebo SC
Dyspepsia	消化不良	2 (1.5)	0	6 (1.5)	6 (1.0)	0.185	NA
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.5)	2 (1.0)	6 (1.5)	8 (1.4)	>0.999	1.49
Cough	咳嗽	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (1.3)	6 (1.0)	0.669	2.49
Haemorrhoids	痔核	2 (1.5)	3 (1.6)	5 (1.3)	8 (1.4)	0.723	0.82
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	5 (1.3)	5 (0.9)	0.177	NA
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (1.3)	6 (1.0)	0.669	2.49
Migraine	片頭痛	0	0	5 (1.3)	5 (0.9)	0.177	NA
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (1.3)	6 (1.0)	0.669	2.49
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.5)	5 (1.3)	6 (1.0)	0.669	2.49
Vulvovaginal mycotic infection*a	外陰腟真菌感染*a	0	0	2 (1.3)	2 (0.8)	>0.999	NA
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	>0.999	1.98
Bronchitis	気管支炎	0	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	>0.999	1.98
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
Hyperglycaemia	高血糖	3 (2.2)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	>0.999	1.98
Nausea	悪心	2 (1.5)	5 (2.6)	4 (1.0)	9 (1.5)	0.165	0.39
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.7)	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
Pruritus	そう痒症	2 (1.5)	4 (2.1)	4 (1.0)	8 (1.4)	0.450	0.49
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.7)	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
Rhinitis	鼻炎	0	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
SARS-CoV-2 test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.7)	0	4 (1.0)	4 (0.7)	0.308	NA
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.0)	>0.999	0.99

Preferred Term	基本語	Placebo Responder placebo SC (N=135) n (%)	Miri Responder placebo SC (N=192) n (%)	Miri Responder 200 miri SC (N=389) n (%)	Miri Responder Total (N=581) n (%)	p-values*b Miri Responder 200 miri SC vs. Miri Responder placebo SC	Odds ratio*c Miri Responder 200 miri SC/ Miri Responder placebo SC
Stomatitis	口内炎	1 (0.7)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	>0.999	1.98

Abbreviations: miri = mirikizumab; SC = subcutaneous; TEAE = treatment emergent adverse event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

MedDRA Version 24.1.
*a - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=61 (Placebo Responder placebo SC), N=78 (Miri Responder placebo SC), N=160 (Miri Responder 200 miri SC).
*b - p-value was computed using Fisher's exact test.
*c - odds ratio based on comparator Miri Responder placebo SC as denominator.

頭痛

UC Induction プラセボ対照解析セットと同様に、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは頭痛が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群（4.1%）でプラセボ群（1.0%）と比較して高かった。いずれの頭痛も重症度は軽度又は中等度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った頭痛は認められなかった。

頭痛の発現時期や持続期間、又は共通する病因に一定の傾向は認められなかった。頭痛についてはクラスターとしても評価し、評価結果は第 2.7.4.2.1.2.4 項で詳述する。

発疹

発疹が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群（3.6%）でプラセボ群（0%）と比較して高かった。いずれの発疹も重症度は軽度又は中等度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った発疹は認められなかった。ミリキズマブ投与と発疹の発現時期には明らかな時間的な関連は認められず、事象の発現時期は Day 30～250 であった。事象の持続期間は 1～228 日間であり、一定の傾向は認められなかった。発疹についてはクラスターとしても評価し、評価結果は第 2.7.4.2.1.2.4 項で詳述する。

注射部位反応（PT）

注射部位反応（PT）が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群（2.6%）でプラセボ群（0.5%）と比較して高かった。すべての注射部位反応の重症度は軽度又は中等度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。大部分の被験者では、注射部位反応の持続期間は 1～9 日間であった。ミリキズマブ群では注射部位反応が 10 例で認められ、このうち 2 回以上の投与来院時に注射部位反応が認められた被験者は 6 例であった。注射部位反応については第 2.7.4.2.1.7.6 項で詳述する。

口腔咽頭痛

上気道感染クラスターに含まれる口腔咽頭痛が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群（1.3%）でプラセボ群（0.5%）と比較して高かった。口腔咽頭痛についてはクラスターとして第 2.7.4.2.1.2.4 項に示す。

ミリキズマブ群に比べプラセボ群で比較的よく見られる有害事象

潰瘍性大腸炎及び貧血を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かったが、これは UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットではプラセボ群で UC の臨床的な改善が見られないことを示していると考えられる。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの比較的よく見られる TEAE をオッズ比順に図 2.7.4.2-2 に示した。

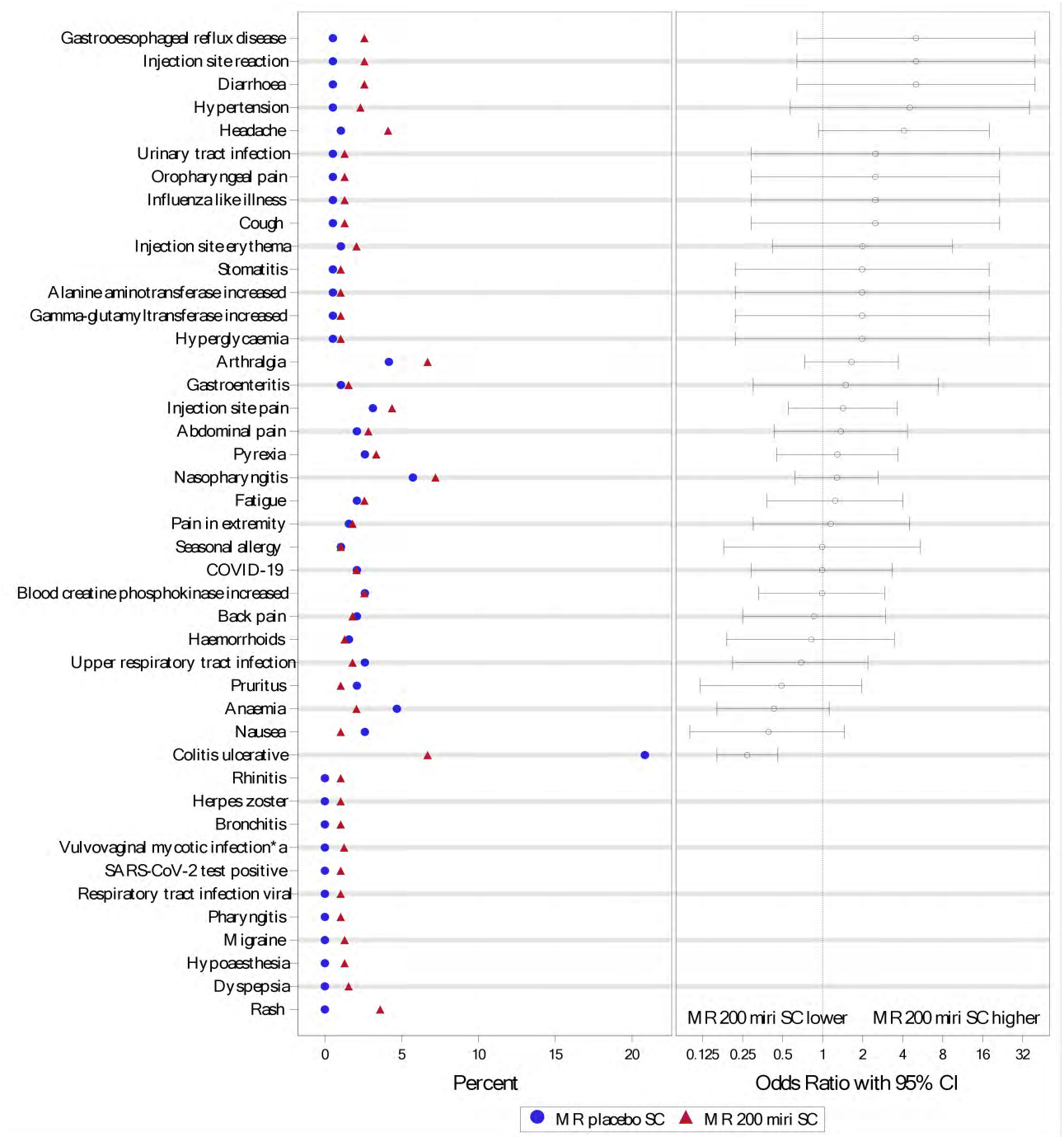


図 2.7.4.2-2　比較的よく見られる TEAE（オッズ比順）（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットで 3%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。ミリキズマブを投与された被験者で比較的よく見られるすべての TEAE を Table APP.2.7.4.7.23 に示す。

比較的よく見られる TEAE の大多数は、All UC Mirikizumab 併合解析セットで UC Treatment Regimen 併合解析セットと比較して発現率が低かった。

All UC Mirikizumab で UC Treatment Regimen 併合解析セットと比較して発現率が高かった TEAE は、潰瘍性大腸炎、COVID-19、及び上気道感染であった。

潰瘍性大腸炎の発現率は All UC Mirikizumab 併合解析セットで高かった。これは、All UC Mirikizumab 併合解析セットには、UC の疾患活動性が高くミリキズマブに治療抵抗性を示すことにより、潰瘍性大腸炎に由来する TEAE を発現することが予測される UC ノンレスポンダー及び LOR が確認された被験者が含まれていることを反映している可能性がある。

COVID-19 の発現率は All UC Mirikizumab 併合解析セットで高かった。これは、All UC Mirikizumab 併合解析セットに原疾患や合併症、又は UC に対する併用薬により感染症のリスクが上昇する可能性がある UC ノンレスポンダー及び LOR が確認された被験者が含まれているためで、予想の範囲内である。COVID-19 の発現率が比較的高いのは、COVID-19 の世界的流行により多くの感染者が発生していたことが寄与していると考えられる。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでの比較的よく見られる TEAE の発現率の比較から、UC 患者で長期のミリキズマブ投与により、比較的よく見られる TEAE の発現率は上昇しないことが示された。

以上より、All UC Mirikizumab 併合解析セットで潰瘍性大腸炎、COVID-19、及び上気道感染の発現率が高かったが、これはより疾患活動性の高い UC 患者が含まれていること及び COVID-19 パンデミックの拡大が反映された可能性がある（Table APP 2.7.4.7.18）。

表 2.7.4.2-5 All UC Mirikizumab 併合解析セットで 3%以上の被験者に認められた TEAE（UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]	**基本語**	**UC Treatment Regimen miri N =389**	**All UC Mirikizumab miri N = 1442**
Participants with at least 1 TEAE		278 (71.5) [150.1]	1052 (73.0) [135.2]
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	27 (6.9) [7.1]	176 (12.2) [8.4]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	46 (11.8) [12.7]	167 (11.6) [8.4]
Headache	頭痛	26 (6.7) [6.9]	126 (8.7) [6.1]
Arthralgia	関節痛	33 (8.5) [8.9]	124 (8.6) [5.9]
Anaemia	貧血	20 (5.1) [5.3]	80 (5.5) [3.7]
COVID-19	COVID-19	10 (2.6) [2.6]	76 (5.3) [3.5]
Upper respiratory tract infection	上気道感染	11 (2.8) [2.9]	67 (4.6) [3.1]
Pyrexia	発熱	19 (4.9) [5.0]	65 (4.5) [3.0]
Hypertension	高血圧	18 (4.6) [4.7]	51 (3.5) [2.3]
Nausea	悪心	10 (2.6) [2.6]	50 (3.5) [2.3]
Back pain	背部痛	10 (2.6) [2.6]	47 (3.3) [2.2]
Fatigue	疲労	13 (3.3) [3.4]	48 (3.3) [2.2]
Abdominal pain	腹痛	16 (4.1) [4.2]	48 (3.3) [2.2]
Injection site pain	注射部位疼痛	17 (4.4) [4.5]	44 (3.1) [2.0]

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

なお、治験薬投与との因果関係を問わない及び否定できない有害事象を、発現割合が高かった順にそれぞれ非対照併合解析セットごとに以下のとおり示す。

- 2.0%以上の発現割合で認められた因果関係を問わない TEAE の発現例数（UC Treatment Regimen 併合解析セット）：表 2.7.4.7-2

- 2.0%以上の発現割合で認められた因果関係を問わない TEAE の発現例数（All UC Mirikizumab 併合解析セット）：表 2.7.4.7-3
- 2.0%以上の発現割合で認められた因果関係が否定できない TEAE の発現例数（UC Treatment Regimen 併合解析セット）：表 2.7.4.7-4
- 2.0%以上の発現割合で認められた因果関係が否定できない TEAE の発現例数（All UC Mirikizumab 併合解析セット）：表 2.7.4.7-5
- 全期間に 2.0%以上の発現割合で認められた TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（All UC Mirikizumab 併合解析セット）：表 2.7.4.7-6

2.7.4.2.1.2.2 器官別有害事象の解析

UC Induction プラセボ対照解析セット

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合について、SOC 別で発現割合が高い順に表 2.7.4.2-6 に示す。

いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

「感染症および寄生虫症」では、TEAE が認められた被験者の割合はミリキズマブ群で 15.1%、プラセボ群で 14.0%であった。「感染症および寄生虫症」に該当する一部の PT（上咽頭炎、上気道感染、及び鼻炎）を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。UC 患者やミリキズマブなどの免疫系に作用する薬剤の投与を受けた患者では、感染症を発現するリスクが高くなった可能性がある（第 2.7.4.2.1.7.5 項）。

「胃腸障害」では、TEAE が認められた被験者の割合がプラセボ群でミリキズマブ群と比較して数値的に高かった。「胃腸障害」で最も発現割合の高かった TEAE は、潰瘍性大腸炎であった。特に、潰瘍性大腸炎を発現した被験者の割合はプラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かった。これはプラセボ群での UC の改善が臨床的に得られなかったことを示唆している。

「血液およびリンパ系障害」を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して高く、これは UC の合併症である貧血及び鉄欠乏性貧血の発現割合がプラセボ群で高いためであった。

「皮膚および皮下組織障害」を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、これは発疹（クラスター）に分類される一部の TEAE の発現割合がミリキズマブ群で数値的に高いためであった（第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

それ以外の SOC では、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4.2-6　発現が認められた SOC 別の有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット）

System Organ Class, n (%)	**器官別大分類**	**placebo IV Q4W N = 321**	**miri 300 mg IV Q4W N = 958**
Participants with at least 1 TEAE		148 (46.1)	426 (44.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	45 (14.0)	145 (15.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (15.0)	101 (10.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	30 (9.3)	60 (6.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (5.0)	58 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織	17 (5.3)	52 (5.4)
Nervous system disorders	神経系障害	19 (5.9)	52 (5.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.3)	50 (5.2)
Investigations	臨床検査	12 (3.7)	40 (4.2)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.0)	32 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (2.2)	28 (2.9)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (1.9)	24 (2.5)
Vascular disorders	血管障害	5 (1.6)	20 (2.1)
Eye disorders	眼障害	7 (2.2)	19 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	8 (2.5)	18 (1.9)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (1.6)	9 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.3)	9 (0.9)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.3)	6 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.6)	5 (0.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (0.9)	5 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.3)	4 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	4 (0.4)
Congenital, familial, and genetic disorders	先天性、家族性および遺	0	1 (0.1)

System Organ Class, n (%)	器官別大分類	placebo IV Q4W N = 321	miri 300 mg IV Q4W N = 958
	伝性障害		
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.6)	1 (0.1)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.3)	0

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Q4W = once every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は以下のとおりであった。

- 「感染症および寄生虫症」
- 「胃腸障害」
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」
- 「筋骨格系および結合組織障害」
- 「皮膚および皮下組織障害」

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合について、SOC 別で発現割合が高い順に表 2.7.4.2-7 に示す。

「一般・全身障害および投与部位の状態」では、TEAE を発現した被験者の割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった TEAE は注射部位疼痛（4.4%）であった。

「筋骨格系および結合組織障害」では、最も発現割合の高かった TEAE は関節痛であり、ミリキズマブ群（6.7%）でプラセボ群（4.2%）と比較して多かった。それ以外の PT では、発現割合は投与群間で同程度であった。

「皮膚および皮下組織障害」では、TEAE を発現した被験者の割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった TEAE は発疹（3.6%）であった。発疹については第 2.7.4.2.1.7.4 項に詳述する。

「神経系障害」では、TEAE を発現した被験者の割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった TEAE は頭痛（4.1%）であった。頭痛については第 2.7.4.2.1.2.1 項に詳述する。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、TEAE を発現した被験者の割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高く、ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった TEAE は咳嗽及び口腔咽頭痛（いずれも 1.3%）であった。

「血管障害」で発現割合が高かった TEAE は高血圧であり、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して多かった。それ以外の PT では、発現割合は投与群間で同程度であった。高血圧については第 2.7.4.4.2 項で詳述する。

発現割合がミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった他の SOC では、発現割合の差が小さく、臨床的に意味はないと考えられた。

プラセボ群で TEAE を発現した被験者の割合が高い有害事象（SOC）は「胃腸障害」であり、特に潰瘍性大腸炎が認められた被験者の割合がプラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かったことが寄与していると考えられる。これは、UC Induction プラセボ対照解析セットでの SOC 発現状況と同様に、プラセボ群で UC の改善が見られないことを臨床的に示していると考える。

表 2.7.4.2-7　ミリキズマブ群とプラセボ群で発現割合が高かった SOC 別の有害事象（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

System Organ Class, n (%)	**器官別大分類**	**placebo IV Q4W N = 192**	**miri 200 mg SC Q4W N = 389**
Participants with at least 1 TEAE		132 (68.8)	251 (64.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	44 (22.9)	93 (23.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	70 (36.5)	83 (21.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (9.9)	65 (16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	24 (12.5)	57 (14.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (6.8)	44 (11.3)
Investigations	臨床検査	18 (9.4)	33 (8.5)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (4.7)	31 (8.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.1)	27 (6.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (5.7)	19 (4.9)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (2.6)	16 (4.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	12 (6.3)	15 (3.9)
Vascular disorders	血管障害	5 (2.6)	15 (3.9)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (2.1)	13 (3.3)
Eye disorders	眼障害	2 (1.0)	12 (3.1)

System Organ Class, n (%)	器官別大分類	placebo IV Q4W N = 192	miri 200 mg SC Q4W N = 389
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	8 (2.1)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (2.1)	7 (1.8)
Neoplasms, benign, malignant, and upsecified	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.6)	6 (1.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	6 (1.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.5)	5 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	4 (1.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.0)	3 (0.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (2.1)	3 (0.8)
Congential, familial, and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	2 (0.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.5)	1 (0.3)
Social circumstances	社会環境	1 (0.5)	0

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in the specified category; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

AMBG 試験非盲検下でミリキズマブの投与を行ったプラセボ非対照被験者集団

AMBG 試験の二重盲検期に移行しなかった被験者及び再導入を受けた被験者の安全性を評価するため、ノンレスポンダーや LOR が確認された被験者での追加データを評価した。これらの解析対象集団の詳細は AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）を参照のこと。

AMBG 試験で継続導入投与を受けた被験者集団の UC Induction プラセボ対照解析セットとの比較

AMBG 試験で継続導入投与を受けたミリキズマブ導入ノンレスポンダーのうち 6 例（1.9%）で、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が認められ、UC Induction プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群で同事象が報告された 4 例（0.4%）と比較して発現割合が高かった。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が認められた 6 例のうち、悪性腫瘍の 4 例にはリスク因子が見られたこと、診断までのミリキズマブの曝露は比較的短期間であったことを考慮すると、これらの事象はミリキズマブの投与と関連性はないと考えられた。

「筋骨格系および結合組織障害」では、AMBG 試験で継続導入投与を受けた被験者集団 22 例（7.0%）で UC Induction プラセボ対照解析セット 52 例（5.4%）と比較して TEAE が認められた被験者の割合が高かった。UC Induction プラセボ対照解析セットと同様に、発現した TEAE の大半は関節痛であった。関節痛は UC 疾患活動性と相関することがある腸管外合併症の症状であり（Rogler et al. 2021）、AMBG 試験で継続導入投与を受けた被験者集団で UC Induction プラセボ対照解析セットと比較して関節痛の発現割合が数値的に高かったことは、AMBG 試験で継続導入投与を受けたノンレスポンダーには重症で難治性の UC 患者が含まれることが関連している可能性がある。それ以外の SOC 及び TEAE の評価では、UC Induction プラセボ対照解析セットと AMBG 試験で継続導入投与を受けた被験者集団との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

12 週間のミリキズマブ継続導入投与は、UC Induction プラセボ対照解析セットと比較して新たな TEAE の発現又は異なる TEAE の発現には関連せず、報告された SOC ごとの有害事象の発現割合に意味のある増加は見られなかった。

導入レスポンダーとして寛解維持期にプラセボ群へ再無作為化されたが LOR により再導入投与に至った被験者と UC Induction プラセボ対照解析セットとの比較

AMAN 試験のレスポンダーで、その後 AMBG 試験でプラセボ群に再無作為化されたが、LOR によりミリキズマブの再導入投与を受けた被験者で報告された SOC 及び TEAE の評価では、UC Induction プラセボ対照解析セットと比較して、臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの被験者で、新たに発現した又は異なる TEAE は認められず、報告された有害事象（SOC）で意味のある発現の増加はなかった。

導入レスポンダーとして寛解維持期にミリキズマブ群へ再無作為化されたが LOR により再導入投与を受けた被験者と UC Induction プラセボ対照解析セットとの比較

AMAN 試験のレスポンダーで、その後 AMBG 試験でミリキズマブ SC 投与に再無作為化されたが、LOR によりミリキズマブ IV の再導入投与を受けた被験者の SOC 及び TEAE の評価では、UC Induction プラセボ対照解析セットと比較して「一般・全身障害および投与部位の状態」以外では臨床的に意味のある差はなかった。

「一般・全身障害および投与部位の状態」では TEAE を発現した被験者の割合が高かったが（LOR が確認された被験者で 15.8%［3 例］、UC Induction プラセボ対照解析セットで 5.2%［50 例］）、報告された PT は少数であり、共通する病因に一定の傾向は認められなかった。

導入ノンレスポンダーとして寛解維持期にミリキズマブの非盲検寛解維持投与を受けた被験者と UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットとの比較

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

AMBG 試験の非盲検寛解維持投与 6.4%）。これは貧血の発現割合が高く、より重症で難治性の UC 患者が含まれていることと関連している可能性がある。

「血液およびリンパ系障害」で報告された TEAE の大多数は貧血であり、発現割合の不均衡の主な原因であった（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット 2.1%、AMBG 試験の非盲検寛解維持投与 4.7%）。

それ以外の SOC 及び TEAE の評価では、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと AMBG 試験の非盲検寛解維持投与との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの、SOC ごとの TEAE の発現率では、長期のミリキズマブ投与により TEAE の発現率が上昇する傾向又は TEAE の種類が変化する傾向は認められなかった（Table APP.2.7.4.7.18 ）。これらの非対照併合解析セットでの SOC 別の TEAE の発現率について、ミリキズマブ投与期間及び非投与期間のいずれかに発現した事象を検討した結果、新たに安全性上の懸念となる事項は認められなかった（Table APP.2.7.4.7.19）

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は以下の付表に示した。

Analysis Set	Appendix Table
UC Induction Placebo-Controlled Analysis Set	Table APP.2.7.4.7.20
UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set	Table APP.2.7.4.7.21
UC Treatment Regimen, All UC Mirikizumab, and All Mirikizumab Exposures Integrated Analysis Sets	Table APP.2.7.4.7.22

2.7.4.2.1.2.3 重症度別有害事象の解析

UC を対象とした臨床試験では、AE の重症度は治験担当医師の医学的判断に基づいた。

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットでの重症度ごとの TEAE 発現割合を表 2.7.4.2-8 に示す。

高度の TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かった。高度の TEAE は、以下に示す「胃腸障害」で最も発現割合が高かった。

- プラセボ群 4.7%（15 例）
- ミリキズマブ群 0.8%（8 例）

「胃腸障害」で報告された高度の TEAE のうち、多くは潰瘍性大腸炎でプラセボ群（4.4%、14 例）と比較してミリキズマブ群（0.6%、6 例）で低かった。発現割合の不均衡は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して UC の改善が見られることを臨床的に示している。

「感染症および寄生虫症」で高度の TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群（0.3%、1 例）と比較してミリキズマブ群（0.5%、5 例）で高かった。いずれの投与群でも 2 例以上に報告

された高度の PT はなく、「感染症および寄生虫症」での高度の TEAE の種類に一定の傾向はなかった。

表 2.7.4.2-8 重症度ごとの TEAE 発現割合（UC Induction プラセボ対照解析セット）

	placebo IV Q4W N = 321	miri 300 mg IV Q4W N = 958
Participants with at least 1 TEAE	148 (46.1)	426 (44.5)
Mild	78 (24.3)	262 (27.3)
Moderate	47 (14.6)	143 (14.9)
Severe	23 (7.2)	21 (2.2)

Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; Q4W = once every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの重症度ごとの TEAE 発現割合を表 2.7.4.2-9 に示す。

高度の TEAE を発現した被験者の割合はプラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かった。以下に示す「胃腸障害」はプラセボ群で最も発現割合の高かった SOC であった。

- プラセボ群 3.1%（6 例）
- ミリキズマブ群 0.8%（3 例）

UC Induction プラセボ対照解析セットと同様に、「胃腸障害」で認められた高度の TEAE の多くは、潰瘍性大腸炎（プラセボ群 3.1%［6 例］、ミリキズマブ群 0.5%［2 例］）であった。この不均衡は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で UC が改善することを臨床的に示している。

「一般・全身障害および投与部位の状態」で高度の TEAE を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群で 0.5%（2 例）、プラセボ群で 0%（0 例）であった。このミリキズマブ群の 2 例で認められた TEAE は、高度の注射部位疼痛 2 例であった。

「感染症および寄生虫症」の高度の TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群（2.1%、4 例）でミリキズマブ群（0.8%、3 例）と比較して高かった。

いずれの投与群でも 2 例以上に認められた高度の TEAE はなかった。

表 2.7.4.2-9 重症度ごとの TEAE 発現割合（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

Severity, n (%)	placebo SC Q4W N = 192	miri 200 mg SC Q4W N = 389
Participants with at least 1 TEAE	132 (68.8)	251 (64.5)
Mild	71 (37.0)	148 (38.0)
Moderate	49 (25.5)	87 (22.4)
Severe	12 (6.3)	16 (4.1)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの重症度ごとの TEAE 発現割合を表 2.7.4.2-10 及び Table APP.2.7.4.7.29 に示す。これらの併合解析セットで高度の TEAE を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「胃腸障害」であった。

これらのいずれの併合解析セットでも、「胃腸障害」で最も発現割合の高かった高度の TEAE は、潰瘍性大腸炎であった。高度の潰瘍性大腸炎が認められた被験者の割合は UC Treatment Regimen 併合解析セットで 0.5%、All UC Mirikizumab 併合解析セットで 1.9%、All Miri Exposures 併合解析セットで 0.7%であった。この発現割合は、UC の疾患活動性が高い UC ノンレスポンダーの被験者が含まれているためと考えられる。

それ以外の SOC での高度の TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ対照解析セットと UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットではミリキズマブの投与期間を考慮すると同様であると考える。

表 2.7.4.2-10 重症度ごとの TEAE 発現割合（UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Event, n (%)	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set	All UC Mirikizumab Integrated Analysis Set	All Mirikizumab Exposures Integrated Analysis Set
	miri N = 389	miri N = 1442	miri N = 3798
Participants with at least 1 TEAE	278 (71.5)	1052 (73.0)	3048 (80.3)
Mild	144 (37.0)	466 (32.3)	1236 (32.5)
Moderate	114 (29.3)	482 (33.4)	1484 (39.1)
Severe	20 (5.1)	104 (7.2)	328 (8.6)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.2.4 クラスター別有害事象の解析

PT によりあらかじめ規定した各クラスターで TEAE が認められた被験者の割合を、投与群ごとに要約した。各クラスターは、安全性解析対象集団で報告された MedDRA の PT を盲検下で評価した後に、医学的評価に基づき定義した。

各クラスターの定義を表 2.7.4.2-11 に示す。

表 2.7.4.2-11　各クラスターの定義

クラスター	クラスターに含まれる基本語
腹痛	腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部不快感
下痢	下痢、排便回数増加
疲労	疲労、倦怠感、無力症
胃腸炎	胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、ウイルス性胃腸炎
頭痛	頭痛、緊張性頭痛
単純ヘルペス感染	口腔ヘルペス、陰部ヘルペス、単純ヘルペス再燃、単純ヘルペス
高血圧	高血圧、進行性高血圧、血圧上昇、本態性高血圧症
高トリグリセリド血症	血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症
注入部位反応	注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位異常感覚、注入部位そう痒感
白血球減少症	白血球減少症、白血球数減少
好中球減少症	好中球減少症、好中球数減少
発疹	発疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹
白癬感染	体部白癬、股部白癬、白癬感染
上気道感染	上咽頭炎、上気道感染、口腔咽頭痛、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭不快感、急性副鼻腔炎、ウイルス性上気道感染

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで報告された各クラスターを表 2.7.4.2-12 に示す。

表 2.7.4.2-12 各クラスターの発現状況（UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

Cluster, n (%)	クラスター	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
		placebo SC Q4W N = 321	miri 300 mg IV Q4W N = 958	placebo SC Q4W N = 192	miri 200 mg SC Q4W N = 389
Upper Respiratory Tract Infection (URTI)	上気道感染	19 (5.9)	76 (7.9)	19 (9.9)	46 (11.8)
Headache	頭痛	9 (2.8)	32 (3.3)	2 (1.0)	16 (4.1)
Fatigue	疲労	6 (1.9)	18 (1.9)	5 (2.6)	14 (3.6)
Abdominal pain	腹痛	8 (2.5)	17 (1.8)	7 (3.6)	13 (3.3)
Hypertension	高血圧	4 (1.2)	14 (1.5)	1 (0.5)	10 (2.6)
Herpes Simplex Infection	単純ヘルペス感染	3 (0.9)	13 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.3)
Rash	発疹	2 (0.6)	11 (1.1)	1 (0.5)	16 (4.1)
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.6)	8 (0.8)	3 (1.6)	3 (0.8)
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3)	8 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.3)
Diarrhoea	下痢	0	7 (0.7)	2 (1.0)	12 (3.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	7 (0.7)	3 (1.6)	7 (1.8)
Infusion Site Reaction	注入部位反応	1 (0.3)	4 (0.4)	--	--
Tinea Infection	白癬感染	2 (0.6)	3 (0.3)	0	4 (1.0)
Hypertriglycerdaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	2 (0.2)	0	3 (0.8)

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

各 PT 及びクラスターの評価の結果、以下の 3 クラスターがミリキズマブとの関連が疑われると考えられた。

- 上気道感染
- 発疹
- 頭痛

注射部位反応については、注目すべき有害事象として HLT の注射部位反応に基づきより包括的な検討を行い、その結果を第 2.7.4.2.1.7.4 項に示したため、注射部位反応クラスターについて本項では示さなかった。ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったその他のクラスターを検討した結果、発現割合、重症度、又は事象の発現時期に臨床的に意味のある差は認められなかった。

上気道感染クラスター

プラセボ群との発現割合の差は小さいものの、一貫してミリキズマブ群で発現割合が高いことから、ミリキズマブの免疫調節の作用機序を考えるとミリキズマブと上気道感染との関連は否定できないと考えた。

UC Induction プラセボ対照解析セット

重症度が高度な TEAE 又は重篤な有害事象は報告されず、上気道感染クラスターの TEAE によりミリキズマブ投与を中止した被験者はいなかった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

ミリキズマブ投与の 1 例で高度の上気道感染の TEAE（上咽頭炎）が報告された。重篤な有害事象は認められず、上気道感染クラスターの TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。ミリキズマブ群の上気道感染クラスターでは上咽頭炎、上気道感染、及び口腔咽頭痛を発現した被験者の割合が高かった。

発疹クラスター

発現までの期間や持続期間に一定の傾向は認められなかった。一方、ミリキズマブ群では発疹の発現割合が寛解導入期と比較して寛解維持期に上昇したが、プラセボ群では上昇は認められなかった。ミリキズマブ投与と発疹の発現との関連性は妥当で、臨床的に意味があると考えられた。

UC Induction プラセボ対照解析セット

いずれの発疹も、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。TEAE の発現時期や持続期間に一定の傾向は認められなかった。治験薬投与日に発現した事象（即時反応を示す事象）はなかった。ミリキズマブ投与 11 例のうち 10 例がアトピー、皮膚障害、並びに食物又は薬物過敏症の既往歴があった。

ミリキズマブとの因果関係が否定できない発疹は 5 例に認められた。

治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応としての発疹の評価は第 2.7.4.2.1.7.4.3 項で詳述する。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

発疹クラスターで発現割合が高い PT は発疹であった。

いずれの発疹も重症度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。TEAE の発現時期や持続期間に一定の傾向は認められなかった。

発疹クラスター16 例のうち、7 例が発疹又は薬物アレルギー又は過敏症の既往歴があった。また、4 例は UC Induction プラセボ対照解析セットでも発疹が報告され、このうち 2 例ではミリキズマブ投与との因果関係が否定できないと判断された。

頭痛クラスター

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

頭痛クラスターで認められた TEAE は頭痛であり、頭痛を発現した被験者の割合はミリキズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。頭痛（PT）については第 2.7.4.2.1.2.1 項に示す。

2.7.4.2.1.3 死亡

UC を対象とした臨床試験で報告された死亡

UC を対象とした臨床試験で報告された死亡例の要約を表 2.7.4.2-13 に示す。

UC を対象とした臨床試験でミリキズマブを投与された以下の 5 例に死亡が報告された。

- AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期に、ミリキズマブ群の以下 2 例
  - 播種性血管内凝固 1 例
  - 心突然死 1 例
- AMBG 試験の寛解維持期に、COVID-19 によるプラセボ群の 1 例
- AMBG 試験中止後 COVID-19 によるミリキズマブ群の 1 例
- AMAP 試験期間中に COVID-19 による両側性肺炎でミリキズマブ投与の 1 例

表 2.7.4.2-13　UC を対象とした臨床開発プログラムで報告された死亡

治験薬	性別、年齢	報告用語、判定用語	関連する既往歴及び併用薬	投与期	簡潔な叙述
ミリキズマブ 300 mg IV Q4W	女性、5[redacted]歳	播種性血管内凝固、感染症による心血管系以外の死亡	既往歴：潰瘍性大腸炎、糖尿病、肥満、小球性貧血及び、ビタミン B12 欠乏 併用薬：マクロゴール、葉酸、メトホルミン、アトルバスタチン	AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期	AMAN 試験の治験薬投与中止後の追跡調査期間中に、5[redacted]歳の女性が播種性血管内凝固（治験担当医師による報告用語）により死亡した。その後、本事象は、感染症による心血管系以外の死亡と判定された。本被験者は、AMAN 試験の寛解導入期を完了し、安全性の追跡調査期に参加しており、本事象発現時には治験薬は投与されていなかった。治験薬の最終投与から 22 日後に、潰瘍性大腸炎の悪化により入院した。ミリキズマブ 300 mg IV 投与の最終投与から 147 日後に死亡した。本被験者には肥満及び糖尿病の既往歴があった。本事象は、治験担当医師によって治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。
ミリキズマブ（AMAN 試験） プラセボ（AMBG 試験）	男性、5[redacted]歳	COVID-19 感染症、感染症による心血管系以外の死亡	既往歴：潰瘍性大腸炎、肺結核、高血圧 併用薬：nebivolol、アザチオプリン、マクロゴール	AMBG 試験の寛解維持期	AMBG 試験期間中に、5[redacted]歳の男性が COVID-19 感染症（治験担当医師による報告用語）で死亡した。その後、本事象は、感染症による心血管系以外の死亡と判定された。本被験者は、死亡時に AMBG 試験の寛解維持期に参加しており、本事象発現時はプラセボが投与されていた。死亡は AMAN 試験でのミリキズマブ最終投与から 171 日後に認められた。本被験者には肥満の既往歴があった。本事象は、治験担当医師によって治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。
ミリキズマブ 300 mg IV Q4W	男性、6[redacted]歳	原因不明、心突然死	既往歴：心房細動、高コレステロール血症、デュアルチャンバーペースメーカー植込み 併用薬：	AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期	AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期に、6[redacted]歳の男性が原因不明（治験担当医師による報告用語）により術後に死亡した。その後、本事象は、心突然死と判定された。本事象は、ミリキズマブ 300 mg IV 投与の最終投与から 117 日後に発現し、潰瘍性大腸炎及び直腸腺癌のための大腸全摘及び回腸人工肛門造設の手術後に認められた。本被験

治験薬	性別、年齢	報告用語、判定用語	関連する既往歴及び併用薬	投与期	簡潔な叙述
			潰瘍性大腸炎治療薬として、プレドニゾロン及びロペラミド塩酸塩心房細動治療薬として、アミオダロン及びダビガトランエテキシラート 高血圧治療薬として、アテノロール 高コレステロール血症治療薬としてシンバスタチン		者は、AMAN 試験の寛解導入期を完了し、安全性の追跡調査期に参加しており、本事象発現時には治験薬は投与されていなかった。AMAN 試験の最終来院時（Visit 15）に悪性腫瘍が発見され、AMBG 試験に移行せず、治験薬投与を継続しなかった。本被験者には心房細動、高コレステロール血症、デュアルチャンバーペースメーカー植込みの既往歴があった。本事象は、治験担当医師によって治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。
ミリキズマブ 200 mg SC Q4W	男性、6[redacted]歳	COVID-19、被験者は死亡前に同意を撤回していたため、死因は判定されていない	既往歴：心筋虚血、左脚ブロック 併用薬：メサラジン、プレドニゾン	AMBG 試験中止後（ミリキズマブ非投与期間）	AMBG 試験期間中に、[redacted]の 6[redacted]歳の男性が COVID-19 により死亡した。ミリキズマブの最終投与から 14 日後に、カポジ肉腫と診断された。診断後、治験薬の投与を中止し、本被験者は同意を撤回した。ミリキズマブの初回投与から 5 ヵ月 21 日後（カポジ肉腫の診断から 97 日後）に、COVID-19 により死亡した。COVID-19 による死亡と治験薬との因果関係は治験担当医師によって否定された。
ミリキズマブ 200 mg SC Q4W	男性、6[redacted]歳	COVID-19 両側性肺炎、感染症による心血管系以外の	既往歴：潰瘍性大腸炎、高血圧 併用薬：リドカイン、アモキシシリン・クラブラン酸、COVID-19	AMAP 試験	AMAP 試験期間中に、高血圧の既往歴を有する 6[redacted]歳の男性が COVID-19 肺炎（治験担当医師による報告用語）により死亡した。その後、本事象は、感染症による心血管系以外の死亡と判定された。本被験者は非盲検の継続投与試験である AMAP 試験に参加しており、本事象発現時はミリキズマブが投与されていた。COVID-19 肺炎と診断される 10 日前に Pfizer 社の COVID-19 ワクチンを 1 回接種してお

治験薬	性別、年齢	報告用語、判定用語	関連する既往歴及び併用薬	投与期	簡潔な叙述
		死亡	ワクチン、エノキサパリン、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、レムデシビル、アルテプラーゼ トリメタジジン、アムロジピン、アトルバスタチン、lercanidipine、一硝酸イソソルビド、メサラジン、アザチオプリン、マクロゴール		り、死亡はミリキズマブの最終投与から 26 日後に認められた。治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; CV = cardiovascular; IV = intravenous; miri = mirikizumab; PPM = permanent pacemaker; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous.

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットで認められたすべての重篤な有害事象を Table APP.2.7.4.7.35 に示した。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- プラセボ群 5.3%（17 例）
- ミリキズマブ群 2.8%（27 例）

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かったが、大多数はプラセボ群、ミリキズマブ群とも潰瘍性大腸炎であった。重篤な有害事象の潰瘍性大腸炎の発現割合は以下のとおりであった。重篤な有害事象のそれ以外の重篤な有害事象については特定の事象に発現が偏ることはなかった。

- プラセボ群 3.1%（10 例）
- ミリキズマブ群 0.8%（8 例）

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

全体的に、重篤な有害事象の発現割合はミリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった。UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで認められたすべての重篤な有害事象を Table APP.2.7.4.7.36 に示した。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- プラセボ群 7.8%（15 例）
- ミリキズマブ群 3.3%（13 例）

プラセボ群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎であった。

- プラセボ群 3.1%（6 例）
- ミリキズマブ群 0%（0 例）

ミリキズマブ群のすべての重篤な有害事象は、それぞれ 1 例（0.3%）に 1 件の発現であった。重篤な有害事象である希死念慮を有するうつ病 1 例が報告され、本事象は AMBG 試験の重篤な有害事象の叙述（第 5.3.5.1.3 項）及び第 2.7.4.2.1.7.3.3 項で詳述した。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

以下に示す 2 例のまれな重篤な有害事象（特発性血小板減少性紫斑病及びカポジ肉腫）を除き、All UC Mirikizumab 併合解析セットで認められた重篤な有害事象の種類は概して、UC プラセボ対照解析セットで認められた種類と同様であった。

- 6[redacted] 歳の白人男性は、AMAN 試験のミリキズマブ導入ノンレスポンダーで、AMBG 試験の非盲検の継続導入投与によりに臨床的改善を達成し、非盲検寛解維持期に移行した被験者であった。（表 2.7.4.2-13）。Week 12（Visit 4）の内視鏡検査時の大腸生検で、カポジ肉腫に一致する組織学的変化が認められた。カポジ肉腫の診断前のミリキズマブ最終投与は試験開始後の Day 84 であった。AMAN 試験のベースライン時及びカポジ肉腫の診断時に実施した HIV 検査結果は陰性であった。皮膚科医による診察では、カポジ肉腫に一致する皮膚病変は認められなかった。Day 106 の早期中止時来院にて、本被験者は同意を撤回

し、治験薬投与後の追跡調査を拒否した。家族から治験担当医師に、本被験者が COVID-19 で死亡したと連絡があった。死亡したのは、同意撤回から 67 日後、治験薬の最終投与から 5 ヵ月 21 日後であり、更なる追跡調査はできなかった。

- 2[redacted] 歳の白人男性は、20[redacted] 年から潰瘍性大腸炎の既往歴を有していた。AMAN 試験でのミリキズマブ 300 mg IV 投与の最終投与から約 14 日後（AMBG 試験開始より 14 日後の Day 14）に、免疫性血小板減少症の重篤な有害事象が発現した（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）。フローサイトメトリーを用いた検査では、IgG と血小板の結合は弱陽性であり、ミリキズマブ添加による促進は認められなかった。これらの結果から、本被験者の血清中にはミリキズマブには依らない血小板に対する自己抗体の存在が示唆された。さらに、特発性血小板減少性紫斑病との関連が一般に認められている血小板糖タンパク質パネルを用いて、本被験者の血清の免疫反応を分析した結果はすべて陰性であった。確定的ではないものの、上記の鑑別診断を考慮すると、臨床検査結果は全体的に自己免疫性特発性血小板減少性紫斑病に最も一致した。本事象は発現の 4 日後に回復し、治験担当医師によって治験薬との因果関係はありと判断された。本被験者は試験を中止した。

Table APP.2.7.4.7.37 に UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで報告されたすべての重篤な有害事象を示す。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

UC Induction プラセボ対照解析セット

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で数値的に高かった。

- プラセボ群：7.2%（23 例）
  - このうち、重篤な有害事象は 11 例で報告された。
- ミリキズマブ群：1.6%（15 例）
  - このうち、重篤な有害事象は 8 例で報告された。

プラセボ群及びミリキズマブ群ともに、最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

- プラセボ群：5.9%（19 例）
- ミリキズマブ群：0.5%（5 例）

プラセボ群と比較しミリキズマブ群で発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 輸注関連過敏反応
  - プラセボ群：0%
  - ミリキズマブ群 0.3%（3 例）
- リンパ球減少症
  - プラセボ群：0%
  - ミリキズマブ群：0.2%（2 例）

治験薬の投与中止に至った輸注関連過敏反応

ミリキズマブ群で認められた輸注関連過敏反応には、重篤な事象はなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった（Table APP.2.7.4.7.35 及び Table APP.2.7.4.7.27）。2 例は 2 回目の投与後に発現し、1 例は初回投与後に発現した。

過敏症反応の詳細は、第 2.7.4.2.1.7.4 項に示した。

治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症

ミリキズマブ群で認められたリンパ球減少症のうち、中等度の事象は 1 例、高度の事象は 1 例であり、両方の被験者がコルチコステロイドを併用していた。

- AMAN 試験の 1 例は、併用薬としてメチルプレドニゾロンの投与を受けており、スクリーニング時（リンパ球数 0.24×10^9/L 及び 0.8×10^9/L）及びベースライン時（リンパ球数 0.18×10^9/L）はリンパ球数低値であった。本被験者はミリキズマブの初回投与後に発現したリンパ球減少症の有害事象により治験薬の投与を中止した。Day 32 のリンパ球数は 1.33×10^9/L であった。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。
- AMAN 試験の 1 例は、ベースライン時のリンパ球数が 1.40×10^9/L であり、併用薬としてプレドニゾンの投与を受けていた。AMAN 試験の Day 48 に中等度のリンパ球減少症の有害事象が発現した。本被験者は、ミリキズマブの 2 回目の投与後に、リンパ球減少症の有害事象により治験薬の投与を中止した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

ミリキズマブ群で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 潰瘍性大腸炎（5 例）
- 深部静脈血栓症（1 例、Day 21 に発現）
- 腸敗血症（1 例、併用薬としてプレドニゾン及びアザチオプリンの投与を受けている被験者で Day 12 に発現）
- 脊椎骨折（1 例、転倒翌日の Day 81 に発現）

プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 潰瘍性大腸炎（9 例）
- 急性心筋梗塞（1 例）
- 副鼻腔炎（1 例）

UC Induction プラセボ対照解析セットで治験薬投与の中止に至った有害事象を Table APP.2.7.4.7.38 に示した。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群 8.3%（16 例）
  - ➢ このうち、重篤な有害事象は 9 例で報告された。

- ミリキズマブ群 1.5%（6 例）
  - このうち、重篤な有害事象は 1 例で報告された。

プラセボ群及びミリキズマブ群ともに、最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

- プラセボ群 5.7%（11 例）
- ミリキズマブ群 0.5%（2 例）

ミリキズマブ群で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 胃癌（1 例、胃癌及び肝癌の家族歴を有する被験者で Day 166 に発現）

プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 潰瘍性大腸炎（6 例）
- アナフィラキシー反応（1 例）
- COVID-19（1 例）
- 失神寸前の状態（1 例）

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで治験薬投与の中止に至った有害事象を、Table APP.2.7.4.7.39 に示した。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

非対照併合解析セットでも、最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。この結果は、効果不十分のため治験薬の投与を中止した中等症から重症の UC 患者が含まれるためと考えられる（Table APP.2.7.4.7.40）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の種類は、非対照併合解析セットを通して同様であった。

2.7.4.2.1.6 有害事象の結論

TEAE

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた SOC 別の TEAE は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。SOC 別の TEAE の発現割合について、両解析セットともに「感染症および寄生虫症」はミリキズマブ群でプラセボ群と比較して数値的に高く、「胃腸障害」はミリキズマブ群でプラセボ群と比較して特に低かった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで更に注目すべき結果が認められたその他の SOC は、以下のとおりであった。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」は、ミリキズマブ群の方が注射部位疼痛の発現割合が高かったことを反映していた。
- 「皮膚および皮下組織障害」は、ミリキズマブ群の方が発疹の発現割合が高かったことを反映していた。

すべての解析セットを通してミリキズマブ群で多く見られた TEAE は、上気道感染、上咽頭炎、及び頭痛であった。ミリキズマブ曝露期間の延長に伴いミリキズマブ群で TEAE の発現率が高くなることはなかった。

上気道感染クラスター、発疹クラスター、及び頭痛（PT）は、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して臨床的に意味のある差が認められたことから、添付文書の副作用として記載する予定である。ミリキズマブ曝露期間の延長に伴いこれらの TEAE の発現率が高くなることはなかった。

TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。両プラセボ対照解析セットともに、高度の TEAE の発現割合はプラセボ群でミリキズマブ群と比較して高かった。プラセボ群で認められた高度の TEAE の大多数は潰瘍性大腸炎であった。

死亡

UC を対象とした臨床試験では以下の 5 例の死亡が報告された。

- AMAN 試験の治験薬投与後の追跡調査期（off-treatment）に、ミリキズマブ群の 2 例（播種性血管内凝固及び心突然死が各 1 例）
- AMBG 試験の寛解維持期に、プラセボ群の 1 例（COVID-19 による死亡）
- AMBG 試験の中止後（off-treatment）にミリキズマブ群の 1 例（COVID-19 による死亡）
- AMAP 試験でミリキズマブを投与された被験者 1 例（COVID-19 両側性肺炎）

重篤な有害事象

UC プラセボ対照解析セット及び非対照併合解析セットでの PT 別又は SOC 別の重篤な有害事象について、潰瘍性大腸炎を除き投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。すべての解析セットを通して、潰瘍性大腸炎の発現割合は、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった。PT 別の重篤な有害事象のほとんどは 1 例ずつに発現し、特定の投与群に偏らず、安全性上問題となる可能性がある事象のクラスターは認められなかった。また、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットの発現率の結果から、投与期間の延長に伴い重篤な有害事象の発現率が高くなることはないと判断した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

潰瘍性大腸炎は、プラセボ対照解析セットで最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象であり、ミリキズマブ群に比べて、プラセボ群で多かった。

AMAN 試験のミリキズマブ群では輸注関連過敏反応（3 例）とリンパ球減少症（2 例）により治験薬の投与中止に至ったものの、UC を対象とした臨床試験全体では、治験薬の投与中止に至った有害事象は上記以外については特定の有害事象には偏らなかった。ミリキズマブ投与期間の延長に伴い、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高くなることはなかった。

2.7.4.2.1.7 事前に規定した注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.7.1 肝に対する安全性

2.7.4.2.1.7.1.1 UC 患者での肝関連事象の背景発現率

UC 患者での肝障害の発現率

一般的に UC 患者での肝機能検査値上昇の発現率の報告はない。有病割合に関しては、UC 患者 141 例を対象としたレトロスペクティブな症例集積研究では血清 ALT、AST、ALP、GGT、又

は TB の増加が 19.9%の患者に認められた（Cappello et al 2014）。UC 患者での特定の肝酵素上昇の有病割合に関し、UC 患者 317 例を含む症例対照研究では、ULN の 2 倍以上の ALT、GGT、及び ALP 増加の推定有病割合は、それぞれ 5.7% 、5.7%、及び 3.8%であった（Riegler et al 1998）。UC 患者 534 例を対象とした症例集積研究で、追跡期間中に ALP 及び ALT の最高値が ULN の 2 倍以上に増加する割合は、それぞれ 6%及び 10%であった（Aitola et al 1994）。

さらに UC は、肝酵素上昇を引き起こす可能性のある様々な肝胆道系の症状発現に関連している。Gizard et al（2014）の報告によると、UC 患者でよく見られる肝胆道系の症状発現には以下が含まれる。

- 原発性硬化性胆管炎（UC 患者での有病割合：0.76%～5.4%）
- 胆石症（UC 患者での有病率：0.75/100 人年、有病割合：4.6%～36.4%）
- 非アルコール性脂肪性肝疾患（UC 患者での有病割合：1.5%～55%、有病割合の平均値：23%）

また、自己免疫性肝炎の有病割合は IBD 患者で高く、自己免疫性肝炎患者の 16%は UC も有していると報告されている（Saich et al 2008）。さらに、胆石症の発現率は、背景を一致させた対照群（0.61/100 人年）と比較して、UC 患者で（0.75/100 人年）高かった（Parente et al 2007）。一般集団と比較して、UC は男女ともに原発性硬化性胆管炎リスクの有意な上昇に関連することが報告されている（男性：OR = 30.3、95% CI = 11.0～83.0、女性：OR = 9.5、95% CI = 2.7～32.9）（Bernstein et al 2001b）。

UC 患者での他の IL-23 阻害剤による肝酵素上昇の発現率は報告されていない。

UC の治療に使用する生物学的製剤では、肝酵素上昇に関する情報は、以下のとおり公表文献及び添付文書で報告されていない。

Author (Year)	Study Design	Sample Size	Results
Entyvio® (vedolizumab)			
Sandborn et al (2020)	RCT	SC: 106 IV: 54	ALT increased SC: 0.9% IV: 5.6%
Remicade® (infliximab)			
USPI	N/A	N/A	ALT >1-<3 × ULN: 17% ≥3 × ULN: 2% ≥5 × ULN: <1%
Humira® (adalimumab)			
USPI	N/A	N/A	ALT ≥3 × ULN: 3.5%
Simponi® (golimumab)			
USPI	N/A	N/A	ALT ≥3 × ULN: 2.0% ALT ≥5 × ULN: 0.7%

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; IV = intravenous; N/A = not applicable; RCT = randomized controlled trial; SC = subcutaneous; ULN = upper limit of normal; USPI = United States Product Information.

2.7.4.2.1.7.1.2 治験薬投与後に認められた肝関連事象

UC Induction プラセボ対照解析セット

肝障害に関連する SMQ（狭域語）に基づき、治験薬投与後に 1 件以上の肝関連事象が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：1.6%（5 例）
- ミリキズマブ群：1.6%（15 例）

プラセボ群で最も発現割合の高かった治験薬投与後に認められた肝関連事象は GGT 増加であり、GGT 増加の発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.6%（2 例）
- ミリキズマブ群：0.4%（4 例）

ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった治験薬投与後に認められた肝関連事象は AST 増加であり、AST 増加の発現割合は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ群：0.5%（5 例）
- プラセボ群：0.3%（1 例）

UC Induction プラセボ対照解析セットでの治験薬投与後に認められた肝関連事象の発現率を表 2.7.4.2-14 に示す。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

肝障害に関連する SMQ（狭域語）に基づき、治験薬投与後に 1 件以上の肝関連事象が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：2.1%（4 例）
- ミリキズマブ群：3.1%（12 例）

プラセボ群では、いずれの肝関連事象（ALT 増加、γ―グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常）も各 1 例（0.5%）で発現した。

ミリキズマブ群で最も発現割合の高かった治験薬投与後に認められた肝関連事象は ALT 増加及び GGT 増加であり、両事象ともに発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.5%（1 例）
- ミリキズマブ群：1.0%（4 例）

治験薬投与後に認められた肝関連事象（狭域語）の発現割合はプラセボ群とミリキズマブ群で同程度であり、広域語及び狭域語を併せた肝関連事象の発現割合も両投与群で同程度であった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの治験薬投与後に認められた肝関連事象の発現率を表 2.7.4.2-14 に示す。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでの治験薬投与後に認められた肝関連事象の発現率から、ミリキズマブ曝露量の増加及び投与期間の延長に伴い治験薬投与後に認められた肝関連事象の発現率が上昇する傾向は示唆されなかった（表 2.7.4.2-14）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの肝関連事象の発現率を Table APP.2.7.4.7.58 に示した。

表 2.7.4.2-14 曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の肝関連事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]	基本語	Induction (Weeks 0-12)	Maintenance (Weeks 12-52)	UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab
		miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1442 PYE = 2250.9
Participant with at least 1 reported narrow scope TEAE		15 (1.6) [6.8]	12 (3.1) [4.3]	17 (4.4) [4.5]	65 (4.5) [3.0]
ALT increased	ALT 増加	4 (0.4) [1.8]	4 (1.0) [1.4]	6 (1.5) [1.5]	21 (1.5) [0.9]
GGT increased	GGT 増加	4 (0.4) [1.8]	4 (1.0) [1.4]	5 (1.3) [1.3]	19 (1.3) [0.9]
AST increased	AST 増加	5 (0.5) [2.3]	3 (0.8) [1.1]	5 (1.3) [1.3]	19 (1.3) [0.9]
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	3 (0.2) [0.1]
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.1) [0.5]	2 (0.5) [0.7]	3 (0.8) [0.8]	6 (0.4) [0.3]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.3) [1.4]	2 (0.5) [0.7]	4 (1.0) [1.0]	7 (0.5) [0.3]

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma glutamyltransferase; IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.1.3 重篤な肝関連事象

UC Induction プラセボ対照解析セット

重篤な肝関連事象は認められなかった（Table APP.2.7.4.7.35）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

重篤な肝関連事象は認められなかった（Table APP.2.7.4.7.36）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの重篤な肝関連事象の発現割合は低く（0.2%未満）、ミリキズマブ投与期間の延長に伴い重篤な肝関連事象の発現率が高くなる傾向は示唆されなかった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、ミリキズマブが投与された 1 例に重篤な肝関連事象が 1 例見られた（Table APP.2.7.4.7.37）。

当該被験者（AMAN-[redacted]）に見られた重篤な有害事象は急性胆嚢炎であり、重症度は中等度であった。治験担当医師により治験薬との関連は否定され、ミリキズマブの投与中止には至らず、被験者はデータカットオフ時点で軽快していた。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、ミリキズマブが投与された以下の 8 例に 1 件以上の重篤な肝関連事象が見られた。

- UC 患者 1 例（AMAN-[redacted]）
- 乾癬患者 7 例（Table APP.2.7.4.7.37）

2.7.4.2.1.7.1.4 治験薬の投与中止に至った肝関連事象

UC Induction プラセボ対照解析セット

ミリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも、治験薬投与後に認められた肝関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.59）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

ミリキズマブ群の 1 例（0.3%）は、自己免疫性肝炎により治験薬の投与を中止した（AMAN-[redacted]; Table APP.2.7.4.7.60）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

治験薬の投与中止に至った肝関連事象を表 2.7.4.2-15 に示す。すべての解析セットで、治験薬の投与中止に至った肝関連事象の発現割合は低かった。UC 患者 1 例に発現した治験薬の投与中止に至った非重篤の自己免疫性肝炎を除き、治験薬の投与中止に至った肝関連事象はすべて肝機能検査値異常であった。 All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの治験薬の投与中止に至った肝関連事象の 12 例中 9 例は、乾癬対象試験の被験者で認められた。肝関連事象により治験薬の投与を中止したすべての被験者の叙述の一覧を、表 2.7.4.2-16 に示す。

表 2.7.4.2-15　治験薬の投与中止に至った肝関連事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Event, n (%)	基本語	Induction (Weeks 0-12)	Maintenance (Weeks 12-52)	UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab	All Mirikizumab
		miri 300 mg IV Q4W N = 958	miri 200 mg SC Q4W N = 389	miri N = 389	miri N = 1442	miri N = 3798
Participants with at least 1 discontinuation due to hepatic AE		0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	12 (0.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.1)	7 (0.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.03)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

表 2.7.4.2-16　肝関連事象により治験薬の投与を中止した被験者
（All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Link to Patient Narrative	Hepatic Adverse Event Reason for Discontinuation	基本語
Ulcerative Colitis Studies		
AMAN-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAN-[redacted]	Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
AMAN-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
Psoriasis Studies		
AMAF-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAF-[redacted]	Liver function test increased	肝機能検査値上昇
AMAJ-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAJ-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAJ-[redacted]	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇
AMAJ-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAJ-[redacted]	Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
AMAK-[redacted]	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加
AMAK-[redacted]	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
AMAK-[redacted]	Hepatitis B DNA assay positive	B 型肝炎 DNA 測定陽性
AMAK-[redacted]	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

2.7.4.2.1.7.1.5　治験薬投与後に認められた肝機能検査値の変動

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの治験薬投与後に認められた肝酵素上昇の発現割合は、低かった（表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-17　ベースライン後の肝機能検査値の変動（UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット）

Maximum Postbaseline Category, n (%)	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W N = 321 Nx = 312	miri 300 mg IV Q4W N = 958 Nx = 947	placebo SC Q4W N = 192 Nx = 191	miri 200 mg SC Q4W N = 389 Nx = 387
ALT				
≥3 × ULN	2 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.5)	3 (0.8)
≥5 × ULN	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	3 (0.8)
≥10 × ULN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST				
≥3 × ULN	0 (0)	4 (0.4)	1 (0.5)	4 (1.0)

Maximum Postbaseline Category, n (%)	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W N = 321 Nx = 312	miri 300 mg IV Q4W N = 958 Nx = 947	placebo SC Q4W N = 192 Nx = 191	miri 200 mg SC Q4W N = 389 Nx = 387
≥5 × ULN	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)	3 (0.8)
≥10 × ULN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALP				
≥2 × ULN	2 (0.6)	2 (0.2)	4 (2.1)	2 (0.5)
Total Bilirubin				
≥2 × ULN	1 (0.3)	6 (0.6)	4 (2.1)	2 (0.5)

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

2.7.4.2.1.7.1.5.1 ALT 又は AST の増加

UC Induction プラセボ対照解析セット

ALT 又は AST が増加した被験者の割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

ALT 又は AST が増加した被験者の割合を 表 2.7.4.2-17 に示す。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

以下の解析セットで、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、又は 10 倍以上に増加した被験者数、発現割合、及び発現率を表 2.7.4.2-18 に示す。

- UC を対象とした臨床試験でプラセボが投与されたすべての被験者（UC Placebo）
- ミリキズマブの臨床試験全体でプラセボが投与されたすべての被験者（All Placebo）
- UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでミリキズマブが投与されたすべての被験者

なお、曝露期間で調整した臨床検査値変化の発現率を解釈するにあたって、寛解導入の AMAN 試験、寛解維持の AMBG 試験、及び長期継続投与の AMAP 試験での試験期間中の検体採取頻度が異なることから留意が必要である。

発現割合及び発現率

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの ALT 増加（ULN の 3 倍以上、5 倍以上）又は AST 増加（ULN の 3 倍以上、5 倍以上）の発現割合及び発現率から、UC プラセボ群及び All プラセボ群と比較して、投与期間の延長に伴い ALT 又は AST の臨床的に重要な変動が増加することはなかった（表 2.7.4.2-18）。

ALT 増加（ULN の 10 倍以上）又は AST 増加（ULN の 10 倍以上）の発現割合及び発現率は、All UC Mirikizumab 併合解析セット（ALT 増加：0.2%及び発現率 0.1、AST 増加：0.1%及び発現率 0.1）及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット（ALT 増加及び AST 増加：各 0.2%及び発

現率 0.1）ともに低かった（表 2.7.4.2-18）。 PYE が小さいため、検出された事象が少なかった可能性があるが、UC プラセボ群又は All プラセボ群では、ALT 増加（ULN の 10 倍以上）又は AST 増加（ULN の 10 倍以上）は認められなかった。

ALT 増加（ULN の 3 倍以上）又は AST 増加（ULN の 3 倍以上）の初回発現までの期間

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの、ミリキズマブの初回投与から ALT 増加（ULN の 3 倍以上）又は AST 増加（ULN の 3 倍以上）の初回発現までの期間は以下のとおりであった。

- 中央値：194 日
- 平均値：302 日
- 範囲：1～1320 日

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、ミリキズマブとおそらく関連あり又は関連があるかもしれない ALT 増加（ULN の 5 倍以上）又は AST 増加（ULN の 5 倍以上）が 6 例に認められ（ID [redacted]）、ミリキズマブの初回投与から発現までの期間は以下のとおりであった。

- 中央値：125 日
- 平均値：140 日
- 範囲：1～298 日

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、ミリキズマブとおそらく関連あり又は関連があるかもしれない ALT 増加（ULN の 5 倍以上）又は AST 増加（ULN の 5 倍以上）が 11 例に認められ（ID [redacted], AMAF-[redacted], AMAJ-[redacted], AMAK-[redacted], AMAK-[redacted], AMAK-[redacted]）、ミリキズマブの初回投与から発現までの期間は以下のとおりであった。

- 中央値：128 日
- 平均値：266 日
- 範囲：1～837 日

ALT 増加（ULN の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上）が見られたすべての被験者（UC、CD、及び乾癬）の一覧を、それぞれ Table APP.2.7.4.7.64、Table APP.2.7.4.7.65、及び Table APP.2.7.4.7.66 に示した。

表 2.7.4.2-18 ベースライン後最高値が肝機能検査値増加の基準に該当した被験者（ALT 及び AST）（UC プラセボ群、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All プラセボ群、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Maximum Postbaseline Category, n (%) [IR]	UC Placebo	UC Treatment Regimen	All UC Mirikizumab	All Placebo	All Mirikizumab Exposures
	N = 384 Nx = 377 PYE = 197.2	N = 389 Nx = 389 PYE = 391.8	N = 1442 Nx = 1427 PYE = 2250.9	N = 719 Nx = 711 PYE = 298.6	N = 3798 Nx = 3773 PYE = 7801.3
ALT					
≥3 × ULN	4 (1.1) [2.0]	5 (1.3) [1.3]	28 (2.0) [1.2]	9 (1.3) [3.0]	115 (3.0) [1.5]
≥5 × ULN	2 (0.5) [1.0]	4 (1.0) [1.0]	10 (0.7) [0.4]	5 (0.7) [1.7]	24 (0.6) [0.3]
≥10 × ULN	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]	0 (0) [0]	8 (0.2) [0.1]
AST					
≥3 × ULN	2 (0.5) [1.0]	5 (1.3) [1.3]	30 (2.1) [1.3]	4 (0.6) [1.3]	104 (2.8) [1.3]
≥5 × ULN	0 (0) [0]	4 (1.0) [1.0]	15 (1.1) [0.7]	1 (0.1) [0.3]	42 (1.1) [0.5]
≥10 × ULN	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]	0 (0) [0]	9 (0.2) [0.1]

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; IR = incidence rate; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; PYE = patient-years of exposure; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.7.1.5.2 ULN の 5 倍以上の ALT 増加

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、10 例で ALT が ULN の 5 倍以上に増加した。

- 3 例は以下の肝疾患又は肝機能検査値異常の既往歴を有していた。
  - 胆嚢炎及び胆嚢切除
  - 肝酵素上昇
  - 原発性硬化性胆管炎
- 6 例は肝酵素上昇を引き起こす可能性のある以下の薬剤を使用していた。
  - メルカプトプリン
  - アザチオプリン及びシンバスタチン
  - パラセタモール
  - ロサルタン及びアザチオプリン
  - クリンダマイシン及びフルオキセチン
  - イブプロフェン、ラニチジン、buspirone、及びシタロプラム
- ALT が ULN の 5 倍以上に増加した 10 例での転帰は、以下のとおりであった。
  - 5 例ではミリキズマブ投与中に ALT が基準値に回復した。
  - 2 例ではミリキズマブ投与中止後に ALT が基準値に回復した。

- 1 例では、ミリキズマブの投与を中止し、既存の原発性硬化性胆管炎に対する prednisone の投与を開始した後に ALT が基準値に回復した。
- 1 例では、ミリキズマブの投与を中止し、新たに診断された自己免疫性肝炎に対してアザチオプリン及びプレドニゾロンの投与を開始した後に ALT が基準値に回復した。
- 1 例は追跡不能であり、試験を中止した。追加検査は行われず、試験中止後の ALT は不明であった。

ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者 3 例では、ALT が ULN の 10 倍以上の基準に該当した。

- このうち 1 例は Hy's Law 基準（ALT の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上で、胆汁うっ滞又は他の病因を有さない）に該当した（AMAN-[redacted]、表 2.7.4.2-27）。

以上より、ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者 10 例は以下のとおりであった。

- 5 例は ALT 増加を起こす他の病因を有していた。
- 1 例で認められた ALT 増加は、ミリキズマブ投与とおそらく関連ありと判断された（AMAN-[redacted]、上述した症例）。
- 4 例で認められた ALT 増加は、ミリキズマブ投与と関連があるかもしれないと判断された。

ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者の詳細を Table APP.2.7.4.7.64 に示した。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、本項に記述した UC 対象試験の被験者 10 例及び乾癬対象試験の被験者 14 例の計 24 例で、ALT が ULN の 5 倍以上に増加した。乾癬患者 14 例の詳細を Table APP.2.7.4.7.66 に示した。

2.7.4.2.1.7.1.5.3 ULN の 5 倍以上の AST 増加

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、15 例で AST が ULN の 5 倍以上に増加した。

- 4 例は以下の肝疾患又は肝機能検査値異常の既往歴を有していた。
  - 胆嚢炎及び胆嚢切除
  - 肝機能検査異常
  - 原発性硬化性胆管炎
  - 胆嚢ポリープ及び胆嚢切除
- 6 例は肝酵素上昇を引き起こす可能性のある以下の薬剤を使用していた。
  - アザチオプリン
  - アザチオプリン及びシンバスタチン
  - パラセタモール
  - ロサルタン及びアザチオプリン
  - イブプロフェン及び COVID-19 ワクチン
  - イブプロフェン、ラニチジン、buspirone、及びシタロプラム

- 4 例では CTCAE グレード 2 へのクレアチニンキナーゼ増加及び上述の AST 増加が同時に認められた。
- 12 例ではミリキズマブの投与中に AST が基準値に回復した。
- 1 例ではミリキズマブ投与中止後に AST が基準値に回復した（Hy's Law 基準に該当する被験者）。
- 1 例では、ミリキズマブの投与を中止し、既存の原発性硬化性胆管炎に対する prednisone の投与を開始した後に AST が基準値に回復した。
- 1 例では、ミリキズマブの投与を中止し、自己免疫性肝炎に対してアザチオプリン及びプレドニゾロンの投与を開始した後に AST が基準値に回復した。
- 1 例は UC に対するミリキズマブ投与及び UC の悪化に対する治療を開始した後に AST が基準値に回復した。

AST が ULN の 5 倍以上に増加した 2 例では AST が ULN の 10 倍以上の基準に該当した。

- 両被験者ともに AST 増加を起こす他の病因を有していた（AMAC-[redacted]、AMAN-[redacted]、表 2.7.4.2-27）。

AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者 15 例は以下のとおりであった。

- 11 例は AST 増加を起こす他の病因を有していた。
- 1 例で認められた AST 増加ミリキズマブ投与とおそらく関連ありと判断された（AMAN-[redacted]、上述の被験者）。
- 3 例で認められた AST 増加は、ミリキズマブ投与と関連があるかもしれないと判断された。

AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者の詳細を Table APP.2.7.4.7.64 に示した。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、42 例で AST が ULN の 5 倍以上に増加した。

- 15 例は All UC Mirikizumab 併合解析セットで上述した UC 患者であった。
- 25 例は乾癬患者であった。
- 2 例は CD 患者であった。

AST が ULN の 5 倍以上に増加した乾癬患者 25 例及び CD 患者 2 例の詳細を Table APP.2.7.4.7.65 及び Table APP.2.7.4.7.66 に示した。

2.7.4.2.1.7.1.5.4 ALP 増加

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

ALP 増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群及びミリキズマブ群ともに低かった（表 2.7.4.2-14）。

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、ALP が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群で 0.6%及びミリキズマブ群で 0.2%であった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、ALP が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群で 2.1%及びミリキズマブ群で 0.5%であった。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

非対照併合解析セットでの ALP が ULN の 2 倍以上に増加した被験者数、発現割合、及び発現率を表 2.7.4.2-19 に示した。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、ALP が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は低かった。UC プラセボ群又は All プラセボ群と比較して、投与期間の延長に伴い ALP 増加の発現率が高くなる傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-19 ベースライン後最高値が肝機能検査値増加の基準に合致した被験者（ALP）

Maximum Postbaseline Category, n (%) [IR]	UC Placebo	UC Treatment Regimen	All UC Mirikizumab	All Placebo	All Mirikizumab Exposures
	N = 384 Nx = 377 PYE = 197.2	N = 389 Nx = 389 PYE = 391.8	N = 1442 Nx = 1427 PYE = 2250.9	N = 719 Nx = 711 PYE = 298.6	N = 3798 Nx = 3773 PYE = 7801.3
≥2 × ULN	2 (0.5) [1.0]	3 (0.8) [0.8]	12 (0.8) [0.5]	3 (0.4) [1.0]	20 (0.5) [0.3]

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; IR = incidence rate; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; PYE = patient-years of exposure; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.7.1.5.5 TBL 増加

UC Induction プラセボ対照解析セット

TBL が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群で 0.3%及びミリキズマブ群で 0.6%であった（Table APP.2.7.4.7.62）。ミリキズマブ群でビリルビン増加が認められた被験者 6 例は以下のとおりであった。

- 4 例にジルベール症候群又は高ビリルビン血症の既往歴があった。
- 1 例にミリキズマブの初回投与 87 日後にジルベール症候群の TEAE が認められた。
- 1 例に Day 88 に高ビリルビン血症の TEAE が認められた（治験担当医師によってミリキズマブとの因果関係があると判断された）。

全体として TBL 増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群及びミリキズマブ群ともに低かった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

TBL が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群で 2.1%及びミリキズマブ群で 0.5%であった（Table APP.2.7.4.7.63）。

ミリキズマブ群でビリルビン増加が認められた被験者 2 例は以下のとおりであった。

- 1 例に高ビリルビン血症の既往歴があった。
- 1 例にジルベール症候群の TEAE が認められた。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

非対照併合解析セットで TBL が ULN の 2 倍以上に増加した被験者数、発現割合、及び発現率を表 2.7.4.2-20 に示した。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、TBL が ULN の 2 倍以上に増加した被験者の割合は低かった。UC プラセボ群又は All プラセボ群と比較して、投与期間の延長に伴い TBL 増加の発現率が高くなる傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-20 ベースライン後最高値が肝機能検査値増加の基準に合致した被験者（TBL）

Maximum Postbaseline Category, n (%) [IR]	**UC Placebo**	**UC Treatment Regimen**	**All UC Mirikizumab**	**All Placebo**	**All Mirikizumab Exposures**
	N = 384 **Nx = 377** **PYE = 197.2**	**N = 389** **Nx = 389** **PYE = 391.8**	**N = 1442** **Nx = 1426** **PYE = 2250.9**	**N = 719** **Nx = 711** **PYE = 298.6**	**N = 3798** **Nx = 3772** **PYE = 7801.3**
≥2 × ULN	3 (0.8) [1.5]	3 (0.8) [0.8]	16 (1.1) [0.7]	3 (0.4) [1.0]	30 (0.8) [0.4]

Abbreviations: IR = incidence rate; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; PYE = patient-years of exposure; TBL = total bilirubin; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

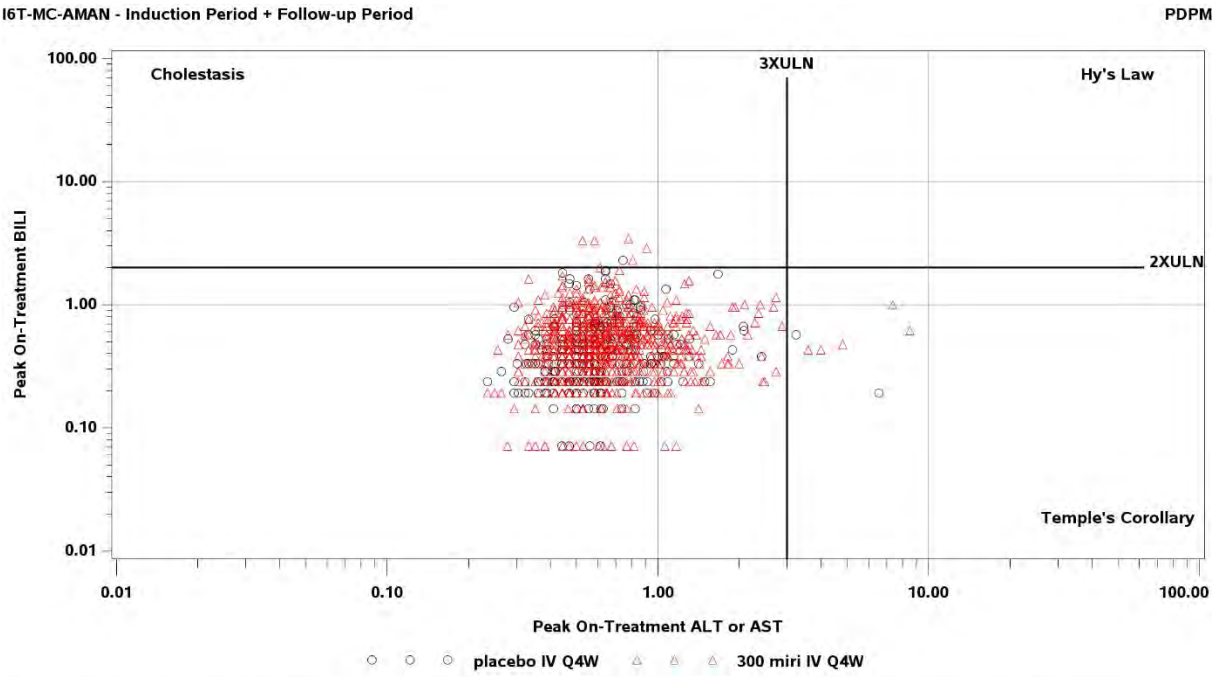
2.7.4.2.1.7.1.6 肝細胞障害型 DILI 及び胆汁うっ滞型 DILI

2.7.4.2.1.7.1.6.1 肝細胞障害型 DILI

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、図 2.7.4.2-3 で右上象限に分類される ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者は、プラセボ群及びミリキズマブ群のいずれの投与群でも認められなかった（表 2.7.4.2-21）。

図 2.7.4.2-3 で右下象限（Temple's Corollary）に分類される被験者の割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-21）。



Abbreviations: miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; IV = intravenous; ULN = upper limit normal; ALT = alanine aminotransferase; T.Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase.

図 2.7.4.2-3 肝細胞障害型 DILI のスクリーニングプロット
（ビリルビン値対 ALT 又は AST）（UC Induction プラセボ対照解析セット）

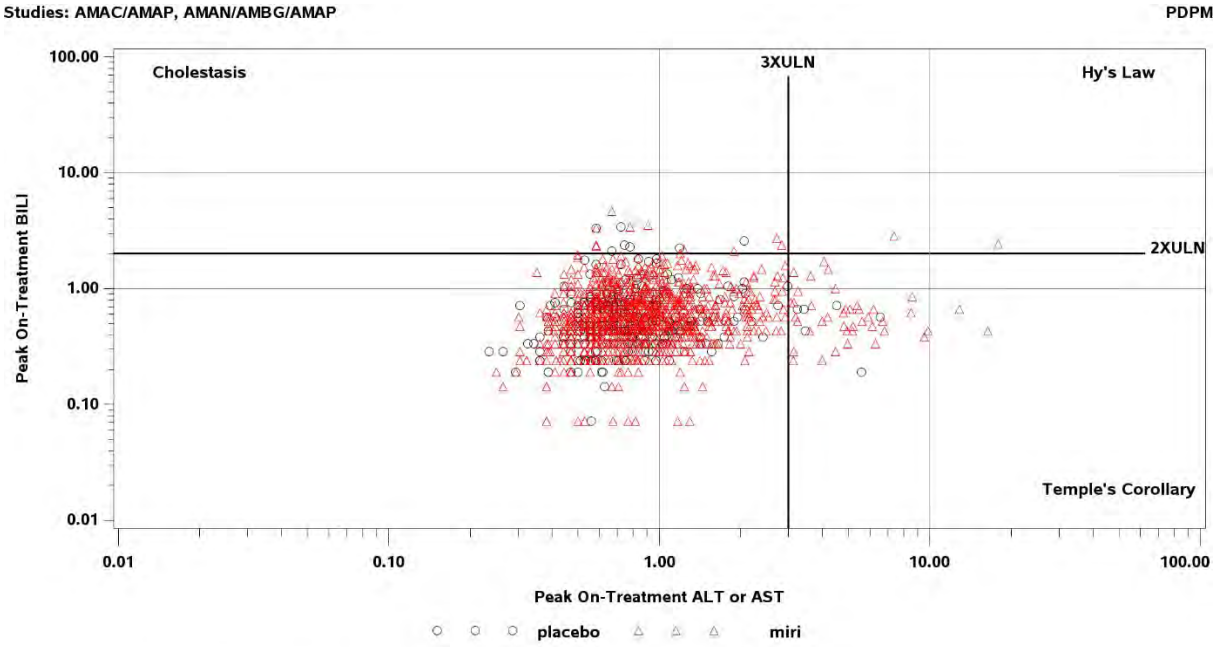
表 2.7.4.2-21 潜在的な肝細胞障害型 DILI の被験者数（UC Induction プラセボ対照解析セット）

Category, n (%) [IR]	placebo IV Q4W N = 321 Nx = 312	miri 300 mg IV Q4W N = 958 Nx = 949
Upper Right Max ALT/AST ≥3 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	0 (0) [0]
Upper Left Max ALT/AST < 3 × and TB ≥2 × ULN	1 (0.3) [1.3]	6 (0.6) [2.6]
Lower Right Max ALT/AST ≥3 × and TB <2 × ULN	2 (0.6) [2.6]	5 (0.5) [2.2]

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、図 2.7.4.2-4 で右上象限に分類される ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者が 2 例（AMAN-[redacted] 及び AMAN-[redacted]）認められた（表 2.7.4.2-22）。図 2.7.4.2-4 で右下象限（Temple's Corollary）に分類される被験者の割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-22）。



Abbreviations: miri = mirikizumab; UC = Ulcerative Colitis; ULN = upper limit normal; ALT = alanine aminotransferase; T.Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase.
Treatment arm was the most recent treatment patients received based on their maximum post-baseline transaminase (ALT or AST, whichever is higher).

図 2.7.4.2-4 肝細胞障害型 DILI のスクリーニングプロット
（ビリルビン値対 ALT 又は AST）（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

表 2.7.4.2-22 潜在的な肝細胞障害型 DILI の被験者数（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Category, n (%) [IR]	placebo N = 384 Nx = 300	miri N = 1442 Nx = 1213
Upper Right Max ALT/AST ≥3 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	2 (0.2) [0.1]
Upper Left Max ALT/AST < 3 × and TB ≥2 × ULN	7 (2.3) [1.6]	11 (0.9) [0.5]
Lower Right Max ALT/AST ≥3 × and TB <2 × ULN	6 (2.0) [1.4]	41 (3.4) [1.8]

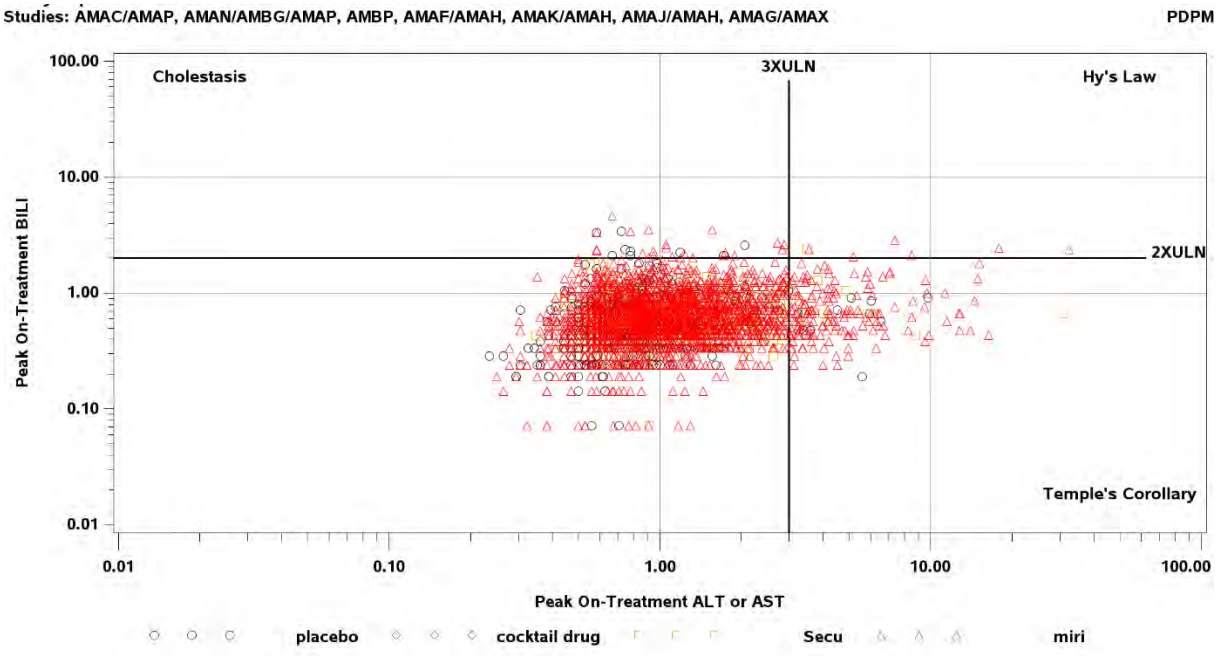
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、右上象限に分類される ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者が 6 例認められた（図 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-23）。

- All UC Mirikizumab 併合解析セットに含まれる UC 患者 2 例（表 2.7.4.2-27）
  - 被験者 ID：AMAN-[redacted]
  - 被験者 ID：AMAN-[redacted]
- 乾癬患者 4 例（表 2.7.4.2-27）
  - 被験者 ID：AMAK-[redacted]
  - 被験者 ID：AMAJ-[redacted]
  - 被験者 ID：AMAJ-[redacted]
  - 被験者 ID：AMAJ-[redacted]

右下象限（Temple's Corollary）に分類される被験者の割合は、ミリキズマブ群の方がプラセボ群より高かったが、曝露期間で調整した発現率ではミリキズマブ群（2.1/100 人年）とプラセボ群（2.0/100 人年）で差は認められなかった（表 2.7.4.2-23）。



Abbreviations: miri = mirikizumab; secu = secukinumab; UC = Ulcerative Colitis; ULN = upper limit normal; ALT = alanine aminotransferase; T.Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase.
Treatment arm was the most recent treatment patients received based on their maximum post-baseline transaminase (ALT or AST, whichever is higher).

図 2.7.4.2-5　肝細胞障害型 DILI のスクリーニングプロット
（ビリルビン値対 ALT 又は AST）（All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

表 2.7.4.2-23　潜在的な肝細胞障害型 DILI の被験者数（All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

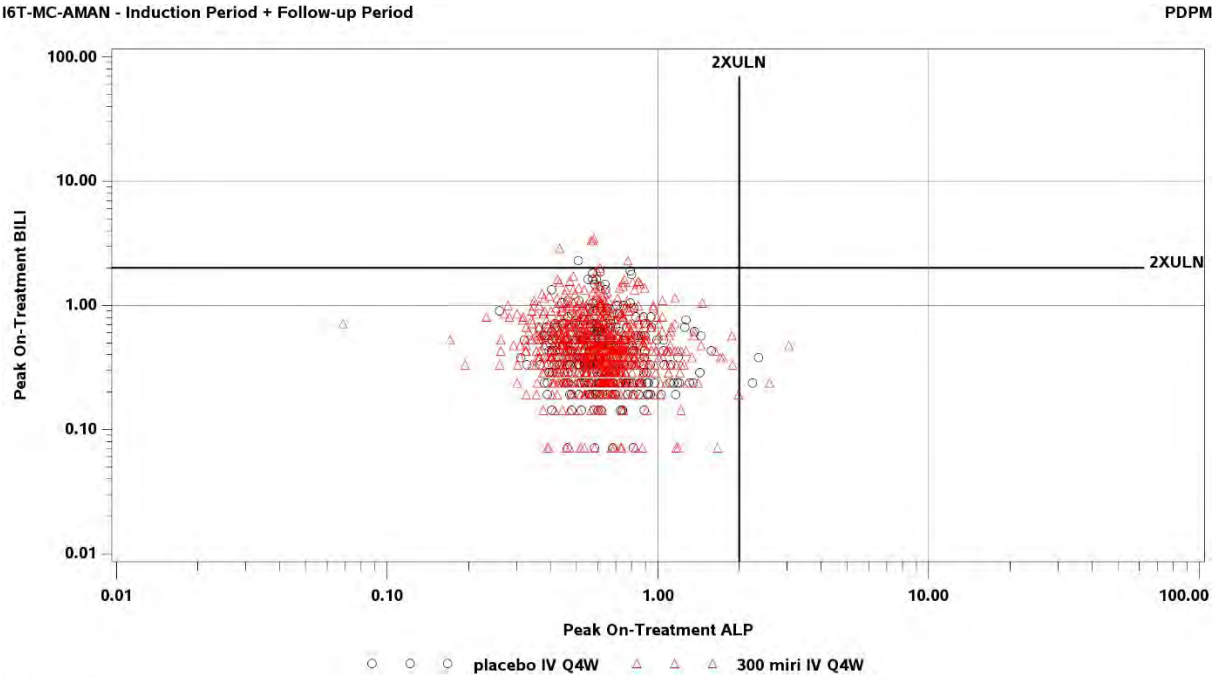
Category, n (%) [IR]	placebo N = 719 Nx = 408	miri N = 3798 Nx = 3275
Upper Right Max ALT/AST ≥3 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	6 (0.2) [0.1]
Upper Left Max ALT/AST < 3 × and TB ≥2 × ULN	9 (2.2) [1.4]	23 (0.7) [0.3]
Lower Right Max ALT/AST ≥3 × and TB <2 × ULN	13 (3.2) [2.0]	160 (4.9) [2.1]

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; Max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.7.1.6.2　　胆汁うっ滞型 DILI

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、右上象限に分類される ALP が ULN の 2 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者は、プラセボ群及びミリキズマブ群のいずれの投与群でも認められなかった（図 2.7.4.2-6、表 2.7.4.2-24）。



Abbreviations: miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; IV = intravenous; ULN = upper limit normal; ALP = alkaline phosphatase; T.Bili = total bilirubin.

図 2.7.4.2-6　　胆汁うっ滞型 DILI のスクリーニングプロット（ビリルビン値対 ALP）（UC Induction プラセボ対照解析セット）

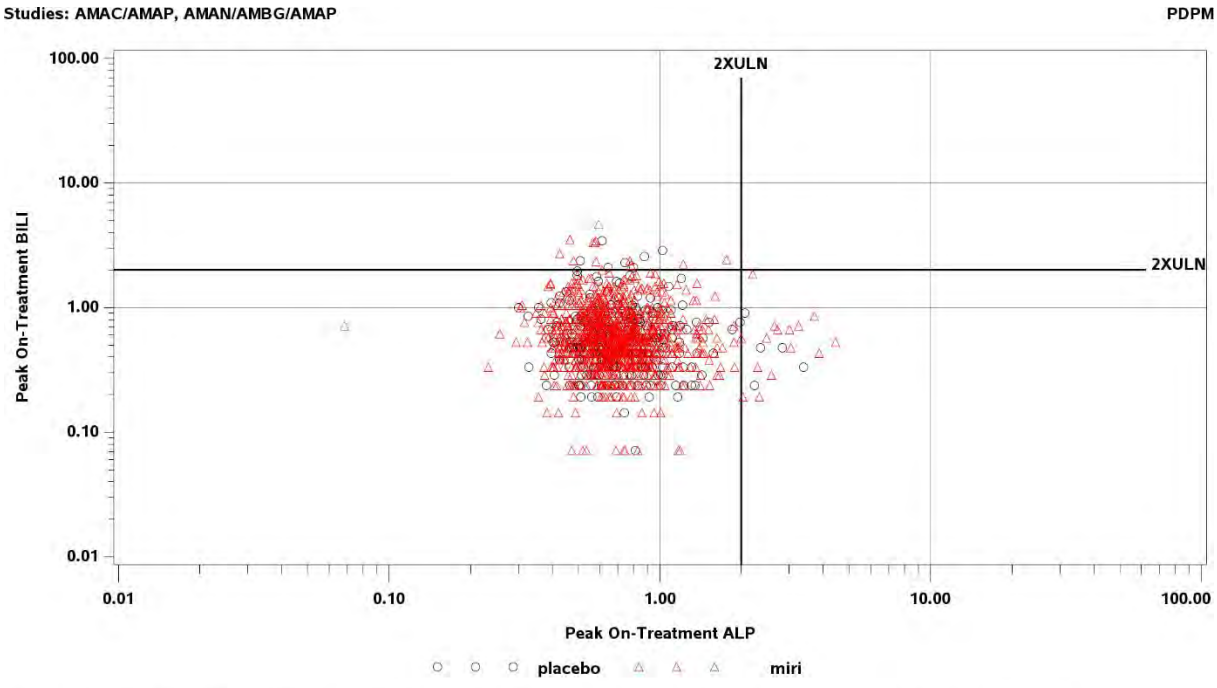
表 2.7.4.2-24　潜在的な胆汁うっ滞型 DILI の被験者数（UC Induction プラセボ対照解析セット）

Category, n (%) [IR]	placebo IV Q4W N = 321 Nx = 312	miri 300 mg IV Q4W N = 958 Nx = 949
Upper Right Max ALP ≥2 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	0 (0) [0]
Upper Left Max ALP < 2 × and TB ≥2 × ULN	1 (0.3) [1.3]	6 (0.6) [2.6]
Lower Right Max ALP ≥2 × and TB <2 × ULN	2 (0.6) [2.6]	2 (0.2) [0.9]

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、右上象限に分類される ALP が ULN の 2 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者は、プラセボ群及びミリキズマブ群のいずれの投与群でも認められなかった（図 2.7.4.2-7、表 2.7.4.2-25）。



Abbreviations: miri = mirikizumab; UC = Ulcerative Colitis; ULN = upper limit normal; ALP = alkaline phosphatase; T.Bili = total bilirubin.
Treatment arm was based on the most recent treatment patients received at the maximum ALP measurement.

図 2.7.4.2-7　胆汁うっ滞型 DILI のスクリーニングプロット
（ビリルビン値対 ALP）（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

表 2.7.4.2-25　潜在的な胆汁うっ滞型 DILI の被験者数
（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Category, n (%) [IR]	placebo N = 384 Nx = 331	miri N = 1442 Nx = 1182
Upper Right Max ALP ≥2 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	0 (0) [0]
Upper Left Max ALP < 2 × and TB ≥2 × ULN	7 (2.1) [1.4]	13 (1.1) [0.6]
Lower Right Max ALP ≥2 × and TB <2 × ULN	5 (1.5) [1.0]	15 (1.3) [0.7]

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal.

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、乾癬患者を対象とした試験に参加した被験者 1 例（AMAK 試験、被験者 ID：[redacted]）が、右上象限に分類される ALP が ULN の 2 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上に該当した（図 2.7.4.2-8、表 2.7.4.2-26）。

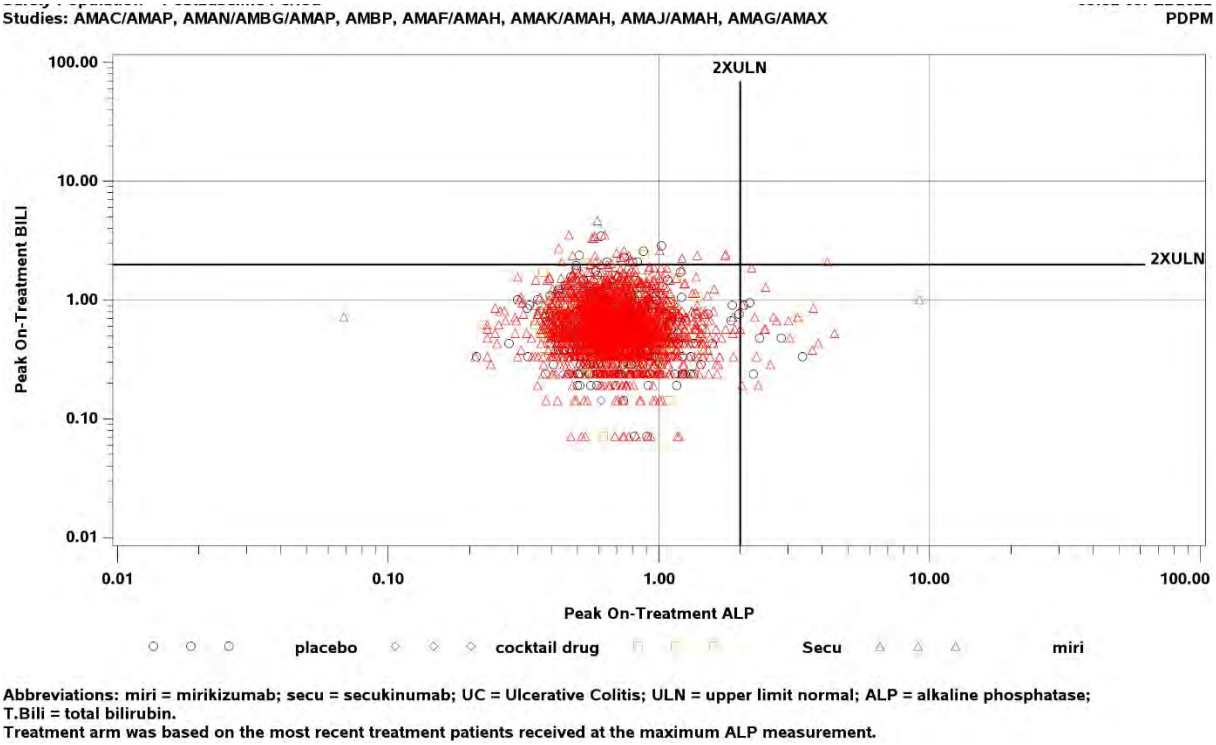


図 2.7.4.2-8　　胆汁うっ滞型 DILI のスクリーニングプロット
（ビリルビン値対 ALP）（All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

表 2.7.4.2-26 潜在的な胆汁うっ滞型 DILI の被験者数

（All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Category, n (%) [IR]	**placebo** **N = 719** **Nx = 499**	**miri** **N = 3798** **Nx = 3188**
Upper Right Max ALP ≥2 × and TB ≥2 × ULN	0 (0) [0]	1 (0) [0]
Upper Left Max ALP <2 × and TB ≥2 × ULN	8 (1.6) [0.9]	28 (0.9) [0.4]
Lower Right Max ALP ≥2 × and TB <2 × ULN	6 (1.2) [0.7]	21 (0.7) [0.3]

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; DILI = drug induced liver injury; IR = incidence rate; IV = intravenous; max = maximum; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Nx = number of participants in the baseline category and that have at least 1 postbaseline measurement; Q4W = once every 4 weeks; TB = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.7.1.7 外部レビューによる評価

肝臓学を修得し DILI に関する専門知識を持つ 3 人の独立した外部医師から構成される外部委員会が、DILI が疑われる被験者 24 例を検討した。

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TB が ULN の 2 倍以上の被験者 6 例（肝細胞障害型 DILI スクリーニングプロットの Hy’s Law 象限）
- ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上の被験者 10 例
- 治験薬投与後に認められた肝障害によって治験薬の投与中止に至った被験者 8 例

外部委員会は、公表された基準に基づいて各症例で DILI との関連性を「おそらくあり」「可能性あり」「おそらくなし」「情報不足」の基準で判定した（Regev et al.2014）。なお、同様の基準に基づき、内部評価も実施した。委員会の 24 例の判定結果は、1 例を除き申請者の内部評価と一致した。一致しなかった 1 例に対して、申請者は「おそらくなし」と評価したが、委員会は「おそらくあり」と判定した（AMAJ-[redacted]、表 2.7.4.2-27）。

表 2.7.4.2-27　潜在的な肝細胞障害型 DILI 又は胆汁うっ滞型 DILI の被験者一覧

Participant ID (Demographics)	**Treatment at Time of Elevation**	**Max ALT U/L (ULN)/TTO[a], Max AST U/L (ULN)/TTO, Max ALP U/L (ULN)/TTO, Max TB µmol/L (ULN)/TTO**	**Lilly Assessment of Relationship to Mirikizumab (Probable, Possible, Unlikely, or Insufficient Data)[b]**
Potential Hepatocellular DILI; right upper quadrant for TB ≥2xULN and ALT or AST ≥3xULN			
AMAN-[redacted]	miri 300 mg IV Q4W	ALT: 98 (2.3 × ULN)/83 AST: 265 (7.4 × ULN)/83 ALP: 128 (1.0 × ULN)/209 TB: 60 (2.9 × ULN)/378	Unlikely Alcohol-associated hepatitis
AMAN-[redacted]	miri 300 mg IV Q4W	ALT: 609 (17.9 × ULN)/136 AST: 336 (9.9 × ULN)/136 ALP: 187 (1.8 × ULN)/150 TB: 51 (2.4 × ULN)/150	Probable
AMAK-[redacted]	miri 250 mg SC Q4W	ALT: 138 (4.1 × ULN)/169 AST: 290 (8.5 × ULN)/169 ALP: 444 (4.2 × ULN)/227 TB: 44 (2.1 × ULN)/227	Unlikely Alcohol-associated liver disease with possible cirrhosis
AMAJ-[redacted]	miri 125mg SC Q8W	ALT: 1230 (28.6 × ULN)/171 AST: 1168 (32.4 × ULN)/171 ALP: 176 (1.4 × ULN)/171 TB: 50 (2.4 × ULN)/175	Unlikely More likely cause is metamizole, diclofenac, or another medication taken for pain
AMAJ-[redacted]	miri 250 mg SC Q8W	ALT: 69 (2.2 × ULN)/506 AST: 176 (5.2 × ULN)/506 ALP: 80 (0.7 × ULN)/512 TB: 40 (1.9 × ULN)/512	Unlikely Alcohol-associated liver disease
AMAJ-[redacted]	miri 250 mg SC Q8W	ALT: 113 (3.2 × ULN)/169 AST: 128 (3.6 × ULN)/169 ALP: 219 (1.8 × ULN)/169 TB: 50 (2.4 × ULN)/8	Insufficient Data Mirikizumab as a potential cause cannot be ruled out due to the lack of additional follow-up and work up
Potential Cholestatic DILI (right upper quadrant for TB ≥2xULN and ALP ≥2 × ULN)			
AMAK-[redacted] (see above)	(see above)	(see above)	(see above)
Potential Hepatocellular DILI (Temple's Corollary; right lower quadrant for ALT or AST ≥10 × ULN)			
AMAC-[redacted]	miri 200 mg SC Q4W	ALT: 353 (10.4 × ULN)/1484 AST: 436 (12.8 × ULN)/1484 ALP: 165 (1.3 × ULN)/1484 TB: 14 (0.7 × ULN)/1484	Unlikely The participant was on several concomitant medications throughout the study that have been associated with elevated liver chemistry tests. Enzymes declined rapidly despite ongoing mirikizumab therapy
AMAN-[redacted]	miri 200 mg SC Q4W	ALT: 385 (11.3 × ULN)/756 AST: 556 (16.4 × ULN)/756	Unlikely Transient increase in serum aminotransferase which

Participant ID (Demographics)	Treatment at Time of Elevation	Max ALT U/L (ULN)/TTO[a], Max AST U/L (ULN)/TTO, Max ALP U/L (ULN)/TTO, Max TB µmol/L (ULN)/TTO	Lilly Assessment of Relationship to Mirikizumab (Probable, Possible, Unlikely, or Insufficient Data)[b]
		ALP: 73 (0.7 × ULN)/83 TB: 9 (0.4 × ULN)/720	normalized with ongoing mirikizumab therapy
AMAF-[redacted](3[redacted])	miri 30 mg SC Q8W	ALT: 627 (14.6 × ULN)/56 AST: 428 (11.9 × ULN)/56 ALP: 130 (1.0 × ULN)/71 TB: 18 (0.9 × ULN)/160	Unlikely Alcohol use. Enzymes declined rapidly despite ongoing mirikizumab therapy
AMAF-[redacted] (4[redacted])	miri 300 mg SC PRN	ALT: 217 (5.0 × ULN)/918 AST: 537 (14.9 × ULN)/901 ALP: 124 (0.9 × ULN)/425 TB: 28 (1.3 × ULN)/558	Unlikely Alcohol-associated hepatitis. Enzymes declined despite ongoing mirikizumab therapy
AMAJ-[redacted](4[redacted])	miri 250 mg SC Q4W	ALT: 547 (12.7 × ULN)/86 AST: 295 (8.2 × ULN)/86 ALP: 69 (0.6 × ULN)/100 TB: 14 (0.7 × ULN)/534	Unlikely Isoniazid therapy
AMAJ-[redacted] (4[redacted])	miri 250 mg SC Q8W	ALT: 145 (3.4 × ULN)/393 AST: 546 (15.2 × ULN)/393 ALP: 113 (0.9 × ULN)/519 TB: 38 (1.8 × ULN)/393	Unlikely Concomitant CK elevation suggesting muscle source for enzyme elevation
AMAJ-[redacted] (2[redacted])	miri 250 mg SC Q8W	ALT: 112 (2.6 × ULN)/450 AST: 408 (11.3 × ULN)/450 ALP: 93 (0.7 × ULN)/450 TB: 21 (1.0 × ULN)/450	Unlikely Concomitant CK elevation and history of exercise suggesting muscle source for enzyme elevations
AMAK-[redacted] (2[redacted])	miri 250 mg SC Q8W	ALT: 476 (14.0 × ULN)/646 AST: 216 (6.4 × ULN)/646 ALP: 97 (0.9 × ULN)/646 TB: 10 (0.5 × ULN)/367	Possible No definitive alternate etiology due to lack of work up and follow-up.
AMAK-[redacted] (3[redacted])	miri 250 mg SC Q4W	ALT: 392 (11.5 × ULN)/6 AST: 435 (12.8 × ULN)/6 ALP: 59 (0.5 × ULN)/6 TB: 10 (0.5 × ULN)/106	Unlikely Itopride therapy
AMAK-[redacted] (4[redacted])	miri 250 mg SC Q4W	ALT: 297 (8.7 × ULN)/60 AST: 390 (11.5 × ULN)/67 ALP: 206 (1.7 × ULN)/67 TB: 12 (0.6 × ULN)/67	Unlikely Isoniazid therapy

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; DILI = drug induced liver injury; F = female; IV = intravenous; M = male; max = maximum; miri = mirikizumab; PRN = as needed; Q4W = once every 4 weeks; Q8W = once every 8 weeks; SC = subcutaneous; TB = total bilirubin; TTO = time-to-onset; ULN = upper limit of normal.

a TTO = Time to onset is the time from first mirikizumab dose to first occurrence of ALT ≥ 3 × ULN or AST ≥ 3 × ULN or ALP ≥ 2 × ULN or TB ≥ 2 × ULN in days

b Lilly assessment of relationship of event to mirikizumab treatment based on A. Regev et al. 2014

2.7.4.2.1.7.1.8 肝に対する安全性の考察

プラセボ対照解析セット

肝関連事象

UC Induction プラセボ対照解析セット（AMAN 試験）及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット（AMBG 試験）では、肝関連事象が認められた被験者の割合は、ミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。プラセボ群で認められたすべての肝関連事象とミリキズマブ群で認められた肝関連事象のうち 1 例以外は、いずれも肝機能に関する検査値異常であった。

ミリキズマブ群では重篤な肝関連事象は認められなかった。1 例の被験者が非重篤な自己免疫性肝炎により治験薬の投与中止に至った。自己免疫性肝炎は IBD の患者に多く見られ、最大 16%の自己免疫性肝炎患者は UC も有していると報告されている（Saich et al. 2008）。当該被験者の自己免疫性肝炎の病因が UC の腸管外の症状であるか、ミリキズマブ投与に関連するかは明確ではなかった。

トランスアミナーゼ増加

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット全体では、トランスアミナーゼ増加が認められた被験者の割合は 1%未満であった。UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、治験薬投与後に認められた ALT 又は AST の最大値は ULN の 3 倍以上及び ULN の 5 倍以上で、ALT 又は AST の最大値が ULN の 10 倍以上に増加した被験者はいなかった。

UC Induction プラセボ対照解析セットで以下のいずれかに該当する被験者はいなかった。

- ALT 又は AST の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上に増加
- ALP の最大値が ULN の 2 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上に増加

All UC Mirikizumab 併合解析セット

肝関連事象

All UC Mirikizumab 併合解析セットで認められた肝関連事象は、UC Induction プラセボ対照解析セット又は UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで認められた肝関連事象と、発現した事象及び発現割合ともに同様であった。最も多く報告された治験薬投与後に認められた肝関連事象は、肝機能検査値異常であった。

重篤な有害事象は 1 例に急性胆嚢炎が報告された。

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット（AMBG 試験）で自己免疫性肝炎により治験薬の投与中止に至った被験者に加え、更に 2 例の被験者が肝酵素上昇により治験薬の投与中止に至った。

- ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者 1 例
- ALT が ULN の 10 倍以上かつ AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者 1 例（Hy’s Law 基準に該当）

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの治験薬投与後に認められた肝関連事象の曝露期間で調整した発現率は 3.0/100 人年であり、All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの発現率

（3.4/100 人年）及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群での発現率（4.3/100 人年）と同様であった。

トランスアミナーゼ増加

All UC Mirikizumab 併合解析セットで ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、又は 10 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群（0%～1.1%）に比べミリキズマブ群（0.1%～2.1%）で高かった。

前述のとおり AMBG 試験でミリキズマブ導入ノンレスポンダーの 1 例は、ALT の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上の基準に該当した。この被験者は胆汁うっ滞がなく、他に肝機能検査値異常を起こす原因を特定することができなかったため、Hy's Law 基準に該当した。ALP の最大値が ULN の 2 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上に増加した被験者はいなかった。

ULN の 3 倍以上の ALT 増加及び AST 増加の曝露期間で調整した All UC Mirikizumab 併合解析セットの発現率は、それぞれ 1.2/100 人年及び 1.3/100 人年であり、ミリキズマブを投与された以下の被験者での発現率と同様であった。

- UC Induction プラセボ対照解析セット： ULN の 3 倍以上の ALT 増加（1.8/100 人年）、ULN の 3 倍以上の AST 増加（1.8/100 人年）
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット：ULN の 3 倍以上の ALT 増加（1.1/100 人年）、ULN の 3 倍以上の AST 増加（1.4/100 人年）

ULN の 5 倍以上の ALT 増加及び AST 増加の曝露期間で調整した All UC Mirikizumab 併合解析セットの発現率は、それぞれ 0.4/100 人年及び 0.7/100 人年であり、ミリキズマブを投与された以下の被験者での発現率と同様であった。

- UC Induction プラセボ対照解析セット：ULN の 5 倍以上の ALT 増加（0.5/100 人年）、ULN の 5 倍以上の AST 増加（0.9/100 人年）
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット：ULN の 5 倍以上の ALT 増加（1.1/100 人年）、ULN の 5 倍以上の AST 増加（1.1/100 人年）

ULN の 10 倍以上の ALT 増加及び AST 増加の曝露期間で調整した発現率はいずれも 0.1/100 人年と低く、プラセボ群ではいずれも 0/100 人年であった。トランスアミナーゼ増加が認められた被験者の大半は、治験薬の投与中止に至ることはなく、トランスアミナーゼ増加はミリキズマブ投与中又は投与終了後の追跡調査期間中にベースラインレベルに回復又はベースラインレベルに向けて軽快する傾向が認められた。

関連性についての内部評価

少なくとも以下の基準のいずれか 1 つに該当した All Mirikizumab Exposures 併合解析セットの症例について、内部評価を実施した。

- ALT 又は AST の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上
- ALP の最大値が ULN の 2 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上
- ALT 又は AST の最大値が ULN の 5 倍以上
- ALT 又は AST の最大値が ULN の 10 倍以上

肝機能検査値異常を起こす原因が特定されず上記の基準に該当したのは 11 例であった（UC の 6 例、乾癬の 5 例）。このうち 1 例（UC 症例：AMAN-[redacted]）はミリキズマブとの関連性が「おそらくあり」、10 例（UC の 5 例、乾癬の 5 例）は「可能性あり」であった。この中で Hy's Law 基準に該当したのが、All UC Mirikizumab 併合解析セットの AMAN-[redacted] の症例であった。

2.7.4.2.1.7.1.9 肝に対する安全性の結論

肝関連事象の発現割合は、UC Induction プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群及びプラセボ群でいずれも 1.6%、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群で 3.1%、プラセボ群で 2.1%であった。いずれの解析セットでも肝関連事象が認められた被験者の割合は低く、ミリキズマブ群とプラセボ群の差も認められなかった。ほとんどの肝関連事象は軽度又は中等度の事象であった。重篤な肝関連事象は見られず、肝関連事象により治験薬の投与中止に至った被験者はほとんどいなかった。UC 患者で認められたトランスアミナーゼ増加の大半は、ミリキズマブの投与を中止することなく回復した。

All UC Mirikizumab 併合解析セット及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで最も多く認められた肝関連事象は肝機能検査値異常であり、肝機能検査値異常により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、その他の肝関連事象に比べ高かった。All UC Mirikizumab 併合解析セットのミリキズマブ群では、治験薬投与後に認められた ALT 増加（ULN の 3 倍以上）及び AST 増加（ULN の 3 倍以上）の発現割合はそれぞれ 2.0%及び 2.1%であり、UC プラセボ群での 1.1%及び 0.5%に比べ高かった。All Mirikizumab Exposures 併合解析セットのミリキズマブ群では、治験薬投与後に認められた ALT 増加（ULN の 3 倍以上）及び AST 増加（ULN の 3 倍以上）の発現割合はそれぞれ 3.0%及び 2.8%であり、All プラセボ群での 1.3%及び 0.6%に比べやや高かった。

ミリキズマブ投与を受けた UC 患者 1 例は、ALT の最大値が ULN の 3 倍以上かつ TB の最大値が ULN の 2 倍以上で胆汁うっ滞がなく、ALT 及び TB の上昇を説明する他の原因がないことから Hy's Law 基準に該当した。ALT 及び TB は、ミリキズマブ投与中止後に速やかに基準値に回復した。当該症例は申請者による内部評価で、ミリキズマブ投与とおそらく関連あり（ミリキズマブが原因である可能性が 50～100%、Regev et al. 2014）と評価された。

また、ALT 又は AST の最大値が ULN の 5 倍以上に増加した 10 例は、申請者による評価でミリキズマブ投与と関連があるかもしれない（ミリキズマブが原因である可能性が 25～49%、Regev et al. 2014）と評価された。

ミリキズマブ投与と DILI との関連性が「おそらくあり」又は「可能性あり」と申請者により評価された 11 例の肝機能検査値異常は、ミリキズマブ投与中又は投与中止後に回復又は軽快した。肝機能検査値異常により死亡した被験者、重篤な転帰又は後遺症が見られた被験者はいなかった。以上より、ALT 又は AST 増加は可逆的であり、検査可能で、肝不全に至ることはないことが示唆された。

ALT 上昇及び AST 上昇については添付文書案に記載し注意喚起する。

2.7.4.2.1.7.2 悪性腫瘍

2.7.4.2.1.7.2.1 UC 患者での悪性腫瘍の背景発現率

すべての悪性腫瘍の発現率

UC 患者での悪性腫瘍の発現率は以下の研究で報告されているとおり、患者 100 人年あたり 0.33 から 1.34 の範囲であった。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR UC	Effect measure (95% CI)
Burisch et al. (2022)	Population-based Cohort-Danish National Registers	UC: 1 161 General population controls: 71 547	1.20	RR = 1.18 (1.06-1.31)
Bernstein (2001a)	Retrospective cohort – Manitoba Health Administrative Database	UC: 2672 Non-IBD controls: 5 529	0.65	IRR = 1.10 (0.93-1.30)
Biancone et al. (2016)	Prospective nested case-control-Italy	UC: 22 666	0.33	
Jess et al. (2013b)	Population-based IBD cohort -North Jutland County, Denmark	UC: 1437	0.92	SIR = 1.12 (0.97-1.28)
Jussila et al. (2013)	Prospective cohort – Finland Social Insurance Institution Database	UC: 16 649	0.57	SIR = 1.08 (1.02-1.14)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2 358	1.34	SIR = 1.05 (0.92–1.19)
Jung et al. (2017)	Retrospective cohort-National Health Insurance, Korea	UC: 9 785	0.94	SIR = 1.89 (1.56-2.26)
So et al. (2017)	Population based cohort-Nixon-TAM Hong Kong IBD Registry (HKIBDR)	UC: 1 603	0.37	SIR = 0.70 (0.56-0.90)
van den Heuvel et al. (2016)	Population based cohort-IBD South Limburg cohort (IBDSL), Netherlands	UC: 1 644	1.06	SIR = 1.03 (0.88-1.20)
Karlén et al. (1999)	Population based cohort-Stockholm, Sweden	UC: 1 547	0.48	SIR=1.40 (1.10-1.60)

Abbreviations: CI = confidence interval; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; RR = relative risk; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.

いくつかの研究では UC が悪性腫瘍発生リスクの有意な増加に関連すると報告されているが（Burisch et al. 2022, Jussila et al. 2013, Jung et al. 2017, Karlén et al. 1999）、他の研究では有意な増加は見られなかった（Bernstein 2001, Biancone et al. 2016, Jess et al. 2013, Taborelli et al. 2020, So et al. 2017, van den Heuvel et al. 2016）。

直腸癌の発現率

UC 患者での直腸癌の発現率は以下の研究で報告されているとおり患者 100 人年あたり 0.034 から 0.063 の範囲であり、大部分の研究では UC と直腸癌発生リスクとの間に有意な関連があると報告されている。

Author (Year)	Study design	Sample size	IRUC	Effect measure (95% CI)
Burisch et al. (2022)	Population-based Cohort-Danish National Registers	UC: 1161 General population controls: 71 547	0.063	RR = 1.87 (1.19-2.95)
Bernstein (2001a)	Retrospective cohort – Manitoba Health Administrative Database	UC: 2672 Non-IBD controls: 5529	0.057	IRR = 1.90 (1.05-3.43)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2358	0.044	SIR = 1.14 (0.49–2.24)
Jussila et al. (2013)	Prospective cohort – Finland Social Insurance Institution Database	UC: 16 649	0.034	SIR = 1.76 (1.35-2.25)
Karlén et al. (1999)	Population based cohort-Stockholm, Sweden	UC: 1547	0.051	SIR = 4.50 (2.40-7.80)

Abbreviations: CI = confidence interval; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; RR = relative risk; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.

結腸癌の発現率

UC 患者での結腸癌の発現率は以下の研究で報告されているとおり患者 100 人年あたり 0.04 から 0.16 の範囲であり、大部分の研究では UC と結腸癌発生リスクとの間に有意な関連があると報告されている（Burisch et al. 2022, Bernstein 2001, Jussila et al. 2013, Karlén et al. 1999）。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR	Effect measure (95% CI)
Burisch et al. (2022)	Population-based Cohort-Danish National Registers	UC: 1161 General population controls: 71 547	0.105	RR = 1.45 (1.02-2.08)
Bernstein (2001a)	Retrospective cohort – Manitoba Health Administrative Database	UC: 2672 Non-IBD controls: 5529	0.161	IRR = 2.75 (1.91-3.97)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2358	0.115	SIR = 1.25 (0.78–1.92)
So et al. (2017)	Population based cohort-Nixon-TAM Hong Kong IBD Registry (HKIBDR)	UC: 1603	0.047	SIR = 0.96 (0.48-1.92)
Jussila et al. (2013)	Prospective cohort – Finland Social Insurance Institution Database	UC: 16 649	0.052	SIR = 1.81 (1.46-2.21)
Karlén et al. (1999)	Population based cohort-Stockholm, Sweden	UC: 1547	0.067	SIR = 3.6 (2.1-5.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; RR = relative risk; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.

胃癌の発現率

UC 患者での胃癌の発現率は以下の研究で報告されているとおり患者 100 人年あたり 0.006 から 0.043 の範囲であり、大部分の研究では UC と胃癌発生リスクとの間に有意な関連はないと報告されている。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR	Effect measure (95% CI)
Bernstein (2001a)	Retrospective cohort – Manitoba Health Administrative Database	UC: 2672 Non-IBD controls: 5529	0.018	IRR = 1.02 (0.36–2.84)

Author (Year)	Study design	Sample size	IR	Effect measure (95% CI)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2358	0.022	SIR = 0.44 (0.12–1.13)
Jung et al. (2017)	Retrospective cohort-National Health Insurance, Korea	UC: 9785	0.043	SIR = 0.70 (0.30–1.37)
So et al. (2017)	Population based cohort-Nixon-TAM Hong Kong IBD Registry (HKIBDR)	UC: 1603	0.006	SIR = 0.24 (0.03–1.74)
Jussila et al. (2013)	Prospective cohort – Finland Social Insurance Institution Database	UC: 16 649	0.015	SIR = 0.91 (0.60–1.33)

Abbreviations: CI = confidence interval; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis

前立腺癌の発現率

UC 患者での前立腺癌の発現率は以下の研究で報告されているとおり患者 100 人年あたり 0.03 から 0.53 の範囲であった。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR	Effect measure (95% CI)
Bernstein (2001a)	Retrospective cohort – Manitoba Health Administrative Database	UC: 2672 Non-IBD controls: 5529	0.155	IRR = 0.97 (0.61-1.55)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2358	0.137	SIR = 0.97 (0.63–1.44)
Jung et al. (2017)	Retrospective cohort-National Health Insurance, Korea	UC: 9785	0.086	SIR = 3.47 (2.06-5.48)
So et al. (2017)	Population based cohort-Nixon-TAM Hong Kong IBD Registry (HKIBDR)	UC: 1603	0.047	SIR = 2.47 (1.24-4.95)
Jussila et al. (2013)	Prospective cohort – Finland Social Insurance Institution Database	UC: 16 649	0.082	SIR = 0.85 (0.72-0.99)
van den Heuvel et al. (2016)	Population based cohort-IBD South Limburg cohort (IBDSL), Netherlands	UC: 1644	0.154	SIR = 1.37 (0.89-2.02)
Karlén et al. (1999)	Population based cohort-Stockholm, Sweden	UC: 1547	0.027	SIR = 0.70 (0.30-1.50)
Meyers et al. (2020)	Population based cohort-UK Biobank	UC: 1488 Non-IBD controls: 21 5773	0.533	HR = 1.47 (1.11-1.95)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.

いくつかの研究では UC が前立腺癌発生リスクの有意な増加に関連すると報告されているが（Jung et al. 2017, So et al. 2017, van den Heuvel et al. 2016）、他の研究では有意な増加は見られなかった（Bernstein 2001, Taborelli et al. 2020, Jussila et al. 2013, Karlén et al. 1999）。

非黒色腫皮膚癌（NMSC）の発現率

UC 患者での NMSC の発現率は以下の研究で報告されているとおり 100 人年あたり 0.28 から 0.33 の範囲であった。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR	Effect measure (95% CI)
Burisch et al. (2022)	Population-based Cohort-Danish National Registers	UC: 1161 General population controls: 71 547	0.32[a]	RR = 1.36 (1.11-1.66)
Taborelli et al. (2020)	Retrospective cohort – North eastern Italy	UC: 2358	0.284	SIR = 1.25 (0.94–1.65)
van den Heuvel et al. (2016)	Population based cohort-IBD South Limburg cohort (IBDSL), Netherlands	UC: 1644	0.333	

Abbreviations: CI = confidence interval; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; RR = relative risk; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.
[a]excludes basal cell carcinoma (BCC).

Burisch et al.（2022）の報告では UC と NMSC 発生リスク増加との間に有意な関連が見られたが（RR = 1.36、95% CI = 1.11～1.66）、Taborelli et al.（2020）の報告では有意な関連は見られなかった（SIR = 1.25、95% CI = 0.94～1.65）。

2.7.4.2.1.7.2.2 治験薬投与後に認められた悪性腫瘍

治験薬投与後に認められた悪性腫瘍の発現割合は低かった。また、UC Induction と UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの発現割合は同様であり、ミリキズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでの治験薬投与後に認められた悪性腫瘍の曝露期間で調整した発現率は、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの発現率と同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（表 2.7.4.2-28）。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで 12 週間隔の悪性腫瘍の発現割合を評価した結果、ミリキズマブ投与期間の延長に伴い悪性腫瘍の発現割合が高くなることはなかった（Table APP.2.7.4.7.74）。All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、悪性腫瘍全体、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、及び NMSC の発現率は、UC 患者での背景発現率と同様であった。

日本人被験者で胃癌及び肝癌の家族歴がある 1 例に胃癌が報告されたが、日本は胃癌の背景発現率が報告されている国の中で最も高く、人口 100 人年あたり約 0.93 から 1.0 と報告されている（発現率データベース、2022）。

表 2.7.4.2-28　悪性腫瘍の発現割合及び発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		placebo IV Q4W N = 321 PYE = 72.1	**miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8**	**placebo SC Q4W N = 192 PYE = 119.3**	**miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286**	**miri N = 389 PYE = 391.8**	**miri N = 1442 PYE = 2250.9**
Participants with at least 1 TE malignancy		0 (0) [0]	2 (0.2) [0.9]	1 (0.5) [0.8]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	16 (1.1) [0.7]
Participants with at least 1 TE malignancy other than NMSC		0 (0) [0]	2 (0.2) [0.9]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	12 (0.8) [0.5]
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	0 (0) [0]	2 (0.2) [0.9]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]
直腸癌	Rectal cancer	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]
前立腺癌	Prostate cancer[a]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.1]
胃癌	Gastric cancer	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.04]
消化管のカルチノイド腫瘍	Carcinoid tumour of the GI tract	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
カポジ肉腫	Kaposi’s sarcoma	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
悪性黒色腫	Malignant melanoma	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
Participants with at least 1 TE NMSC malignancy		0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.5) [0.8]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4 (0.3) [0.2]
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]

Event, n (%) [IR]		Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)		UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab
		placebo IV Q4W N = 321 PYE = 72.1	miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	placebo SC Q4W N = 192 PYE = 119.3	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1442 PYE = 2250.9
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.5) [0.8]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: UC Treatment Regimen, N = 229; All UC Mirikizumab, N = 872.

2.7.4.2.1.7.2.3　重篤な悪性腫瘍

重篤な悪性腫瘍の発現割合は低く、UC Induction と UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの発現割合は同様であった。また、ミリキズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は見られなかった（表 2.7.4.2-29）。

表 2.7.4.2-29重篤な悪性腫瘍の発現割合（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%)		**Induction (Weeks 0-12)**		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		placebo IV Q4W N = 321	**miri 300 mg IV Q4W N = 958**	**placebo SC Q4W N = 192**	**miri 200 mg SC Q4W N = 389**	**miri N = 389**	**miri N = 1442**
Participants with at least 1 serious malignancy		0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	11 (0.8)
Participants with at least 1 serious malignancy other than NMSC		0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	10 (0.7)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.2)
直腸癌	Rectal cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.2)
胃癌	Gastric cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)
カポジ肉腫	Kaposi’s sarcoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
悪性黒色腫	Malignant melanoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
前立腺癌	Prostate cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
Participants with at least 1 serious NMSC malignancy		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.2.4 治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍

治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の発現割合は低く、UC Induction プラセボ対照解析セットと UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの発現割合はほぼ同様であり、ミリキズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は見られなかった（表 2.7.4.2-30）。なお、UC を対象とした第 3 相試験では、癌と診断された被験者は試験を中止した。

表 2.7.4.2-30 治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の発現割合（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%)		**Induction (Weeks 0-12)**		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		placebo IV Q4W N=321	**miri 300 mg IV Q4W N=958**	**placebo SC Q4W N=192**	**miri 200 mg SC Q4W N=389**	**miri N=389**	**miri N=1442**
Discontinuations due to TE malignancies		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.5)
Discontinuations due to TE malignancies other than NMSC		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.4)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.1)
胃癌	Gastric cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT Type)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
カポジ肉腫	Kaposi’s sarcoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
悪性黒色腫	Malignant melanoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
Discontinuations due to TE NMSC malignancies		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)

Abbreviations: IV = intravenous; MALT = mucosa associated lymphoid tissue; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.2.5 悪性腫瘍に関する結論

悪性腫瘍と NMSC の発現割合は、いずれの併合解析対象集団でも低く、悪性腫瘍全体、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、及び NMSC の発現率は、UC 患者で報告されている背景発現率とほぼ同様であった。総合的にミリキズマブの投与期間に応じて発現割合が高くなる傾向は見られなかった。

2.7.4.2.1.7.3 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象

2.7.4.2.1.7.3.1 UC 患者でのうつ病又は自殺／自傷行為の背景発現率

うつ病の発現率

推定された UC 患者でのうつ病の発現率は以下の研究で報告されているとおりである。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR UC /100PY	IR controls /100 PY	Effects measure (95% CI)
Ludvigsson et al. (2021)[b]	Nationwide population-based cohort-Swedish National Registers	UC: 43 557 General population controls: 3472 913	0.34	0.25	HR = 1.4 (1.3-1.4)
Choi et al. (2019)[a]	Population-based retrospective cohort study-South Korea National Healthcare Insurance Service database	UC: 9173 Non-IBD controls: 27 519	1.96	1.13	HR = 1.93 (1.70-2.18)
Bernstein et al. (2019)	Retrospective cohort-Manitoba Population Research Database	UC: 2957 Controls: 14 778	Males: 1.32 Females: 2.11	Males: 0.88 Females: 1.49	Overall IRR = 1.43 (1.24-1.64)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IBD = inflammatory bowel disease; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; UC = ulcerative colitis.

うつ病の発現率は男性に比べ女性で高く、いくつかの研究では UC がうつ病発生リスクの有意な増加に関連すると報告されている（Bernstein et al. 2019, Choi et al. 2019, Irving et al. 2021, Tarar et al. 2022）。

UC 患者でのうつ病の有病率は、プールされた UC 患者を対象とした観察研究のメタアナリシスでは 24.0%であり、11.7%（Ramos-Rodriguez et al. 2018）から 32%（Kochar et al. 2018）の範囲と推定されたが、I^2 = 97.0%と研究によって有病率にばらつきが大きかった（Barberio et al. 2021）。

また、疫学データは UC とうつ病の発生の間には双方向性があることが示されており、例えば Frolkis らの報告（Frolkis et al. 2019）では、人口統計学的特性と臨床的な共変量を調整後の UC 発症リスクがうつ病患者で有意に高かったと報告している（調整済み HR = 2.23、95% CI = 1.92～2.60）。

自殺又は自傷行為の発現率

スウェーデン国立レジストリのデータを基に UC 患者 43,557 人と一般国民 3,472,913 人を対象とした全国的なコホート研究では、UC 患者での自殺既遂の発現率は 100 人年あたり 0.02、自殺企図の発現率は 0.8 と推定された（Ludvigsson et al. 2021）。

また、以下のとおり、いくつかの研究では、UC 患者では一般集団に比べ自殺既遂の発現率が有意に高いと報告されている。

Author (Year)	Effects measure (95% CI)
Gradus et al. (2010)	OR = 1.9 (1.4-2.4)
Jess et al. (2013)a	HR = 1.26 (1.08-1.49)
Bernstein et al. (2015)	HR = 0.94 (0.42-2.12)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; OR = odds ratio.

一方で、カナダで実施した大規模コホート研究では、UC 患者での自殺既遂の発生リスクは一般集団に比べ高くないと報告している（Bernstein et al. 2015）。

2.7.4.2.1.7.3.2 うつ病

UC Induction プラセボ対照解析セット

QIDS を用いたうつ病評価では、ミリキズマブ群でうつ病が悪化した被験者の割合は、プラセボ群に比べ数値的に小さかった（表 2.7.4.2-31）。

うつ病関連の有害事象が 1 回以上見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.6%（2 例）
- ミリキズマブ群：0.4%（4 例）

治験薬投与後に認められたうつ病関連事象の発現割合は低かった。ミリキズマブ群及びプラセボ群で見られた事象は、抑うつ気分とうつ病であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、ミリキズマブ群とプラセボ群との間に臨床的に意味がある差は見られなかった。ミリキズマブ群では、治験薬と因果関係が否定できないと判定された事象はなかった。また、重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象も見られなかった（表 2.7.4.2-32）。

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット

QIDS を用いたうつ病評価でうつ病が悪化又はうつ病症状が正常又は軽度から中等度以上に悪化した被験者の割合は、プラセボ群に比べミリキズマブ群の方が低かった（表 2.7.4.2-31）。また、重度又はきわめて重度に悪化した被験者の割合は、プラセボ群とミリキズマブ群で同様であった。

薬投与後にうつ病（SMQ 狭域語）が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0%（0 例）
- ミリキズマブ群：1.0%（4 例）

ミリキズマブ群で治験薬投与後に認められたうつ病関連事象は、抑うつ気分（2 例、0.5%）とうつ病（2 例、0.5%）であった（表 2.7.4.2-32）。いずれの事象も軽度又は中等度であり（Table APP.2.7.4.7.28）、治験薬と因果関係が否定できないと判定された事象はなかった（Table APP.2.7.4.7.21）。被験者の 1 例はうつ病の既往歴を有していた。重篤な事象はなく（Table APP.2.7.4.7.36）、治験薬の投与中止に至った事象も見られなかった（Table APP.2.7.4.7.39）。

表 2.7.4.2-31 QIDS を用いたうつ病評価でうつ病症状が悪化した被験者（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

Event, n (%)	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W N=321	miri 300 mg IV Q4W N=958	placebo SC Q4W N=192	miri 200 mg SC Q4W N=389
Any worsening depression severity category	56 (18.4)	81 (8.9)	43 (23.5)	77 (20.3)
Increase from No or Mild depression to Moderate, Severe, or Very Severe	25 (10.8)	27 (3.7)	19 (11.3)	23 (6.5)
Increase from Mild or Moderate depression to Severe or Very Severe	12 (7.2)	5 (1.1)	4 (7.3)	7 (6.6)

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; Q4W = once every 4 weeks; QIDS = Quick Inventory of Depressive Symptomatology; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

QIDS を用いたうつ病評価でうつ病症状が悪化した被験者の割合は、UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで同様であり、臨床的に意味がある差は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.80）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの治験薬投与後に認められたうつ病の発現率は、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群と同様であり、治療期間に応じてうつ病関連事象の発現率が高くなる傾向は見られなかった（表 2.7.4.2-32、Table APP 2.7.4.7.81）。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、重篤なうつ病関連事象は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、乾癬患者 2 例（0.1%）に重篤なうつ病関連事象が見られた。全体的に重篤なうつ病関連事象の発現割合は低く、治療期間に応じて発現割合が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで、うつ病関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP 2.7.4.7.40）。

2.7.4.2.1.7.3.3 自殺又は自傷行為

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、自殺又は自傷行為が報告された被験者はいなかった（表 2.7.4.2-32）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、自殺又は自傷行為が報告された被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-32）。

- プラセボ群：0%（0 例）
- ミリキズマブ群：0.3%（1 例）

ミリキズマブ群で報告された自殺又は自傷行為は、希死念慮を有するうつ病の 1 例（0.3%）であった。本事象は重篤であったが、治験薬の投与は中止されなかった（Table APP.2.7.4.7.36）。当該被験者は 5[redacted] 歳女性であり、AMAN 試験のミリキズマブ導入レスポンダーであった。病歴にうつ病、高血圧、背部痛、及び高コレステロール血症を有していた。20[redacted] 年からうつ病の治療を受けており、過去に複数回の自殺未遂の経験があった。うつ病治療としてデュロキセチン、ミルタザピン、アルプラゾラム及びクロラゼプ酸が使用されていた。AMBG 試験でミリキズマブの投与開始から 8 日後にアルプラゾラム 1 mg カプセル 90 カプセルを意図的に過剰摂取して自殺を試みたが、救急科を受診し、翌日には退院した。このアルプラゾラム過剰摂取と関連のある他の有害事象は認められず、治験担当医師と被験者を診察した精神科医は AMBG 試験を継続することが適切であると判断した。また、治験担当医師は、治験薬投与とアルプラゾラム過剰摂取との間に関連性はないと判断した。当該被験者は、データカットオフ時点で自殺関連事象を再発することなく治験を継続中であった。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セット

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、自殺又は自傷行為が見られた被験者はいなかった（表 2.7.4.2-32）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、自殺又は自傷行為が見られた被験者の発現率は UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.81）。

乾癬患者を対象とした試験に参加した被験者の 1 例で自殺念慮（1 例、0.0%）が報告された。治験担当医師は、ミリキズマブと自殺念慮との関連性はないと判断したが、精神科医の勧めに従って治験を中止した（Table APP.2.7.4.7.37）。

表 2.7.4.2-32 うつ病又は自殺／自傷行為の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**	**Maintenance (Weeks 12-52)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		miri 300 mg IV Q4W N=958 PYE=221.8	**miri 200 mg SC Q4W N=389 PYE=286**	**miri N=389 PYE=391.8**	**miri N=1442 PYE=2250.9**
Participants with at least 1 TE depression event		4 (0.4) [1.8]	4 (1.0) [1.4]	6 (1.5) [1.5]	20 (1.4) [0.9]
うつ病	Depression	2 (0.2) [0.9]	2 (0.5) [0.7]	4 (1.0) [1.0]	15 (1.0) [0.7]
抑うつ気分	Depressed mood	2 (0.2) [0.9]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.5]	5 (0.3) [0.2]
Participants with at least 1 TE suicide/self-injury event		0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.04]
希死念慮を有するうつ病	Depression suicidal	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.04]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.3.4 うつ病又は自殺／自傷行為に関する結論

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの QIDS を用いたうつ病評価では、うつ病症状が悪化した被験者の割合は、ミリキズマブ群に比べプラセボ群の方が高かった。治験薬投与後に認められたうつ病関連事象の発現割合は 1%以下と低く、投与群間で差は見られなかった。AMBG 試験では、過去に複数回の自殺未遂の経験を有する被験者 1 例に治験薬投与後に自殺未遂が報告されたが、全体的には UC 患者を対象とした試験でのうつ病、自殺又は自傷行為の発現割合は低く、UC 患者におけるうつ病、自殺又は自傷行為の背景発現率と差は見られなかった。

2.7.4.2.1.7.4 過敏症反応

2.7.4.2.1.7.4.1 UC 患者での過敏症反応の背景発現率

UC 患者での他の IL-23 阻害剤に対する過敏症反応の発現率の報告はない。

最近承認された中等症から高度の UC 治療に使用する生物学的製剤の臨床試験で報告されている過敏症反応の発現割合は以下のとおりであった。

Author (Year)	Study design	Sample size	Results	IR/100 PY
Remicade				
Rutgeerts et al. (2005)	RCT	RCT1 5 mg: 121 10 mg: 122 RCT2 5 mg: 121 10 mg: 120	RCT1 5 mg: 1.7% 10 mg: 0% RCT2 5 mg: 0% 10 mg: 0.8%	
Schreiber et al. (2021)	RCT	SC: 66 IV: 65	SC: 3.0% IV: 0%	
Humira				
Sandborn et al. (2012)[b]	RCT	257	1.6%	2.7
Reinisch et al. (2013)	RCT	557	0.9%	1.4

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; PY = patient years; RCT = randomized controlled trial; SC = subcutaneous.

最近承認された中等症から高度の UC 治療に使用する生物学的製剤の臨床試験で報告されている注入に伴う反応の発現割合は以下のとおりであった。

Author (Year)	Study design	Sample size	Results	IR/100 PY
Entyvio				
Feagan et al. (2013)	RCT	Induction: 746 Maintenance: 620	Induction: 0.4% Maintenance: 8%	
Motoya et al. (2019)	RCT	Induction: 164 Maintenance: 41	Induction: 3.0% Maintenance: 0	
Loftus et al. (2020)	Open label CT-LTE (more than 8 years)	894	4.0%	
Remicade				
Reinisch et al. (2012)	CT-LTE	230		7.25
Rutgeerts et al. (2005)	RCT	RCT1 5 mg: 121 10 mg: 122 Total: 243 RCT2 5 mg: 121 10 mg: 120 Total: 241	RCT1 5 mg: 9.9% 10 mg: 12.3% Total: 11.1% RCT2 5 mg: 11.6% 10 mg: 11.7% Total: 11.6%	
Simponi Airia				
Rutgeerts et al. (2015)	RCT	213	2.3%	

Abbreviations: CT = clinical trial; IR = incidence rate; LTE = long-term extension; PY = patient years; RCT = randomized clinical trial.

2.7.4.2.1.7.4.2 治験薬の投与日に発現した過敏症反応

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に治験薬の投与日に発現した過敏症反応が見られた被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-33）。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：1.0%（10 例）

両投与群ともに最も多く見られた治験薬の投与日に発現した過敏症反応は、輸注関連過敏反応であった。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：0.4%（4 例）

アナフィラキシーが見られた被験者はいなかった。治験薬の投与日に発現した過敏症反応で重篤な例はなかった（Table APP.2.7.4.7.35）。

治験薬の投与日に発現した過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0%（0 例）
- ミリキズマブ群：0.3%（3 例）

ミリキズマブ群で見られた、治験薬の投与日に発現した治験薬の投与中止に至った過敏症反応は、輸注関連過敏反応であった（3 例、0.3%、Table APP.2.7.4.7.38）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に治験薬の投与日に発現した過敏症反応が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：1.0%（2 例）
- ミリキズマブ群：1.8%（7 例）

プラセボ群で見られた治験薬の投与日に発現した過敏症反応は、アナフィラキシー反応（1 例、0.5%）及びアレルギー性皮膚炎（1 例、0.5%）であった。このうちアナフィラキシー反応は重篤と判定された（Table APP.2.7.4.7.36）。

当該被験者は 6[redacted] 歳のプラセボ群の白人男性で、治験薬の皮下注射を受けた直後に脱力感、めまい、低血圧、及び発汗が認められた。これらの事象は軽度のアナフィラキシーとして報告された。収縮期血圧 100 mmHg、拡張期血圧 59 mmHg、脈拍数 92 bpm、血糖値 4.1 mmol/L（基準範囲 3.3-5.5 mmol/L）であり、デキサメタゾン 8 mg の IV 投与によってアナフィラキシーは消失した。

ミリキズマブ群で最も多く見られた治験薬の投与日に発現した過敏症反応は、過敏症（3 例、0.8%）であった。治験薬の投与日に発現した過敏症反応で重篤な例はなかった（Table APP.2.7.5.7.36）。

治験薬の投与日に発現した過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-33）。

- プラセボ群：0.5%（1 例）
- ミリキズマブ群：0%（0 例）

プラセボ群で見られた治験薬の投与中止に至った治験薬の投与日に発現した過敏症反応は、アナフィラキシー反応であった（1 例、0.5%、Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen 、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの治験薬の投与日に発現した過敏症反応の発現率は、UC Induction 及び UC Maintenance

Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（表 2.7.4.2-33、Table APP.2.7.4.7.84）。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、治験薬の投与日に発現した重篤な過敏症反応はなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、アナフィラキシー反応が 2 例報告された（Table APP.2.7.4.7.84）。これらはいずれも CD 患者を対象とした第 2 相試験で見られた事象であり、寛解維持期間中に凍結乾燥製剤を投与されたプラセボ SC/ミリキズマブ 1000 mg IV 群で発現した（Table APP.2.7.4.7.85）。いずれの事象も重篤な有害事象とされた（Table APP.2.7.4.7.86）。いずれの被験者も治験薬の投与を中止した（Table APP.2.7.4.7.87）。

この事象の発現後、他の被験者では静注速度を低下する軽減処置がとられた。その後アナフィラキシー反応は発生せず、UC 患者を対象とした第 3 相試験では常温保存製剤が使用された。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで治験薬の投与日に発現した過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

表 2.7.4.2-33 All UC Mirikizumab 併合解析セットで 3 例以上に認められた治験薬の投与日に発現した過敏症反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**	**Maintenance (Weeks 12-52)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		miri 300 mg IV Q4W N=958 PYE= 221.8	**miri 200 mg SC Q4W N=389 PYE= 286**	**miri N=389 PYE=391.8**	**miri N=1442 PYE=2250.9**
Participants with at least 1 TE immediate hypersensitivity event		10 (1.0) [4.5]	7 (1.8) [2.5]	9 (2.3) [2.3]	32 (2.2) [1.4]
注入に伴う反応	Infusion related reaction [a]	3 (0.3) [1.4]	-	1 (0.3) [0.3]	6 (0.4) [0.3]
過敏症	Hypersensitivity	0 (0) [0]	3 (0.8) [1.1]	3 (0.8) [0.8]	4 (0.3) [0.2]
輸注関連過敏反応	Infusion related hypersensitivity reaction [a]	4 (0.4) [1.8]	-	0 (0) [0]	4 (0.3) [0.2]
発疹	Rash	0 (0) [0]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.2) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PT = preferred term; PYE = patient-years exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

[a] Participants in the UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set only received SC administration of mirikizumab. Therefore, this dataset was not evaluated for infusion-related PTs.

その他の試験での過敏症反応

CD 患者を対象とした第 2 相試験（AMAG 試験）の寛解導入期間では、2 例の被験者（ミリキズマブ 200 mg IV 群及び 600 mg IV 群、各 1 例）で凍結乾燥製剤のミリキズマブ投与日に発現し

た輸注関連過敏反応が見られた。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、重篤と判定された事象はなかった。ミリキズマブ 200 mg IV 群の 1 例は、輸注関連過敏反応により治験薬の投与を中止した。

AMAG 試験の寛解維持期間では、3 例の被験者（ミリキズマブ 1000 mg IV 群 1 例及びプラセボ／ミリキズマブ 1000 mg IV 群 2 例）で凍結乾燥製剤のミリキズマブ投与日に発現した輸注関連過敏反応が見られた。このうち 1 例（ミリキズマブ 1000 mg IV 群）の輸注関連過敏反応は軽度であった。また、プラセボ／ミリキズマブ 1000 mg IV 群の 1 例の輸注関連過敏反応は重篤と判定され、さらに、プラセボ／ミリキズマブ 1000 mg IV 群の 2 例はともに高度の輸注関連過敏反応のため治験薬の投与を中止した。

2.7.4.2.1.7.4.3 治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応が見られた被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-34）。治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応で重篤な例はなかった（Table APP.2.7.4.7.35）。

- プラセボ群：2.2%（7 例）
- ミリキズマブ群：2.5%（24 例）

両投与群ともに最も多く見られた治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応は、発疹でありその発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.6%（2 例）
- ミリキズマブ群：0.5%（5 例）

治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP2.7.4.7.38 ）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応が見られた被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-34）。治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応で重篤な例はなかった（Table APP.2.7.4.7.36）。

- プラセボ群：2.6%（5 例）
- ミリキズマブ群：6.9%（27 例）

ミリキズマブ群で最も多く見られた治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応は、発疹（13 例、3.3%）であった（表 2.7.4.2-34）。発疹の発現割合は寛解導入期間に比べ寛解維持期間で高かった。プラセボ群では発疹は見られなかった。発疹はいずれの事象も軽度であり、発疹により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症（SMQ 狭域語）により治験薬の投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0%（0 例）
- ミリキズマブ群：0.3%（1 例）

ミリキズマブ群で治験薬の投与中止に至った治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応は、注射部位過敏反応であった（1 例、0.3%、表 2.7.4.2-34、Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現率は、UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（表 2.7.4.2-34、Table APP.2.7.4.7.95）。

UC Treatment Regimen 併合解析セットに比べ、All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、湿疹とアレルギー性鼻炎の発現率が高かった。湿疹及びアレルギー性鼻炎はいずれの事象も重篤ではなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。大多数の被験者の症状は軽度であった（Table APP.2.7.4.7.29）。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。（Table APP.2.7.4.7.40）。

UC Treatment Regimen 併合解析セットでは治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応で重篤な例はなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、2 例で重篤な過敏症反応として発疹と免疫性血小板減少症（各 1 例）が見られた。All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、それ以外に重篤な治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応は見られなかった。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者は少なく、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

表 2.7.4.2-34 All UC Mirikizumab 併合解析セットで 3 例以上に認められた治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event		**Induction (Weeks 0-12)**	**Maintenance (Weeks 12-52)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	**miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286**	**miri N = 389 PYE = 391.8**	**miri N = 1442 PYE = 2250.9**
Participants with at least 1 TE non-immediate hypersensitivity event, n (%) [IR]		24 (2.5) [11.0]	27 (6.9) [9.8]	34 (8.7) [9.1]	102 (7.1) [4.8]
発疹	Rash	5 (0.5) [2.3]	13 (3.3) [4.6]	13 (3.3) [3.4]	32 (2.2) [1.4]
湿疹	Eczema	1 (0.1) [0.5]	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.5]	15 (1.0) [0.7]
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	2 (0.2) [0.9]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	7 (0.5) [0.3]
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	7 (0.5) [0.3]
皮膚炎	Dermatitis	1 (0.1) [0.5]	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.5]	6 (0.4) [0.3]
接触皮膚炎	Dermatitis contact	1 (0.1) [0.5]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.5]	6 (0.4) [0.3]
蕁麻疹	Urticaria	4 (0.4) [1.8]	1 (0.3) [0.3]	3 (0.8) [0.8]	6 (0.4) [0.3]
そう痒性皮疹	Rash pruritic	3 (0.3) [1.4]	1 (0.3) [0.4]	3 (0.8) [0.8]	5 (0.3) [0.2]
過敏症	Hypersensitivity	0 (0) [0]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.5]	4 (0.3) [0.2]
斑状丘疹状発疹	Rash maculo-papular	1 (0.1) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	4 (0.3) [0.2]
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.4.4 抗薬物抗体の有無別の過敏症反応

SMQ 狭域語及び広域語を用いて検索した結果、UC Treatment Regimen 併合解析セットでの過敏症反応の発現割合は、TE-ADA が陰性であった被験者（15.2%）と TE-ADA が陽性であった被験者（15.9%）で同様であった。狭域語のみを用いた場合、過敏症反応の発現割合は、TE-ADA が陰性であった被験者（11.0%）の方が、TE-ADA が陽性であった被験者（5.7%）より高かった（Table APP.2.7.4.7.98）。免疫原性が安全性に及ぼす影響に関する詳細な検討結果は第 2.7.2.4.6.3.5 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.7.4.5 過敏症反応に関する結論

ミリキズマブなどのモノクローナル抗体で発現する過敏症反応は、薬剤との関連性について生物学的には妥当と考えられる。UC Induction プラセボ対照解析セット及び CD を対象としたプラセボ対照試験では、ミリキズマブ群に輸注関連過敏反応が見られた。また、UC Induction プラセボ対照解析セット及び併合解析セットを評価した結果、ミリキズマブ投与と治験薬の投与日に発現した輸注関連過敏反応との間に臨床的に意味のある関連性が示唆された。申請者は、治験薬の投与日に発現した輸注関連過敏反応をミリキズマブの副作用として添付文書に記載して注意を喚起することとした。

また、プラセボ対照解析セット及び併合解析セットを評価した結果、治験薬投与後翌日以降に発現した過敏症反応の発現状況よりミリキズマブ投与と発疹との間に臨床的に意味のある関連性が示唆された。そこで申請者は、発疹（発疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状発疹、丘疹性皮疹を含むクラスターとして）をミリキズマブの副作用として添付文書に記載して注意を喚起することとした。

TE-ADA の有無と過敏症反応発現との間に関連性は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.5 感染症及び日和見感染

2.7.4.2.1.7.5.1 UC 患者での感染症及び日和見感染の背景発現率

重篤な感染症の発現率

UC 患者での重篤な感染症発生リスクに関する疫学データは限られている。18 歳以上の UC 患者 27,045 人を対象としたスウェーデンの全国医療レジストリを使用した前向きコホート研究では、UC 患者での重篤な感染症の発現率は 100 人年あたり 2.38 であり（Ludvigsson et al. 2021）、UC と重篤な感染症の発生リスクとの間に有意な関連性が示されたパラメータは以下のとおりであった。

Author (Year)	Parameter	HR (95% CI)
Ludvigsson et al. (2021)a	Extensive UC	3.03 (2.86-3.20)
Ludvigsson et al. (2021)a	Bowel Surgery during Follow-Up	4.45 (4.03-4.91)
Ludvigsson et al. (2021)a	18-40 years old	3.38 (3.18-3.59)
Ludvigsson et al. (2021)a	40-60 years old	2.26 (2.11-2.41)
Ludvigsson et al. (2021)a	Over 60 years old	1.87 (1.78-1.95)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; UC = ulcerative colitis

UC 患者での重篤な感染症の発生リスクは、病変が広範囲の患者及び調査期間中に腸の手術を受けた患者で特に高かった。また、発生リスクは加齢とともに減少した。

UC 患者における発現部位ごとの発生リスクは以下のとおりであった。

Author (Year)	Type of Infection	HR (95% CI)
Ludvigsson et al. (2021)a	Serious Infections	2.24 (2.17–2.31)
Ludvigsson et al. (2021)a	Gastrointestinal infections	5.18 (4.88-5.50)

Author (Year)	Type of Infection	HR (95% CI)
Ludvigsson et al. (2021)a	Respiratory Infections	1.79 (1.71-1.89)
Ludvigsson et al. (2021)a	Skin Infections	2.06 (1.90-2.24)
Ludvigsson et al. (2021)a	Urinary Tract Infections	1.67 (1.57-1.78)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

感染症の発現部位に関しては、重篤な感染症の発生リスクは胃腸感染症が最も高く、呼吸器感染症、皮膚感染症、及び尿路感染症の発生リスクも有意に高いことが示された。

日和見感染の発現率

UC は様々な日和見感染の発生リスクと関連付けられているが、地域によって日和見感染を引き起こす病原体の分布が異なり、UC の治療法によっても発生リスクは異なっている。18 歳以上の UC 患者 27,045 人を対象としたスウェーデンの全国医療レジストリを使用した前向きコホート研究では、UC 患者での日和見感染の全体的な発現率は患者 100 人年あたり 0.052 と推定されており、年齢、性別、郡、及び出生年が一致する一般集団と比較したとき UC と日和見感染発生リスクとの間に関連性があることが示されている（HR = 2.75、95% CI = 2.23～3.39）（Ludvigsson et al. 2021a）。

同様に、Sherrif et al.（2020）は、米国民対象の大規模な商用データベースのレトロスペクティブな分析によって、UC 患者の日和見感染の有病率は 19.2%であり、非 IBD 対照集団での有病率（7.0%）に比べ有意に高かったと報告している（PR = 2.74、95% CI = 2.71～2.77）。非 IBD 対照集団に対し UC 患者で PR が最も高い日和見感染は、クロストリジウム・ディフィシル感染症（PR = 17.2、95% CI = 16.8～17.7）及びサイトメガロウイルス感染症（PR = 14.6、95% CI = 13.2～16.1）であった。

Sherrif et al.（2020）の報告によると UC 患者で有病率が高い上位 3 位までの日和見感染は以下のとおりであった。

1. カンジダ（5.70%）
2. クロストリジウム・ディフィシル（3.91%）
3. ヒトパピローマウイルス（4.09%）

細菌感染症の上位 3 位までは以下のとおりであった。

1. クロストリジウム・ディフィシル（3.91%）
2. 肺炎球菌（0.30%）
3. レジオネラ（0.03%）

ウイルス感染症の上位 3 位までは以下のとおりであった。

1. ヒトパピローマウイルス（4.09%）
2. インフルエンザ（2.34%）
3. 単純ヘルペス（1.91%）

真菌感染症の上位 3 位までは以下のとおりであった。

1. カンジダ症（5.70%）
2. ヒストプラズマ（0.09%）

3. アスペルギルス（0.09%）

帯状疱疹の発現率

UC は帯状疱疹の発生リスクの増加にも関連している。UC 患者での帯状疱疹の発現率は国によって異なり、国別の発現率は米国の 100 人年あたり 0.67 から韓国の 1.93 の範囲であった。米国の健康保険請求データベースを使用したレトロスペクティブなコホート研究では、UC 患者での帯状疱疹の発現率は加齢とともに増加し、非 IBD 対照集団での発現率よりも高かった。UC は合併症と医療利用状況によって調整した後の帯状疱疹発生リスクの上昇と関連することが示された（HR = 1.34、95% CI = 1.25～1.44）（Long et al. 2013）。同様に、米国退役軍人省の医療制度のデータを使用したレトロスペクティブなコホート研究では、非 IBD 患者と比較して 5-ASA のみで治療された UC 患者での帯状疱疹発生リスクの有意な増加が認められた（HR = 1.81、95% CI = 1.56～2.11）（Khan et al. 2018）。

UC 患者での帯状疱疹発現率と相対的リスクは以下のとおり報告されている。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR UC	IR controls	Effect measure (95% CI)
Gupta et al. (2006)	Retrospective cohort-UK General Practice Research Database	UC: 11 930 Controls: 79 563			IRR = 1.2 (1.1-1.4)
Long et al. (2013)	Retrospective cohort-US Health Insurance Claims	UC: 56 403 Controls: 434 416	0.67	0.45	HR = 1.34 (1.25-1.44)
Khan et al. (2018)	Retrospective cohort-US VA Health Care System Database	UC: 8369 Controls: 35 510			HR = 1.81 (1.56–2.11)
Chang et al. (2018)	Retrospective cohort-Korean national health insurance claims database	UC: 26 263	1.93	N/A	SIR = 1.36 (1.30-1.43)
Côté-Daigneault et al. (2019)	Secondary database- Québec provincial administrative health care databases, Canada	UC: 14 513	0.72	N/A	
Soh et al. (2019)	Secondary database cohort-Korea National Health Insurance database	UC: 19 583 Controls: 97 915	1.50	1.07	HR = 1.40 (1.32-1.48)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio; N/A = not applicable; SIR = standardized incidence ratio; UC = ulcerative colitis.

結核の発現率

UC は結核の発生リスク増加に関連することが報告されている。UC 患者 26,650 人を対象としたレトロスペクティブなコホート研究では、UC 患者での結核発現率は 100 人年あたり 0.17 と推定され、発生リスクは有意に増加した（SIR = 1.95、95% CI = 1.66～2.27）（Hong et al. 2017）。同様に、米国民対象の大規模な商用データベースのレトロスペクティブな分析によって、UC 患者の結核の有病率は 100 人あたり 0.12 であり、非 IBD 対照集団での有病率に比べ有意に高かったと報告している（PR = 4.22、95% CI = 3.61～4.93）（Sherrif et al. 2020）。

2.7.4.2.1.7.5.2 治験薬投与後に認められた感染症又は日和見感染

すべての感染症

UC Induction プラセボ対照解析セット

MedDRA SMQ の感染症（狭域語）に含まれる治験薬投与後の感染症の発現割合（Table APP.2.7.4.7.99）は以下のとおりであった。

- プラセボ群：14.0%（45 例）
- ミリキズマブ群：15.1%（145 例）

いずれの投与群でも最も多く見られた感染症は上咽頭炎であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：3.1%（10 例）
- ミリキズマブ群：4.1%（39 例）

治験薬投与後の感染症の発現割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同様であった。

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット

MedDRA SMQ の感染症（狭域語）に含まれる治験薬投与後の感染症の発現割合（Table APP.2.7.4.7.100）は以下のとおりであった。

- プラセボ群：22.9%（44 例）
- ミリキズマブ群：23.9%（93 例）

いずれの投与群でも最も多く見られた感染症は上咽頭炎であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：5.7%（11 例）
- ミリキズマブ群：7.2%（28 例）

All UC Mirikizumab 併合解析セット

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの 12 週間隔で評価した治験薬投与後に認められた感染症の集計を、表 2.7.4.2-35 に示す。All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、156 週時点に感染症の発現割合の一時的な増加が見られた。156 週時点で感染症を報告した被験者は全員、AMAC 試験完了後 AMAP 試験に移行した被験者であった。多くの感染症は軽度であり、感染症の種類や回復までの期間に特定のパターンは見られなかった。すべての被験者が感染症から回復し、治験薬投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

表 2.7.4.2-35　12 週間隔で評価した感染症（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

	UC Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1442)	
Time Intervals *a	Nx	n (%)
Weeks > 0 to <= 12	1442	202 (14.0)
Weeks > 12 to <= 24	1372	146 (10.6)
Weeks > 24 to <= 36	1201	116 (9.7)
Weeks > 36 to <= 48	1007	75 (7.4)
Weeks > 48 to <= 60	940	73 (7.8)
Weeks > 60 to <= 72	813	69 (8.5)
Weeks > 72 to <= 84	697	54 (7.7)
Weeks > 84 to <= 96	617	43 (7.0)
Weeks > 96 to <= 108	511	33 (6.5)
Weeks > 108 to <= 120	420	33 (7.9)
Weeks > 120 to <= 132	314	16 (5.1)
Weeks > 132 to <= 144	224	10 (4.5)
Weeks > 144 to <= 156	152	6 (3.9)

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; Nx = number of patients at risk in the specified category; n = number of patients with >=1 event with onset in the specified category; UC = Ulcerative Colitis.

Note: Percentage is calculated as 100*n/Nx.
*a Time intervals are based on time on miri only.

Time Intervals *a	UC Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=1442) Nx	n (%)
Weeks > 156 to <= 168	124	14 (11.3)
Weeks > 168 to <= 180	118	10 (8.5)
Weeks > 180 to <= 192	117	10 (8.5)
Weeks > 192 to <= 204	116	9 (7.8)
Weeks > 204 to <= 216	108	4 (3.7)
Weeks > 216 to <= 228	91	3 (3.3)
Weeks > 228 to <= 240	71	4 (5.6)
Weeks > 240 to <= 252	55	0
Weeks > 252 to <= 264	38	2 (5.3)
Weeks > 264 to <= 276	21	0
Weeks > 276 to <= 288	11	0
Weeks > 288 to <= 300	2	0

Abbreviations: miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis set; Nx = number of patients at risk in the specified category; n = number of patients with >=1 event with onset in the specified category; UC = Ulcerative Colitis.

Note: Percentage is calculated as 100*n/Nx.
*a Time intervals are based on time on miri only.

日和見感染

UC Induction プラセボ対照解析セット

MedDRA SMQ の日和見感染（狭域語）に含まれる治験薬投与後の感染症の発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
  - 帯状疱疹 1 例
- ミリキズマブ群：0.5%（5 例）
  - 食道カンジダ症 1 例、サイトメガロウイルス性大腸炎 2 例、帯状疱疹 1 例、及び腸結核 1 例

ミリキズマブ群で見られたサイトメガロウイルス性大腸炎 1 例（0.1%）は重篤な有害事象と報告された。

日和見感染が見られた被験者の大多数はミリキズマブ群であったが、全体としていずれの投与群でも治験薬投与後に認められた日和見感染の発現率は低かった。

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット

MedDRA SMQ の日和見感染（狭域語）に含まれる治験薬投与後の日和見感染の発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0
- ミリキズマブ群：1.3%（5 例）

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群で見られた 5 例の日和見感染は以下のとおりであった。

- 口腔カンジダ症
  - ミリキズマブ群：0.3%（1 例）
- 帯状疱疹
  - ミリキズマブ群：1.0%（4 例）

治験薬投与後に認められた日和見感染の発現割合は低かった。ミリキズマブ群の 1 例で見られた帯状疱疹は高度な有害事象として報告されたが（Table APP.2.7.4.7.28）、他の日和見感染は軽度又は中等度であった。日和見感染により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Miri Exposures 併合解析セットでの治験薬投与後に認められた日和見感染に、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった。

表 2.7.4.2-36 日和見感染の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		Induction (Weeks 0-12)	Maintenance (Weeks 12-52)	UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab
		miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1442 PYE = 2250.9
Participants with at least 1 TE opportunistic infection (narrow)		5 (0.5) [2.3]	5 (1.3) [1.8]	6 (1.5) [1.5]	25 (1.7) [1.1]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.1) [0.5]	4 (1.0) [1.4]	5 (1.3) [1.3]	13 (0.9) [0.6]
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	4 (0.3) [0.2]
サイトメガロウイルス性大腸炎	Cytomegalovirus colitis	2 (0.2) [0.9]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]
消化器カンジダ症	Gastrointestinal candidiasis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
サイトメガロウイルス性小腸炎	Cytomegalovirus enteritis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
サイトメガロウイルス性食道炎	Cytomegalovirus oesophagitis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
腸結核	Intestinal tuberculosis	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.5.3 重篤な感染症

UC Induction プラセボ対照解析セット（7 例、0.7%）及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット（3 例、0.8%）での重篤な感染症の発現割合は同様で低く、ミリキズマブ群とプラセボ群との間にも臨床的に問題となる差はなかった（Table APP.2.7.4.7.104 及び Table APP.2.7.4.7.105 ）。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの重篤な感染症の発現率は、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった。

重篤な感染症による死亡

非盲検下での UC、乾癬、及び CD の各疾患を対象とした試験で、重篤な感染症により死亡した被験者の大部分は、COVID-19 又はその後遺症が原因であった。UC を対象とした臨床開発プログラムで認められた死亡に関する詳細は第 2.7.4.2.1.3 項参照。

表 2.7.4.2-37　重篤な感染症の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		placebo IV Q4W N = 321 PYE = 72.1	**miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8**	**placebo SC Q4W N = 192 PYE = 119.3**	**miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286**	**miri N = 389 PYE = 391.8**	**miri N = 1442 PYE = 2250.9**
Participants with at least 1 TE serious infection		2 (0.6) [2.8]	7 (0.7) [3.2]	3 (1.6) [2.5]	3 (0.8) [1.1]	5 (1.3) [1.3]	33 (2.3) [1.5]
肺炎	Pneumonia	0 (0) [0]	2 (0.2) [0.9]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	5 (0.3) [0.2]
虫垂炎	Appendicitis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4 (0.3) [0.2]
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	3 (0.2) [0.1]
COVID-19 肺炎	COVID-19 pneumonia	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.1]
クレブシエラ感染	Klebsiella infection	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]
敗血症	Sepsis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]
扁桃炎	Tonsillitis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]
COVID-19	COVID-19	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.5) [0.8]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
憩室炎	Diverticulitis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.04]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
術後創感染	Postoperative wound infection	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
バチルス感染	Bacillus infection	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]

Event, n (%) [IR]		Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)		UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab
		placebo IV Q4W N = 321 PYE = 72.1	miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	placebo SC Q4W N = 192 PYE = 119.3	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1442 PYE = 2250.9
カンピロバクター胃腸炎	Campylobacter gastroenteritis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
サイトメガロウイルス性大腸炎	Cytomegalovirus colitis	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
大腸菌感染	Escherichia infection	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
インフルエンザ	Influenza	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
腸敗血症	Intestinal sepsis	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
大腸感染	Large intestine infection	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1(0.5) [0.8]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
毛巣嚢胞	Pilonidal cyst	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
梅毒	Syphilis	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.04]
ウイルス感染	Viral infection	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.04]

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.5.4 治験薬の投与中止に至った感染症

すべての感染症

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に認められた感染症により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：0.1%（1 例）

プラセボ群の 1 例は副鼻腔炎により治験薬の投与を中止し、ミリキズマブ群 1 例は腸敗血症により治験薬の投与を中止した（Table APP.2.7.4.7.38）。いずれの投与群でも感染症により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった。

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット

プラセボ群の 1 例（0.5%）が COVID-19 により治験薬の投与を中止した（Table APP.2.7.4.7.39）。

ミリキズマブ群では感染症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、治療期間に応じて感染症により治験薬の投与を中止した被験者が多くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

2.7.4.2.1.7.5.5 感染症に関する結論

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、治験薬投与後に発現した感染症の発現割合は低く、多く見られた感染症は、上咽頭炎であった。上気道感染クラスターについてはミリキズマブ群で発現割合は高かったが、プラセボ群との発現割合の差はわずかであった（第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、治験薬投与後に発現した日和見感染の大半はミリキズマブ群で見られたが、発現割合はミリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも低かった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、治験薬投与後に発現した日和見感染の発現割合はミリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも低かった。大半の日和見感染は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、治験薬投与後に発現した重篤な感染症の発現割合は低く、ミリキズマブ群とプラセボ群との間に差は見られなかった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで最も多く見られた感染症は、上咽頭炎であった。大半の感染症は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで見られた日和見感染の発現率は、100 人年あたり 1.1 と低く、文献で報告されている発生率より低かった。最も多く見られた日和見感染は帯状疱疹であり、その大多数は軽度又は中等度の事象であった。

All UC Mirikizumab 併合解析セットでの重篤な感染症の発現率は 100 人年あたり 1.5 と低く、文献で報告されている発現率の範囲内であった。多く見られた重篤な感染症は肺炎、虫垂炎、及び胃腸炎であった。ほとんどの被験者は重篤な感染症から回復した。

2.7.4.2.1.7.6 注入部位反応及び注射部位反応

2.7.4.2.1.7.6.1 UC 患者での注入部位反応又は注射部位反応の背景発現率

UC 患者での他の IL-23 阻害剤による注入部位反応又は注射部位反応の発現率は報告されていない。

現在中等度から重度の UC を対象として承認されている生物学的製剤の臨床開発プログラムで報告されている、注入部位反応及び注射部位反応の発現割合は以下のとおり。

Author (Year)	Study design	Sample size	Results	IR/100 PY
Entyvio				
Sandborn et al. (2020)	RCT	SC: 106 IV: 54	SC: 10.4% IV: 1.9%	
Humira				
Sandborn et al. (2012)	RCT	257	12.1%	39.7
Reinisch et al. (2011)	RCT	80/40 mg: 130 160/80 mg: 223	80/40 mg: 5.4% 160/80 mg: 5.8%	
Reinisch et al. (2013)	RCT	557	ISP: 1.4%	ISP: 1.9
Colombel et al. (2014)	RCT LTE	RCT: 480 LTE: 1010	RCT: 17.5% LTE: 24.4%	RCT: 46.9 LTE: 10.5
Sandborn et al. (2013)	RCT	Induction: 247 Maintenance: 123	Induction ISP: 3.2% Maintenance ISP: 6.4%	Maintenance ISP: 6.4
Simponi Aria				
Sandborn et al. (2014)a	RCT	384	4.7%	
Sandborn et al. (2014)b	RCT	734	3.4%	

Abbreviations: ISP = injection site pain; IV = intravenous; LTE=long term extension; PY = patient years; RCT = randomized controlled trial; SC = subcutaneous.

2.7.4.2.1.7.6.2 注入部位反応

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セットの被験者は、ミリキズマブの皮下投与のみを受けており、この解析対象集団は注入部位反応の評価対象に含まれていない。本項では注入部位反応（HLT）を評価した。評価定義の詳細は表 2.7.4.7-1 を参照。

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に注入部位反応が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：0.4%（4 例）

プラセボ群で見られた注入部位反応は、注入部位異常感覚であった。

ミリキズマブ群で見られた注入部位反応は、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位異常感覚、及び注入部位そう痒感であった。

重篤な注入部位反応は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.35）。注入部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.38）。表 2.7.4.2-38 に治験薬投与後に認められた注入部位反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を示した。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの治験薬投与後に認められた注入部位反応の発現割合は、1%未満であった。発現率の解析対象集団間の差は小さく、臨床的な意味はないと判断された（表 2.7.4.2-38、Table APP.2.7.4.7.107）。

重篤な注入部位反応は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。UC 患者では注入部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、注入部位反応により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く、治療期間に応じて治験薬の投与を中止した被験者が多くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

表 2.7.4.2-38 注入部位反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		miri 300 mg IV Q4W N=958 PYE = 221.8	**miri N=389 PYE=100.4**	**miri N=1364 PYE = 452.8**
Infusion site reactions		4 (0.4) [1.8]	1 (0.3) [1.0]	8 (0.6) [1.8]
注入部位紅斑	Infusion site erythema	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.4]
注入部位疼痛	Infusion site pain	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.2]
注入部位異常感覚	Infusion site paraesthesia	1 (0.1) [0.5]	1 (0.3) [1.0]	1 (0.1) [0.2]
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.2]
注入部位反応	Infusion site reaction	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.2]
注入部位腫脹	Infusion site swelling	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.2]
注入部位熱感	Infusion site warmth	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.2]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.6.3 注射部位反応

UC Induction プラセボ対照解析セットの被験者は、ミリキズマブの IV 投与だけを受けており、この解析対象集団は注射部位反応の評価対象に含まれていない。本項では注射部位反応（HLT）を評価した。評価定義の詳細は表 2.7.4.7-1 を参照。

2.7.4.2.1.7.6.3.1 治験薬投与後に認められた注射部位反応

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に注射部位反応（HLT）が見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：4.2%（8 例）
- ミリキズマブ群：8.7%（34 例）

プラセボ群で最も多く見られた注射部位反応は、注射部位疼痛であった（6 例、3.1%）。

ミリキズマブ群で多く見られた注射部位反応は以下のとおりであった。

- 注射部位疼痛（17 例、4.4%）
- 注射部位反応（10 例、2.6%）
- 注射部位紅斑（8 例、2.1%）

ミリキズマブ群で見られた注射部位反応の大半は軽度又は中等度であった（Table APP.2.7.4.7.28）。

表 2.7.4.2-39 に治験薬投与後に認められた注射部位反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を示した。

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen、All UC Mirikizumab、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの注射部位反応の発現率は UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった。表 2.7.4.2-39 に UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでの注射部位反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を示し、Table APP.2.7.4.7.109 に All Mirikizumab Expsoures 併合解析セットでの発現割合及び曝露期間で調整した発現率を示した。

表 2.7.4.2-39 注射部位反応の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Event, n (%) [IR]		**Maintenance (Weeks 12-52)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**
		miri 200 mg SC Q4W N=389 PYE=286	**miri N=389 PYE=292.5**	**miri N=1442 PYE=1793.5**
Participants with at least 1 injection site reaction (HLT)		34 (8.7) [12.8]	34 (8.7) [12.3]	92 (8.6) [5.6]
注射部位疼痛	Injection site pain	17 (4.4) [6.2]	17 (4.4) [6.0]	44 (4.1) [2.5]
注射部位反応	Injection site reaction	10 (2.6) [3.6]	10 (2.6) [3.5]	26 (2.4) [1.5]
注射部位紅斑	Injection site erythema	8 (2.1) [2.8]	9 (2.3) [3.1]	25 (2.3) [1.4]
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.7]	5 (0.5) [0.3]
注射部位発疹	Injection site rash	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	4 (0.4) [0.2]
注射部位内出血	Injection site bruising	2 (0.5) [0.7]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.2) [0.1]
注射部位皮膚炎	Injection site dermatitis	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
注射部位血腫	Injection site haematoma	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.2) [0.1]
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.2) [0.1]
注射部位硬結	Injection site induration	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.2) [0.1]
注射部位腫脹	Injection site swelling	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.2) [0.1]
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.7]	2 (0.2) [0.1]
注射部位変色	Injection site discolouration	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.1]
注射部位出血	Injection site haemorrhage	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.1]
注射部位浮腫	Injection site oedema	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
注射部位熱感	Injection site warmth	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: HLT = high-level term; IR = incidence rate; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years of exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.6.3.2 重篤な注射部位反応

重篤な注射部位反応は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.36 及び Table APP 2.7.4.7.37）。

2.7.4.2.1.7.6.3.3 治験薬の投与中止に至った注射部位反応

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

プラセボ群では、治験薬投与後に認められた注射部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.39）。

ミリキズマブ群では、1 例（0.3%）の被験者が注射部位過敏反応により治験薬の投与を中止した（Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen 及び All UC Mirikizumab 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セットでは、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで見られたミリキズマブ群の注射部位過敏反応以外に注射部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの 1 例に加え、1 例が注射部位過敏反応により治験薬の投与を中止した（計 2 例、0.1%）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、All UC Mirikizumab 併合解析セットの 2 例に加え、1 例（0.0%）が注射部位疼痛、1 例（0.0%）が注射部位反応により治験薬の投与を中止した（Table APP.2.7.4.7.40）。

2.7.4.2.1.7.6.4 抗薬物抗体の有無別の注入部位反応及び注射部位反応

UC Treatment Regimen 併合解析セットでは、1 件以上の注入部位反応（HLT）が見られた被験者の割合は、TE-ADA が陽性の被験者（0%）と TE-ADA が陰性の被験者（0.3%）でほぼ同様であった（Table APP.2.7.4.7.111）。また、1 件以上の注射部位反応が見られた被験者の割合は、TE-ADA が陽性の被験者（10.2%）と ADA が陰性の被験者（8.3%）でほぼ同様であった（Table APP.2.7.4.7.112）。

免疫原性が安全性に及ぼす影響に関する詳細な検討結果は ISI Section 8.6（第 5.3.5.3.2 項）を参照のこと。

2.7.4.2.1.7.6.5 注入部位反応及び注射部位反応に関する結論

UC Induction プラセボ対照解析セットでは、注入部位反応（HLT）の発現割合は 1%未満と低かった。重篤な注入部位反応は見られず、注入部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

非対照併合解析セットでは、注入部位反応の発現割合は低く、治療期間に応じて発現割合が高くなる傾向は見られなかった。治験薬投与後に認められた注入部位反応の発現率の差は小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、ミリキズマブ群で注射部位反応（HLT）の発現割合が高かった。ミリキズマブと注射部位反応発現との関連性は生物学的に妥当と考えられることから、ミリキズマブの投与と注射部位反応は関連があると考えられた。申請者は、注射部位反応をミリキズマブの副作用として添付文書に記載して注意を喚起することとした。

非対照併合解析セットでの治験薬投与後に認められた注射部位反応の発現率は、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットと同様であり、治療期間に応じて発現率が高くなる傾向は見られなかった。

なお、治療期間中の TE-ADA の有無と注入部位反応及び注射部位反応発現との間には、関連性は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.7 脳心血管イベント

2.7.4.2.1.7.7.1 UC 患者での脳心血管イベント発現の背景発現率

UC は脳血管障害、心筋梗塞、MACE 等を含む様々な CCV のリスクと関連していることが、観察研究の結果として報告されている。UC と CCV の発生リスクの関連を検討した観察研究の方法と結果を示す。

脳血管障害の発現率

観察研究の結果、UC 患者での脳血管障害又は脳卒中の推定発現率は 100 人年あたり 0.22 から 0.45 の範囲であると報告されているが（Choi et al. 2019, Huang et al. 2014, Kristensen et al. 2014）、UC を有しない対照群との比較では様々な結果が示されている。

UC 患者での脳卒中発生リスクが有意に高いことが報告されており（Keller et al.2014, Kristensen et al. 2013）、UC 患者での出血性脳卒中と虚血性脳卒中の両方の発生リスクが有意に高いことも報告されている（Zöller et al. 2012）。しかし、UC と脳卒中の発生リスクとの間に有意な関連は見られなかったとの報告もある（Choi et al.2019, Kristensen et al.2014, Dregan et al.2014）。UC と脳卒中の発生リスクの関連を調べる観察研究のメタアナリシスでは、一貫して UC 患者での脳卒中発生リスクの総合推定値が有意に増加していることを示したが（HR = 1.18、95% CI = 1.06～1.31［Xiao et al. 2015］、RR = 1.32、95% CI = 1.17～1.50［Yuan et al. 2016］、RR = 1.09, 95%、CI = 1.04～1.15［Wang and Chen 2021］）、それぞれのメタアナリシスで使用した観察研究に異質性が見られた。

心筋梗塞の発現率

観察研究の結果、UC 患者での心筋梗塞の推定発現率は 100 人年あたり 0.2 から 0.73 の範囲であったが、UC を有しない対照群との比較では様々な結果が示されている。いくつかの研究（Aniwan et al. 2018, Kristensen et al. 2013, Close et al. 2015, Rungoe et al. 2013）では UC が心筋梗塞の発生リスクの有意な増加と関連していることが報告されたが、他の研究では有意な関連は見られなかった（Choi et al. 2019, Gill et al. 2012）。UC と心筋梗塞発生リスクとの関連を調べる観察研究のメタアナリシス（Sun et al. 2018）では、UC が心筋梗塞発生リスクの有意な増加と関連していることを報告されており（pooled RR = 1.13、95% CI = 1.02～1.26）、観察研究に異質性は見られなかった（I^2 = 0.0%）。

MACE の発現率

UC 患者 13,622 人と年齢及び性別が一致する対照群 199,978 人を対象としたデンマークの全国的なコホート研究では、UC 患者での MACE（心筋梗塞、脳卒中、及び心血管死を MACE と定義

した）の発現率は患者 100 人年あたり 1.10 であり、非 IBD 対照群に比べ MACE 発生リスクが有意に高いことが示された（RR = 1.17、95% CI = 1.09～1.26）（Kristensen et al. 2013）。

UC 及び CCV 発現率に関する観察的研究は以下のとおりであった。

Author (Year)	Study design	Sample size	IR UC /100PY	IR Controls /100PY	Effect measure (95% CI)
Stroke					
Choi et al. 2019	Secondary database-South Korea National Health Insurance Research Database	UC=26,769 Controls=80,307	0.223	0.212	HR = 1.05 (0.95-1.16)
Kristensen et al. (2014)	Secondary database- Danish Nationwide Registers	UC=17,831 Controls=236,275	0.348	0.244	IRR = 1.10 (0.99-1.22)
Dregan et al. (2014)	Secondary database-UK Clinical Practice Research Datalink	UC=12,203 Controls=373,851			HR = 1.14 (0.90-1.44)
Keller et al. (2014)	Secondary database-Taiwan National Health Insurance Research Database	UC=516 Controls=2579			HR = 2.05 (1.37-3.04)
Kristensen et al. (2013)	Secondary database-Danish Nationwide Registers	UC=13,622 Controls=199,978	0.388	0.272	RR = 1.10 (1.02-1.19)
Huang et al. (2014)	Secondary database-Taiwan National Health Insurance Research Database	UC: - Controls=73,568	0.445	0.374	Ischemic IRR = 1.01 (0.84-1.21)
Zoeller et al. (2012)	Secondary Database-Swedish National Registers	UC=23,610			Hemorrhagic SIR = 1.37 (1.13-1.66) Ischemic SIR = 1.21 (1.121.31)
MI					
Choi et al. 2019	Secondary database-South Korea National Health Insurance Research Database	UC=26,769 Controls=80,307	0.198	0.178	HR = 1.11 (0.99-1.24)
Aniwan et al. (2018)	Retrospective cohort-Olmstead county, Minnesota	UC=397 Controls=794	0.725	0.347	HR = 2.70 (1.69-4.35)
Kristensen et al. (2013)	Secondary database-Danish Nationwide Registers	UC=13,622 Controls=199,978	0.342	0.195	RR = 1.17 (1.03-1.33)
Gill et al. (2012)	Retrospective cohort	UC=6658 Controls=6658			HR = 0.98 (0.78-1.23)
Close et al. (2015)	Retrospective cohort-UK General Practice Research Database	UC=9,932 Controls=61,882			HR = 1.4 (1.1-1.6)
Rungoe et al. (2013)	Secondary database- Danish Nationwide Registers	UC=19,990 Controls=4,541,978			IRR = 1.14 (1.00-1.29)
MACE					
Kristensen et al. (2013)	Secondary database-Danish Nationwide Registers	UC=13,622 Controls=199,978	1.099	0.660	RR = 1.17 (1.09-1.26)

Abbreviations; CI = confidence interval, IR = incidence rate, IRR = incidence rate ratio, HR = hazard ratio, MACE = major adverse cardiovascular event; MI = myocardial infarction; RR = relative risk, SIR = standardized incidence ratio, PY = patient-years.

2.7.4.2.1.7.7.2 治験薬投与後に認められた脳心血管イベント

治験薬投与後に認められた脳心血管イベントを評価した。さらに心血管イベントとして MACE を評価した。

2.7.4.2.1.7.7.2.1 脳心血管イベント

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に認められた脳心血管イベントが見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.6%（2 例）

- ミリキズマブ群：0.1%（1 例）

これら脳心血管イベントは以下のように評価された。

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

脳心血管イベントの発現割合は投与群間で同様であった（表 2.7.4.2-40）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に認められた脳心血管イベントを発現した被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.5%（1 例）
- ミリキズマブ群：0%

この脳心血管イベントは以下のように評価された。

治験担当医師報告用語	確定した用語	投与群
虚血性脳卒中	脳血管イベント（脳卒中）	プラセボ群

脳心血管イベントの内訳とその発現割合は表 2.7.4.2-40 を参照。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セット及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、治療期間に応じて脳心血管イベントの発現割合が高くなる傾向は見られなかった（表 2.7.4.2-40）。

All UC Mirikizumab 併合解析セットで治験薬投与後に認められた独立判定会議でのカテゴリーである重篤な不整脈 5 例の内訳は以下のとおりであった。

- 心房細動：0.3%（発現率 0.2; 4 例）
- 心臓アブレーション：0.1%（発現率 0.0; 1 例）

報告された重篤な不整脈のうち 1 例は重度な有害事象であり、他の 4 例は軽度又は中等度であった。また、1 例を除き回復が確認された（Table APP.2.7.4.7.29）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの脳心血管イベントの発現率（0.8）は低かったが、UC Induction（0.5）及び Maintenance（0）プラセボ対照解析セットに比べ数値的に高かった。この理由として、乾癬患者では脳心血管イベントの発生リスクが高いことが知られており（Armstrong et al. 2013）、All Mirikizumab Exposures 併合解析セットの集計には乾癬患者を対象とした試験に参加した 17 例で報告された 19 件の重篤な不整脈が含まれていることを反映しているためと判断された。

表 2.7.4.2-40　脳心血管イベントの発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Subcategory, n (%) [IR]		Induction (Weeks 0-12)	Maintenance (Weeks 12-52)	UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)	All UC Mirikizumab	All Mirikizumab Exposures
		miri 300 mg IV Q4W N = 958 PYE = 221.8	miri 200 mg SC Q4W N = 389 PYE = 286	miri N = 389 PYE = 391.8	miri N = 1349 PYE = 2200.6	miri N = 3591 PYE = 7634.4
Participants with at least 1 CCV event		1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	11 (0.8) [0.5]	58 (1.6) [0.8]
死亡	Death	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.03]
心筋梗塞	Myocardial infarction	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]	16 (0.4) [0.2]
心不全による入院	Hospitalization for heart failure	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.1) [0.04]
高血圧による入院	Hospitalization for hypertension	1 (0.1) [0.5]	0 (0) [0]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.05]	3 (0.1) [0.04]
重篤な不整脈	Serious arrhythmia	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	5 (0.4) [0.2]	24 (0.7) [0.3]
蘇生した突然死	Resuscitated sudden death	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.03) [0.01]
冠状動脈血行再建術	Coronary revascularization procedure	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.1]	22 (0.6) [0.3]
一過性脳虚血発作	Transient ischemic attack	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	5 (0.1) [0.1]
脳卒中	Stroke	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]	9 (0.3) [0.1]
末梢動脈イベント	Peripheral arterial event	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1 (0.03) [0.01]

Abbreviations: CCV = cerebrocardiovascular; IR = incidence rate; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.7.2.2 MACE

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に MACE が見られた被験者はいなかった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

治験薬投与後に MACE が見られた被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-41）。

- プラセボ群：0.5%（1 例）
- ミリキズマブ群：0%

プラセボ群で見られた MACE は以下のように評価された。

治験担当医師報告用語	確定した用語	投与群
虚血性脳卒中	脳血管イベント（非致死性脳卒中）	プラセボ群

UC Treatment Regimen 併合解析セット

治験薬投与後に MACE が見られた被験者はいなかった（表 2.7.4.2-41）。

All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

治験薬投与後の MACE の発現率は、UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットに比べ数値的に高かったが、100 人年あたりの発現率は All UC Mirikizumab 併合解析セットで 0.2、All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで 0.3 と低かった（表 2.7.4.2-41）。

公表されている UC 患者での MACE の背景発現率及び承認されている他の IL-23p19 阻害剤での MACE の発現率は 100 人年あたり 0.2-0.6 の範囲であり、All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでの MACE の発現率（0.3）はこの範囲内であった。

表 2.7.4.2-41　MACE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

Subcategory, n (%) [IR]		**Induction (Weeks 0-12)**	**Maintenance (Weeks 12-52)**	**UC Treatment Regimen (Weeks 0-52)**	**All UC Mirikizumab**	**All Mirikizumab Exposures**
		miri 300 mg IV Q4W N=958 PYE=221.8	**miri 200 mg SC Q4W N=389 PYE=286**	**miri N=389 PYE=391.8**	**miri N=1349 PYE=2200.6**	**miri N=3591 PYE=7634.4**
Participants with at least 1 MACE		0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	5 (0.4) [0.2]	26 (0.7) [0.3]
心血管死	Cardiovascular death	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (0.1) [0.3]
致命的でない心筋梗塞	Nonfatal myocardial infarction	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]0	2 (0.1) [0.1]	16 (0.4) [0.2]
致命的でない脳卒中	Nonfatal stroke	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3 (0.2) [0.1]	9 (0.3) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; IV = intravenous; MACE = major adverse cardiovascular event; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants in specified category; PYE = patient-years exposure; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.2.1.7.7.3 重篤な脳心血管イベント

2.7.4.2.1.7.7.3.1 脳心血管イベント

UC Induction プラセボ対照解析セット

重篤な脳心血管イベントが見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：0.1%（1 例）（Table APP.2.7.4.7.35）

プラセボ群で見られた重篤な脳心血管イベントは急性心筋梗塞（不安定狭心症及び冠状動脈血行再建術のための入院として判定）であり、本事象により治験薬の投与は中止された（Table APP.2.7.4.7.113 及び Table APP.2.7.4.7.38）。

ミリキズマブ群で見られた重篤な脳心血管イベントは高血圧（高血圧による入院として判定）であった（Table APP.2.7.4.7.113）。

いずれの投与群でも脳心血管イベントの発現割合は低く、投与群間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

重篤な脳心血管イベントが見られた被験者の割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0.5%（1 例）
- ミリキズマブ群：0%（Table APP.2.7.4.7.36）

プラセボ群で見られた重篤な脳心血管イベントは虚血性脳卒中（脳血管イベント［脳卒中又は一過性脳虚血発作］及び死亡として判定）であった（Table APP.2.7.4.7.115）。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セット及び All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、治療期間に応じて重篤な脳心血管イベントの発現率が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。

All Mirikizumab Exposures Integrated 併合解析セットでの重篤な脳心血管イベントの発現率は低かったが、UC Induction and Maintenance プラセボ対照解析セットに比べ数値的に高かった（Table APP.2.7.4.7.37）。これは脳心血管イベント発現率が高いことが知られている乾癬患者が含まれているためであり、乾癬患者では 5 例の重篤な心房細動の発現が報告されている。

2.7.4.2.1.7.7.3.2 MACE

UC Induction プラセボ対照解析セット

UC Induction プラセボ対照解析セットでは重篤な MACE を発現した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.35）。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

重篤な MACE が見られた被験者の割合は以下のとおりであった（Table APP.2.7.4.7.36）。

- プラセボ群：0.5%（1 例）

- ミリキズマブ群：0%

プラセボ群で見られた重篤な MACE は以下のように評価された。

治験担当医師報告用語	確定した用語	投与群
虚血性脳卒中	脳血管イベント（脳卒中又は一過性脳虚血発作）及び死亡	プラセボ群

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、
All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セットでは、治療期間に応じて重篤な MACE の発現率が高くなる傾向は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.37）。

2.7.4.2.1.7.7.4 治験薬の投与中止に至った脳心血管イベント

2.7.4.2.1.7.7.4.1 脳心血管イベント

UC Induction プラセボ対照解析セット

治験薬の投与中止に至った脳心血管イベントが見られた被験者の割合は以下のとおりであった（Table APP.2.7.4.7.38）。

- プラセボ群：0.3%（1 例）
- ミリキズマブ群：0%

プラセボ群で見られた治験薬の投与中止に至った脳心血管イベントは、急性心筋梗塞（不安定狭心症及び冠状動脈血行再建術のための入院として判定、Table APP.2.7.4.7.113）であった。

UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セット

脳心血管イベントにより治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び
All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セット及び All UC Mirikizumab 併合解析セットで脳心血管イベントにより治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで治験薬の投与中止に至った脳心血管イベント（MedDRA SOC「心臓障害」の有害事象、Table APP.2.7.4.7.40）の発現割合は 0.1%と低かった。All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで脳心血管イベントにより治験薬の投与を中止した被験者が認められた理由は、脳心血管イベント又は MACE の発現率が乾癬では高く、この併合解析セットに曝露期間の長い乾癬患者対象の試験が含まれたためと考えられた。

2.7.4.2.1.7.7.4.2 MACE

UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

MACE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.38 及び Table APP.2.7.4.7.39）。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

MACE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table APP.2.7.4.7.40）。

2.7.4.2.1.7.7.5 脳心血管イベントに関する結論

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、脳心血管イベント又は MACE の発現割合は低く、プラセボ対照期間にミリキズマブ群とプラセボ群の間に違いは認めなかった。

UC 患者を対象とした臨床試験全体及び併合解析セットに含まれるすべてのミリキズマブを投与された被験者で、ミリキズマブは脳心血管イベント又は MACE の発現リスク増加に関連していないと判断された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1 叙述作成対象とした有害事象

英文での叙述作成の対象とした有害事象は以下のとおりであった。

- 死亡した被験者
- 重篤な有害事象が発現した被験者
- 治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者

なお、AMAN 試験及び AMBG 試験については以下の有害事象も英文での叙述作成の対象として含めた。

- 薬剤性肝障害の可能性がある事象に該当する肝障害が発現した被験者
- 日和見感染が発現した被験者
- アナフィラキシー反応が発現した被験者

薬剤性肝障害の可能性がある事象は、ALP 値に関わらず、ALT が ULN の 3 倍以上かつ TBL が ULN の 2 倍以上に増加した被験者のうち、申請者のメディカルレビューによって薬剤性肝障害の可能性がある事象に該当すると判断された肝障害とした。

日和見感染は、注目すべき有害事象として Winthrop et al. 2015 を基に PSAP でリストアップした日和見感染（口腔カンジダ症を含む口腔内真菌症を除く）とした。

アナフィラキシー反応は、MedDRA SMQ のアナフィラキシー反応（狭域語）に該当する事象又は申請者のメディカルレビューによって Sampson et al. 2006 を基にアナフィラキシー反応と判断された事象とした。

条件を満たす事象が認められた患者の有害事象の叙述は、個々の試験の CSR に付録として添付した。

- AMAC 試験：AMAC 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］
- AMAN 試験：AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］
- AMBG 試験：AMBG 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］
- AMAP 試験：AMAP 試験 CSR［第 5.3.5.2.1 項］

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 定義及び評価方法

SI Unit での臨床検査値の結果はシフト表で表した。

シフト表

すべての臨床検査項目について、以下のシフト表を作成した。

- 基準範囲内又は基準範囲上限を超えるベースライン値から、治験薬投与期間中に基準範囲下限を下回る値へ変化した被験者数及び被験者の割合を示す表
- 基準範囲内又は基準範囲下限を下回るベースライン値から、治験薬投与期間中に基準範囲上限を上回る値へ変化した被験者数及び被験者の割合を示す表

すべての臨床検査値に関する統計解析方法の詳細は PSAP 第[redacted]版 （第 5.3.5.3.1 項）に示した。

2.7.4.3.2 血液学的検査

本項では、投与群間で数値的に顕著な差が認められた血液学的検査項目のみ検討した。該当する検査項目として、単球数、分葉核好中球数、及び血小板数の詳細を以下に示す。なお、主にプラセボ対照解析セットで評価した。

2.7.4.3.2.1 単球数低値

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの、単球数のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲下限を下回った被験者数、及び単球数減少に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-1 に示す。

表 2.7.4.3-1 単球数の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (10^9/L)				
Baseline to minimum postbaseline	-0.044	-0.057	-0.106	-0.112
LSM difference	--	-0.028	--	-0.017
Baseline to last observation	0.007	-0.051	0.036	-0.019
LSM difference	--	-0.052	--	-0.063
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-low values	1/312 (0.3)	14 /927 (1.5)	5/190 (2.6)	7/383 (1.8)
Participants with TE-low values and at least 1 low blood monocyte-related TEAE, n/NAR (%)				
Monocyte count decreased[a]	0/312 (0)	0/927 (0)	0/190 (0)	1/383 (0.3)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT.

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、プラセボ群に比べ、ミリキズマブ群でのベースラインから最終観測時点までの平均単球数は減少したが、その変化量は小さかった。また、治験薬投与後の単球数減少がミリキズマブ群で一貫して多く見られることはなく、治験薬投与後の単球数減少に関連した単球数減少関連事象や感染症関連事象の報告はなかった。UC Induction プラセボ対照解析セットでは、ミリキズマブ群で単球数が基準範囲下限を下回った 14 例の被験者のうち、治験薬投与後の単球数減少の徴候に関連する TEAE の報告はなかった。また、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、単球数が基準範囲下限を下回った 7 例の被験者のうち、併用薬としてアザチオプリンを使用していた 1 例が軽度の TEAE として単球数減少が報告された。

以上より、ミリキズマブ投与による単球数のわずかな減少は臨床的に問題はないと判断した。

2.7.4.3.2.2 分葉核好中球数低値

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、分葉核好中球数のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲下限を下回った被験者数、及び CTCAE カテゴリーに基づく分葉核好中球数減少に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-2 に示す。

表 2.7.4.3-2 分葉核好中球数の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 300 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (10^9/L)				
Baseline to minimum postbaseline	-0.490	-0.997	-0.966	-1.428
LSM difference	--	-0.494	--	-0.383
Baseline to last observation	-0.092	-0.909	0.735	-0.234
LSM difference	--	-0.774	--	-0.910
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-low values	15/304 (4.9)	78/917 (8.5)	27/178 (15.2)	54/355 (15.2)
Shift in CTCAE category, n/NAR (%)				
Any shift to a higher Grade	16/314 (5.1)	93/944 (9.9)	35/190 (18.4)	70/386 (18.1)
Shift to at least Grade 1	16/304 (5.3)	87/911 (9.5)	32/177 (18.1)	61/353 (17.3)
Shift to at least Grade 2	6/311 (1.9)	19/937 (2.0)	8/188 (4.3)	20/384 (5.2)
Shift to at least Grade 3	0/314 (0.0)	2/944 (0.2)	1/190 (0.5)	4/386 (1.0)
Shift to at least Grade 4	0/314 (0.0)	1/944 (0.1)	0/190 (0)	0/386 (0)

Participants with shift to any higher CTCAE grade and at least 1 low blood neutrophil-related TEAE, n/NAR (%)				
Neutropenia or Neutrophil count decreased[a]	1/314 (0.3)	7/944 (0.7)	1/190 (0.5)	1/386 (0.3)
Infections and infestations[b]	3/314 (1.0)	15/944 (1.6)	9/190 (4.7)	19/386 (4.9)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; SOC = system organ class; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.
[a] MedDRA PTs
[b] MedDRA SOC

ミリキズマブの寛解導入投与を受けた被験者では分葉核好中球数のベースラインからの減少量はプラセボ群より大きく、治験薬投与後に基準範囲下限を下回った被験者の割合は高かった。

ミリキズマブの寛解維持投与を受けた被験者でも同様に分葉核好中球数のベースラインからの減少量はプラセボ群より大きかったが、治験薬投与後に基準範囲下限を下回った被験者の割合に差は見られなかった。

CTCAE Grade 0 から Grade 1 に移行した被験者の割合は、UC Induction プラセボ対照解析セットではプラセボ群に比べミリキズマブ群で高かったが、Grade 2 以上に移行した被験者の割合はプラセボ群と同様であった。また、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、ミリキズマブ群とプラセボ群で同様であった。

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、より高い CTCAE グレードへの移行を伴う感染症関連の TEAE の発現割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同様であり、いずれも低かった。以下に CTCAE グレードの移行に関連した感染症関連の TEAE を発現した被験者の例を示す。

- UC Induction プラセボ対照解析セットでは、アザチオプリンを併用していたミリキズマブ群の 1 例で好中球の CTCAE が Grade 0 から Grade 1 に移行し、高度かつ重篤な有害事象（クレブシエラ感染、UC、その後にリステリア性敗血症）のために入院した。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、ミリキズマブ群の 1 例で日和見感染である軽度の口腔カンジダ症（舌に限局しない）が報告された。

寛解導入投与及び寛解維持投与を受けた被験者では、分葉核好中球数のベースラインからの減少量はプラセボ群に比べミリキズマブ群で大きかったが、CTCAE グレード 2 以上に悪化した被験者の割合及び関連の TEAE の種類は同様であった。また、寛解維持投与では両群での感染症の割合及び好中球減少症又は好中球数減少の割合は同様であった。ミリキズマブ群の好中球数減少症の発現について臨床的に問題はないと判断した。

2.7.4.3.2.3 血小板数低値

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セットでの、血小板数のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲下限を下回った又は基準範囲上限を超えた被験者数、及び血小板数減少に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-3 に示す。

表 2.7.4.3-3 血小板数の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (10^9/L)				
Baseline to minimum postbaseline	-6.2	-32.9	-45.4	-51.3
LSM difference	--	-26.4	--	-10.2
Baseline to maximum postbaseline	11.6	-20.7	59.0	37.6
LSM difference	--	-31.8	--	-22.4
Baseline to last observation	-0.6	-36.7	17.5	-15.9
LSM difference	--	-35.0	--	-36.4
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-low values	2/312 (0.6)	15/936 (1.6)	2/189 (1.1)	9/380 (2.4)
TE-high values	37/213 (17.4)	42/629 (6.7)	32/161 (19.9)	29/341 (8.5)
Participants with TE-low values and at least 1 low blood platelet-related TEAE, n/NAR (%)				
Platelet count decreased[a]	0/312 (0)	1/936 (0.1)	0/189 (0)	0/380 (0)
Lower gastrointestinal hemorrhage[a]	0/312 (0)	1/936 (0.1)	0/189 (0)	0/380 (0)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで血小板低値の結果は全体的に同様であった。

プラセボ投与に対してミリキズマブ投与による血小板数の平均値は低下し、基準範囲上限を超えた被験者の割合は低かった。炎症性腸疾患では健常人に比べて血小板数が増加しており（Dolapcioglu et al. 2014）、ミリキズマブ投与による血小板数の平均値の低下は、UC の炎症の低下によるものと考えられた。

UC Induction プラセボ対照解析セットでミリキズマブ群での 1 例が、治験薬投与後に血小板数低値を発現し、軽度の血小板数減少として報告された。その後、臨床試験の一環である生検を伴う大腸内視鏡検査実施の 1 日後に重篤な有害事象として下部消化管出血を発現した。血小板数減少は治験担当医によって治験薬との因果関係があると判定され、重篤な有害事象として報告された下部消化管出血は治験担当医によって治験手順との因果関係があると判定された。下部消化管出血は回復に至った。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットではミリキズマブ群で治験薬投与後に血小板数低値を報告した被験者で血小板数減少に関連する TEAE の報告はなかった。

2.7.4.3.3 生化学的検査

本項では、投与群間で数値的に差が認められた生化学的検査項目について検討した。なお、肝関連の注目すべき有害事象に関連する ALT、AST、ALP、及びビリルビンについては第 2.7.4.2.1.7.1 項で検討する。

2.7.4.3.3.1 血中尿素窒素高値

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、血中尿素窒素のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者数、及び血中尿素窒素に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-4 に示す。

表 2.7.4.3-4 血中尿素窒素の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (mmol/L)				
Baseline to maximum postbaseline	0.13	0.46	1.36	1.59
LSM difference	--	0.33	--	0.29
Baseline to last observation	-0.20	0.06	-0.03	0.02
LSM difference	--	0.25	--	0.14
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-high values	1/306 (0.3)	13/932 (1.4)	6/188 (3.2)	20/387 (5.2)
Participants with TE-high values and at least 1 high blood urea nitrogen-related TEAE, n/NAR (%)				
Azotaemia[a]	0/306 (0)	0/932 (0)	1/188 (0.5%)	0/387 (0)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT

血中尿素窒素の変化量の平均値及び治験薬投与後に血中尿素窒素が基準範囲上限を超えた被験者の割合の投与群間差は小さかった。また、ミリキズマブ群で血中尿素窒素上昇に関連する TEAE が報告された被験者はいなかった。したがって、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのいずれでも、血中尿素窒素の変化量の増加及び血中尿素窒素が基準範囲上限を超えた被験者の割合は臨床的に問題になるものではないないと判断した。

2.7.4.3.3.2 クレアチニンキナーゼ高値

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、クレアチニンキナーゼ値のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者数、

CTCAE のカテゴリーに基づくクレアチニンキナーゼ値の増加が見られた被験者数、及びクレアチニンキナーゼ高値に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-5 に示す。

表 2.7.4.3-5 クレアチニンキナーゼの変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (U/L)				
Baseline to maximum postbaseline	-1.4	56.1	143.5	207.2
LSM difference	--	45.6	--	64.9
Baseline to last observation	-7.2	30.3	-11.6	6.7
LSM difference	--	23.6	--	12.2
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-high values	11/295 (3.7)	70/894 (7.8)	41/177 (23.2)	71/369 (19.2)
Shift in CTCAE category, n/NAR (%)				
Any shift to a higher Grade	12/311 (3.9)	73/946 (7.7)	43/191 (22.5)	77/387 (19.9)
Shift to at least Grade 1	11/295 (3.7)	70/894 (7.8)	41/177 (23.2)	71/369 (19.2)
Shift to at least Grade 2	3/308 (1.0)	25/943 (2.7)	12/189 (6.4)	22/385 (5.7)
Shift to at least Grade 3	0/309 (0)	9/945 (1.0)	6/191 (3.1)	11/386 (2.9)
Shift to at least Grade 4	0/311 (0)	3/946 (0.3)	1/191 (0.5)	8/387 (2.1)
Participants with shifts to higher CTCAE grades and at least 1 high creatine kinase-related TEAE, n/NAR (%)				
Blood creatine phosphokinase increased[a]	2/311 (0.6)	4/946 (0.4)	4/191 (2.1)	9/387 (2.3)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT

プラセボ群に比べミリキズマブ群では、クレアチニンキナーゼ値のベースラインからの軽度の上昇が見られた。治験薬投与後のクレアチニンキナーゼの増加は、ほとんどが CTCAE Grade 1 への増加であった。さらに、大部分のクレアチニンキナーゼ増加は一過性であり、治験薬を休薬することなくベースラインレベルに回復した。

また、CTCAE Grade の変化を伴うクレアチニンキナーゼに関連する TEAE の発現はほとんどなく、ミリキズマブ群とプラセボ群との間に差は見られなかった。いずれの投与群でも横紋筋融解症及びミオパチーは報告されなかった。

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群で見られた一過性のわずかなクレアチニンキナーゼ増加（平均値）は、臨床的に問題になるものではないと判断した。

2.7.4.3.3.3 血清アルブミン高値

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、血清アルブミン値のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者数、及び血清アルブミン高値に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-6 に示す。

表 2.7.4.3-6 血清アルブミン値の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (g/L)				
Baseline to maximum postbaseline	0.7	2.0	1.6	2.4
LSM difference	--	1.3	--	0.7
Baseline to last observation	1.2	2.5	-1.2	0.4
LSM difference	--	1.3	--	1.6
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-high values	26/291 (8.9)	100/891 (11.2)	37/161 (23.0)	101/335 (30.1)
Participants with TE-high values and at least 1 high serum albumin-related TEAE, n/NAR (%)				
Dehydration[a]	0/291 (0)	1/891 (0.1)	0/161 (0)	0/335 (0)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで得られた血清アルブミン値の結果は同様であり、治験薬投与後に血清アルブミン値が基準範囲上限を超えた被験者の割合はプラセボ群よりミリキズマブ群で高かった。

治験薬投与後に認められた血清アルブミン値の上昇がプラセボ群に比べミリキズマブ群で高かったことは有害事象としてではなく、治療反応を示唆しているとも考えられた。

2.7.4.3.3.4 血清ナトリウム高値

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで、血清ナトリウム値のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者数、及び血清ナトリウム高値に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-7 に示す。

表 2.7.4.3-7 血清ナトリウム値の変動（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (mmol/L)				
Baseline to maximum postbaseline	-0.2	0.4	2.0	1.8
LSM difference	--	0.4	--	-0.0
Baseline to last observation	-0.1	0.2	-0.3	-0.6
LSM difference	--	0.2	--	-0.2
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-high values	0/307 (0)	17/937 (1.8)	4/188 (2.1)	9/379 (2.4)
Participants with TE-high values and at least 1 high sodium-related TEAE, n/NAR (%)	0/307 (0)	0/937 (0)	0/188 (0)	0/379 (0)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで得られた血清ナトリウム値の結果は一貫していた。

血清ナトリウム値の変化量の平均値及び治験薬投与後に血清ナトリウム値が基準範囲上限を超えた被験者の割合の投与群間の差は小さかった。また、ミリキズマブ投与後に血清ナトリウム値が基準範囲上限を超えた被験者の中で腎機能に関連する TEAE が報告された被験者はいなかった。したがって、UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのいずれでも、血清ナトリウム値の上昇は臨床的に問題になるものではないと判断した。

2.7.4.3.3.5 血清総蛋白高値

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの、血清総蛋白のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者数、及び血清総蛋白高値に関連する TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.3-8 に示す。

表 2.7.4.3-8 血清総蛋白の変動及び関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W	miri 300 mg IV Q4W	placebo SC Q4W	miri 200 mg SC Q4W
Mean changes from baseline (g/L)				
Baseline to maximum postbaseline	0.8	2.0	1.9	2.5
LSM difference	--	1.1	--	0.5
Baseline to last observation	1.4	2.4	-2.1	-0.6
LSM difference	--	0.9	--	1.4
TE shifts, n/NAR (%)				
TE-high values	9/304 (3.0)	46/920 (5.0)	6/181 (3.3)	19/373 (5.1)
Participants with TE-high values and at least 1 high total serum protein-related TEAE, n/NAR (%)				
Dehydration[a]	0/304 (0)	1/920 (0.1)	0/181 (0)	0/373 (0)

Abbreviations: IV = intravenous; LSM = least squares mean; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; miri = mirikizumab; n = number of participants in specified category; NAR = number of participants at risk for the specified abnormality in each treatment group; PT = preferred term; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

[a] MedDRA PT.

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで得られた血清総蛋白の結果は一貫していた。

血清総蛋白の変化量の平均値はプラセボ群に比べミリキズマブ群で大きく、治験薬投与後に血清総蛋白が基準範囲上限を超えた被験者の割合もミリキズマブ群で高かった。しかし、治験薬投与後に認められた血清総蛋白の変化量は小さく、血清総蛋白上昇に関連する可能性のある有害事象としては脱水が 1 例に報告された。したがって血清総蛋白の上昇は臨床的に問題になるものではないと判断した。

2.7.4.3.4 臨床検査値の評価に関する結論

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの臨床検査値の結果ではミリキズマブ投与による臨床的に問題となる作用は特定されなかった。単球数、好中球数、血中尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、血清ナトリウム値、及び血清総蛋白のベースラインからの変化量、治験薬投与後に基準範囲外となった被験者数にミリキズマブ群とプラセボ群の間に差が認められたが、いずれも血液学的検査、生化学的検査の異常に関連する TEAE の報告は無かった、あるいはわずかであった。

血小板数及び血清アルブミン値の変動についてはいずれも UC の炎症がミリキズマブにより低下したことに関連すると考えられ、臨床的に問題となるものではないと判断した。

なお、併合解析セットでの臨床検査結果の評価では、プラセボ対照解析セットと比較して臨床的に意味のある差は特定されなかった（Table APP 2.7.4.7.41、Table APP 2.7.4.7.42）。併合解析

セットで発現割合が増加したのは、平均曝露期間が長くなったことを反映していると考えられる（Table APP 2.7.4.7.43）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 定義及び評価方法

評価したバイタルサインは以下のとおりであった。

- 収縮期血圧
- 拡張期血圧
- 脈拍数
- 体重

バイタルサインの解析は、第 2.7.4.3.1 項に示した臨床検査値の解析と同様の方法で実施した。

バイタルサインの変化に関して、治験薬投与後の血圧、脈拍数、体重変化の増減の異常値（高値及び低値）並びに体重増加及び体重減少の基準を表 2.7.4.4-1 に示す。

表 2.7.4.4-1 治験薬投与後の血圧及び脈拍数、並びに体重変化の基準

Parameter	TE-Low	TE-High
Systolic BP (mmHg)	≤90 and decrease from baseline ≥20	≥140 and decrease from baseline ≥20
Diastolic BP (mmHg)	≤50 and decrease from baseline ≥10	≥90 and decrease from baseline ≥10
Pulse (bpm)	≤50 and decrease from baseline ≥15	≥100 and decrease from baseline ≥15
Weight (kg)	decrease ≥7%	increase ≥7%

Abbreviations: BP = blood pressure; bpm = beats per minute; TE = treatment-emergent

すべてのバイタルサイン、身体的所見、及び他の観察項目に関する統計解析方法の詳細は PSAP 第[redacted]版（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

2.7.4.4.2 血圧

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

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値、治験薬投与後に血圧が基準範囲下限を下回った又は基準範囲上限を超えた被験者数、並びに治験薬投与後の血圧高値とともに高血圧関連 TEAE が見られた被験者数を表 2.7.4.4-2 に示す。

表 2.7.4.4-2 拡張期血圧及び収縮期血圧の変動、並びに関連する有害事象（UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット）

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W N = 317	miri 300 mg IV Q4W N = 950	placebo SC Q4W N = 192	miri 200 mg SC Q4W N = 389
Systolic BP				
Mean changes from baseline mm Hg				
Baseline to maximum postbaseline	0.6	2.3	9.4	10.6
LSM difference	--	1.7	--	1.4
Baseline to last observation	0.1	0.8	-1.3	0.3
LSM difference	--	0.8	--	2.0
TE shifts, n (%)				

	Induction (Weeks 0-12)		Maintenance (Weeks 12-52)	
	placebo IV Q4W N = 317	miri 300 mg IV Q4W N = 950	placebo SC Q4W N = 192	miri 200 mg SC Q4W N = 389
TE-high	6 (2.2)	25 (3.0)	18 (10.1)	34 (9.8)
TE-low	2 (0.6)	5 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Diastolic BP				
Mean changes from baseline mm Hg				
Baseline to maximum postbaseline	0.6	1.9	7.5	8.5
LSM difference	--	1.4	--	1.3
Baseline to last observation	0.4	0.3	-0.2	0.6
LSM difference	--	0.2	--	1.1
TE shifts, n (%)				
TE-high	10 (3.6)	56 (6.7)	24 (13.6)	61 (17.6)
TE-low	1 (0.3)	7 (0.7)	5 (2.6)	6 (1.6)
Hypertension-related TEAEs associated with TE-high values				
TE-High BP related PTs, n (%)				
Hypertension	0	3 (3.7)	1 (2.4)	3 (3.2)
Hypertensive crisis	0	1 (1.2)	0	0
Essential hypertension	0	1 (1.2)	0	0
White coat hypertension	0	0	0	1 (1.1)

Abbreviations: BP = blood pressure; IV = intravenous; LSM = least-squares mean value; N = number of participants in the safety analysis se; n = number of participants in specified category; PT = Preferred term; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

収縮期血圧

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群では、プラセボ群に比べ、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値がわずか（< 2 mmHg）に上昇していたが、臨床的に意味のある変化ではないと判断した。収縮期血圧が基準範囲上限を超えた被験者の割合は、UC Induction プラセボ対照解析セットではプラセボ群と比較してミリキズマブ群で高く、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは両群で同程度であった。収縮期血圧が治験薬投与後に高値となったミリキズマブ群の大多数の被験者では、時間とともに血圧は変動したがその変動には一定の傾向は示されず、降圧剤による治療を必要とせず、寛解導入期又は寛解維持期終了時には治験薬投与後の高値の基準に該当しなかった。

拡張期血圧

UC Induction 及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットのミリキズマブ群では、拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値がわずか（< 2 mmHg）に上昇していたが、臨床的に意味のある変化ではないと判断した。拡張期血圧が治験薬投与後に基準範囲上限を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かった。拡張期血圧が治験薬投与後に高値となった大多数の被験者では、時間とともに血圧は変動したがその変動には一定の傾向は示されず、降圧剤による治療を必要とせず、約半数の被験者は寛解導入期終了時には治験薬投与後の高値の基準に該当しなかった。

治験薬投与後の収縮期血圧又は拡張期血圧の高値と関連のある高血圧関連 TEAE

UC Induction プラセボ対照解析セットで治験薬投与後に収縮期血圧又は拡張期血圧が高値となり、高血圧関連 TEAE が報告された被験者の割合は以下の通りであった。

- プラセボ群：0%（n= 0）
- ミリキズマブ群：6.2%（n = 5）

TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、高血圧の TEAE によりミリキズマブの投与を中止した被験者はいなかった。寛解導入期のミリキズマブ群 1 例に中等度の TEAE である高血圧クリーゼが発現した。この中等度の高血圧クリーゼを発現した被験者には頻脈性不整脈の既往歴があり、非重篤な中等度の TEAE である高血圧クリーゼが発現したが、併用薬を変更することなく 2 日後に消失した。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットで治験薬投与後に収縮期血圧又は拡張期血圧が高値となり、高血圧関連 TEAE が報告された被験者の割合は以下の通りであった。

- プラセボ群：2.4%（n = 1）
- ミリキズマブ群：4.2%（n = 4）

TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、高血圧の TEAE によりミリキズマブの投与を中止した被験者はいなかった。被験者の大多数は降圧治療を受けていた。寛解維持期のミリキズマブ群 1 例に高度の TEAE である高血圧が発現した。この高度の高血圧を発現した被験者には関連する既往歴又は併用薬の使用はなく、AMAN 試験（寛解導入試験）及び AMBG 試験（寛解維持期）のベースライン時の血圧は正常な高値（それぞれ 137/87 mmHg 及び 122/89 mmHg）であった。AMBG 試験の Day 200 に最高血圧 162/113 mmHg の高度の TEAE である高血圧が発現し、アムロジピン及びカンデサルタンの投与により正常血圧へ回復した。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

血圧が治験薬投与後に高値となった被験者の割合は、UC Treatment Regimen 併合解析セットと比較して All UC Mirikizumab 併合解析セットで高く、All UC Mirikizumab 併合解析セットと比較して All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで高かった（Table APP.2.7.4.7.51）。様々な背景の被験者が含まれ被験者数の多い併合解析セットでは、ミリキズマブの平均曝露期間が長くなるにつれて血圧変動の事象発現の機会が確率的に多くなることを反映している可能性がある。

考察

寛解導入期及び寛解維持期のプラセボ対照期間中に見られた血圧の上昇量の平均値は小さかった（表 2.7.4.4-2）。投与群間の差は小さく、臨床的に意味はないと考えられた。

UC Induction プラセボ対照解析セットでは収縮期血圧及び拡張期血圧が治験薬投与後に高値となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かったが、ミリキズマブ群の大多数の被験者では時間とともに血圧は変動したが投与期間中に一定の傾向は示されなかった。血圧が治験薬投与後に高値となった大多数の被験者では降圧剤による治療を必要としなかった。

治験薬投与後に血圧が高値となった被験者のうち、高血圧関連 TEAE が報告された被験者は少なかった。UC Induction プラセボ対照解析セットでは、ミリキズマブ群の 950 例中 5 例（0.53%）

に治験薬投与後の血圧高値の基準に該当する高血圧関連 TEAE が見られたが、プラセボ群では見られなかった（0%）。UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでは、ミリキズマブ群の 389 例中 4 例（1.03%）及びプラセボ群の 192 例中 1 例（0.52%）に治験薬投与後の血圧高値の基準に該当する高血圧関連 TEAE が報告された。治験薬投与後の血圧高値の基準に該当し高血圧関連の TEAE が報告されたほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象は見られなかった。

プラセボ群と比較してミリキズマブ群の血圧上昇（平均値）の差は小さいこと、治験薬投与後に血圧高値となった被験者の割合で投与群間の差は小さいこと、治験薬投与後の血圧高値の基準に該当し高血圧関連 TEAE が報告された割合は低く、重症度も軽度又は中等度であったことから、UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responders プラセボ対照解析セットで見られた血圧の変化に関する投与群間の差に臨床的に意味はないと考えられた。

2.7.4.4.3 脈拍数

UC Induction プラセボ対照解析セット

プラセボ群と比較して、ミリキズマブ群での脈拍数の平均値の減少はわずかであり（< 1 bpm）、投与群間に臨床的に問題となる差ではないと考えられた（Figure APP.2.7.4.7.3）。

治験薬投与後の脈拍数低値は、プラセボ群では見られずミリキズマブ群の 0.1%に見られた。治験薬投与後に脈拍数高値となった被験者の割合は、プラセボ群では 2.6%、ミリキズマブ群では 1.6%であり、その大多数は脈拍数が時間の経過とともに変動したものを反映したもので、投与期の終了時にかけて基準値へと回復した（Table APP.2.7.4.7.49）。

治験薬投与後の脈拍数高値又は低値と関連のある心拍数関連 TEAE

治験薬投与後に脈拍数が高値となり、心拍数増加に関連する TEAE が報告された被験者の割合は以下の通りであった。

- プラセボ群：12.5%（n = 1）
- ミリキズマブ群：6.7%（n = 1）

頻脈の既往歴を有するミリキズマブ群の 1 例に、AMAN 試験の 2 回目の治験薬投与日で、非重篤で軽度の上室性頻脈（脈拍 183 bpm）が発現した。本事象の治療薬として塩化ナトリウムが投与され、同日消失した。治験薬投与を継続したが、その後の脈拍測定では基準範囲内であった。

心拍数関連の TEAE と関連した脈拍数低値への変化は見られなかった。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

プラセボ群と比較して、ミリキズマブ群での脈拍数の平均値の減少はわずかであり（< 1 bpm）、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Figure APP.2.7.4.7.4）。

治験薬投与後に脈拍数低値となった被験者の割合は、プラセボ群では 1.1%、ミリキズマブ群では 0.8%であった（Table APP.2.7.4.7.50）。治験薬投与後に脈拍数高値となった被験者の割合は、プラセボ群では 2.1%、ミリキズマブ群では 3.9%であり、その大多数は脈拍数が時間の経過とともに変動したものを反映したもので、投与期の終了時にかけて基準値へと回復した。

治験薬投与後の脈拍数高値又は低値と関連のある心拍数関連 TEAE

心拍数関連 TEAE と関連した脈拍数高値又は低値への変化は認められなかった。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

併合解析セットでの治験薬投与後の脈拍数高値又は低値を Table APP.2.7.4.7.51 に示す。

治験薬投与後に脈拍数高値となった被験者の割合は、All UC Mirikizumab 併合解析セットと比較して All Mirikizumab Exposures 併合解析セットで数値的に高かったが、これは All Mirikizumab Exposures 併合解析セットの方がミリキズマブの平均曝露期間が長いことを反映している可能性があり、臨床的に意味のある差ではないと判断した。

考察

脈拍数の変化量の平均値及び低値又は高値の基準に該当する脈拍数データに基づくと、ミリキズマブは脈拍数に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

2.7.4.4.4 体重

UC Induction プラセボ対照解析セット

いずれの投与群でも体重のベースラインからの変化量の平均値は小さかった（< 1 kg）（Figure APP.2.7.4.7.3）。ミリキズマブ群ではプラセボ群に比べてわずかではあるが体重増加を示した。

治験薬投与後に体重がベースラインから減少した被験者の割合は、ミリキズマブ群（1.2%）と比較してプラセボ群（3.2%）で高かったが、治験薬投与後に体重が増加した被験者の割合は、プラセボ群（3.6%）と比較してミリキズマブ群（7.4%）で高かった。

体重に関連する TEAE

ミリキズマブ群で見られた 3 例の体重増加の TEAE を除き、治験薬投与後に報告された体重増加は関連した TEAE がなかったため、体重増加はミリキズマブによる臨床的に問題になるものではないと考えられた。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

いずれの投与群でも体重のベースラインからの変化量の平均値は小さかった（< 2 kg）（Figure APP.2.7.4.7.4）。ミリキズマブ群ではプラセボ群に比べてわずかではあるが体重増加を示した。

治験薬投与後に体重が増加した被験者の割合は、ミリキズマブ群では 23.3%であり、プラセボ群では 10.9%であった（Table APP.2.7.4.7.50）。

体重に関連する TEAE

治験薬投与後に体重が増加した被験者で報告された体重増加に関連する TEAE はほとんどなかった。治験薬投与後に体重が増加した被験者のうち、体重増加に関連する TEAE を報告した割合は以下の通りであった。

- 軽度の体重増加（1.2%［n = 1］）

- 軽度の高血糖及び軽度の 2 型糖尿病（1.2%［n = 1］）
- 軽度の白衣性高血圧（1.2%［n = 1］）

治験薬投与後に体重が増加した被験者の割合がミリキズマブ群で高かったことは、これらの被験者で UC の重症度が改善したことを反映している可能性がある。

UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab Exposures 併合解析セット、及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット

UC Treatment Regimen 併合解析セットで治験薬投与後に体重が増加した被験者の割合（36.2%［n = 141］）は、いずれの UC プラセボ対照解析セットと比較した場合でも高かった。これは、UC Treatment Regimen 併合解析セットを構成する導入レスポンダーでは UC の重症度が改善したことを反映している可能性がある（Table APP.2.7.4.7.51）。All UC Mirikizumab Exposures 併合解析セット（30.5%［n = 429］）及び All Mirikizumab Exposures 併合解析セット（21.0%［n = 710］）で治験薬投与後に体重が増加した被験者の割合が低かったことは、これらの併合解析セットにはノンレスポンダー、効果減弱が認められた被験者、及び UC 以外の疾患の被験者が含まれることを反映していた。

考察

プラセボ群と比較してミリキズマブ群では、治験薬投与後の体重平均増加量はわずかに増加し、体重が増加した被験者の割合も高かった。

体重の増加は、ミリキズマブ治療への反応と臨床的な UC の改善を示す所見であった。慢性的に消化器に炎症が見られる UC 患者では、食欲不振、栄養素の吸収不良、及び慢性的な炎症状態に関連する基礎代謝量の増加によって体重減少が生じる可能性がある。体重増加はミリキズマブが投与された UC 患者（特に投与期間の長い被験者）に一貫して見られる所見であり、臨床的に問題になるものではないと考えられた。

2.7.4.4.5 バイタルサインに関する結論

血圧及び脈拍数が治験薬投与後に基準範囲下限を下回った又は基準範囲上限を超えた被験者の割合及び変化量の平均値に臨床的に問題となる影響は見られなかった。

プラセボ群と比較しミリキズマブ群では、治験薬投与後の体重はわずかに増加し、体重が増加した被験者の割合は高く、体重増加量の最大値は大きかった。体重増加は UC 患者での治療効果を示唆しているとも考えられるため、ミリキズマブ群で報告された全体的な体重増加は臨床的に問題となるものではなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

投与群ごとの年齢、性別、人種、地域、及び疾患の重症度の部分集団では、全般的に有害事象を発現した被験者の割合は同程度であった。これらの結果から、ミリキズマブ投与と内因性要因の間には臨床的に意味のある交互作用は示唆されなかった。なお、各部分集団の TEAE の発現状況は以下に示した。

サブグループ	該当表
年齢、性別、人種、地域、疾患重症度、ベースラインでのコルチコステロイド及び免疫調節剤の使用、ベースライン時での生物学的製剤、又はトファシチニブ使用歴	Table APP.2.7.4.7.52.
体重及び BMI	Table APP.2.7.4.7.53.
民族	Table APP.2.7.4.7.54.
年齢	Table APP.2.7.4.7.55.

2.7.4.5.2 外因性要因

ベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴のある部分集団での、TEAE を発現した被験者の割合を表 2.7.4.5-1 に示す。過去の使用歴について、AMAN 試験開始以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴があるか、又はいずれも使用歴がないかで部分集団に分けた。ベースラインのコルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤の使用歴がある部分集団で有害事象の発現割合に数値上の差は見られたが、臨床的に問題となる差ではないと考えられた（Table APP.2.7.4.7.52）。

ベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴のある部分集団での TEAE を発現した被験者の割合は、いずれも使用歴のない部分集団と比較して高かった。この差は、ミリキズマブ群でのベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴のある部分集団で、使用歴のない部分集団と比較して鉄欠乏性貧血、潰瘍性大腸炎、頭痛、発熱、疲労、及び関節痛の発現割合が数値的に高いことによるものであった。これらの事象はプラセボ群でも、ベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴のない部分集団と比較して使用歴のある部分集団で、発現割合が数値的に高かった。そのため、発現割合の差は、UC Induction プラセボ対照解析セットでの投与群に関係ないものであり、ベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブの使用歴のある部分集団では、UC の疾患活動性が高くミリキズマブに治療抵抗性を示すことや、前治療が影響している可能性があり、ミリキズマブ投与に特有の意味のある交互作用は示唆されなかった。

表 2.7.4.5-1 ベースライン以前に生物学的製剤又はトファシチニブ使用歴に基づいた部分集団ごとの TEAE を発現した被験者の割合（UC Induction プラセボ対照解析セット）

		Ever		Never	
		Placebo IV Q4W N = 135 n (%)	miri 300 mg IV Q4W N = 409 n (%)	Placebo IV Q4W N = 186 n (%)	miri 300 mg IV Q4W N = 549 n (%)
Participants with at least 1 TEAE		36 (26.7)	103 (25.2)	33 (17.7)	89 (16.2)

Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (3.0)	21 (5.1)	6 (3.2)	18 (3.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	10 (1.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	6 (1.5)	2 (1.1)	4 (0.7)
Anaemia	貧血	7 (5.2)	12 (2.9)	12 (6.5)	20 (3.6)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	5 (3.7)	7 (1.7)	2 (1.1)	3 (0.5)
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	16 (11.9)	10 (2.4)	8 (4.3)	7 (1.3)
Nausea	悪心	3 (2.2)	4 (1.0)	1 (0.5)	6 (1.1)
Headache	頭痛	5 (3.7)	19 (4.6)	4 (2.2)	13 (2.4)
Pyrexia	発熱	3 (2.2)	9 (2.2)	0	5 (0.9)
Fatigue	疲労	1 (0.7)	8 (2.0)	1 (0.5)	4 (0.7)
Arthralgia	関節痛	3 (2.2)	10 (2.4)	1 (0.5)	10 (1.8)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7)	7 (1.7)	4 (2.2)	5 (0.9)
Hypertension	高血圧	1 (0.7)	5 (1.2)	2 (1.1)	6 (1.1)

Abbreviations: IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants within each specific category; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較

2.7.4.5.3.1 個別試験

以下の試験における日本人集団と全体集団の比較から、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

- AMAC 試験（第 2.7.6.7 項）
- AMAN 試験（第 2.7.6.8 項）
- AMBG 試験（第 2.7.6.9 項）

2.7.4.5.3.2 併合解析

2.7.4.5.3.2.1 被験者の内訳

UC Induction プラセボ対照解析セット

137 例（プラセボ群：35 例、ミリキズマブ群：102 例）の日本人が、少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けた。本解析セットでの被験者の内訳及び試験中止割合の詳細は第 2.7.6.8.3.1 項に示す。

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

72 例（プラセボ群：25 例、ミリキズマブ群：47 例）の日本人が、少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けた。本解析セットでの被験者の内訳及び試験中止割合の詳細は第 2.7.6.9.3.1 項に示す。

2.7.4.5.3.2.2 曝露状況の要約

日本人集団の全体的な曝露状況を表 2.7.4.7-7 に示す。この曝露状況は少なくとも 1 回以上治験薬の投与があった被験者を対象とした。

曝露期間が 1 年以上の日本人は 94 例であった。

各併合解析セットでの総曝露期間、並びに曝露期間の平均値、中央値、及び最大値は以下のとおりであった。全体集団と日本人集団で曝露期間に差はなかった。

	日本人集団				全体集団			
併合解析セット	総曝露期間（人年）	曝露期間（週間）			総曝露期間（人年）	曝露期間（週間）		
		平均値	中央値	最大値		平均値	中央値	最大値
UC Treatment Regimen 併合解析セット	46.9	52.07	54.00	58.1	391.8	52.56	54.14	68.7
All UC Mirikizumab 併合解析セット	241.8	79.86	68.43	263.7	2250.9	81.45	68.79	298.6
All Mirikizumab Exposures 併合解析セット	748.4	101.96	101.43	263.7	7801.3	107.18	115.21	298.6

なお、AMAN 試験、及び AMBG 試験の安全性集団を対象とした各解析セットの曝露状況の要約は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	第 2.7.6.8.3.4.1 項
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	第 2.7.6.9.3.4.1 項

2.7.4.5.3.2.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、体重が軽く女性の割合が少ないことを除けば全体集団と比べて大きな違いはなかった。

UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの日本人集団の検討結果の詳細は AMAN 試験 CSR（第 5.3.5.1.2.項）及び AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）に示す。

表 2.7.4.5-2 に日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を示す。

表 2.7.4.5-2　人口統計学的特性及び疾患特性（日本人集団）（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット）

	UC Induction Placebo-Controlled Analysis Set		**UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set**		**UC Miri Exposures Integrated Analysis Set**
Parameter	placebo IV Q4W N = 35	miri 300 mg IV Q4W N = 102	placebo SC Q4W N =25	miri 200 mg SC Q4W N =47	miri N = 158
Age in years (mean)	41.1	44.1	39.2	46.4	42.7
Age <65, n (%)	34 (97.1)	93 (91.2)	24 (96.0)	42 (89.4)	147 (93.0)
Age ≥65, n (%)	1 (2.9)	9 (8.8)	1 (4.0)	5 (10.6)	11 (7.0)
Weight					
Weight (kg), mean (SD)	65.26 (15.759)	63.06 (12.173)	66.42 (12.810)	64.24 (12.265)	63.53 (12.995)
BMI					
BMI (kg/m2), mean (SD)	23.52 (5.099)	23.01 (3.751)	23.43 (4.171)	23.49 (3.806)	22.992 (3.9576)
Sex					
Female, n (%)	12 (34.3)	34 (33.3)	7 (28.0)	16 (34.0)	52 (32.9)
Male, n (%)	23 (65.7)	68 (66.7)	18 (72.0)	31 (66.0)	106 (67.1)
MMS					
4-6 (moderate UC), n (%)	17 (48.6)	52 (51.0)	11 (44.0)	24 (51.1)	--
7-9 (severe UC), n (%)	18 (51.4)	50 (49.0)	14 (56.0)	23 (48.9)	--

Abbreviations: BMI = body mass index; IV = intravenous; MMS = modified-Mayo Score; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants within each specific category; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; UC = ulcerative colitis.

Footnote: For demographics and characteristics in the UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set and UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set, baseline was collected at the baseline of Study AMAN.

2.7.4.5.3.2.4 有害事象の解析

以下の併合解析セットでの日本人集団の有害事象の概要を評価した。

- UC Induction プラセボ対照解析セット
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット
- UC Treatment Regimen 併合解析セット
- All UC Mirikizumab 併合解析セット

各併合解析セットの有害事象の概要を以下の表に示す。

- 日本人集団での有害事象の発現割合の概要：表 2.7.4.5-3
- 併合解析セットでの日本人集団（UC Treatment Regimen 併合解析セット及び All UC Mirikizumab 併合解析セット）での有害事象の発現割合の概要：表 2.7.4.5-4
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団で全期間に 2.0%以上の発現割合で認められた 3 ヵ月ごとの有害事象の概要 （長期間での安全性の事象の集計のためミリキズマブ投与期間に加え、ミリキズマブ非投与期間も対象とした［during miri treatment and off miri］）：表 2.7.4.5-5

日本人集団の被験者数は限られているものの、日本人集団及び全体集団、並びに日本人集団内でのミリキズマブ群とプラセボ群を比較した結果、日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

本項には日本人集団での以下の発現状況を示す。

- TEAE
- 死亡及び重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

TEAE

UC Induction プラセボ対照解析セット

全般的に、日本人集団と全体集団で TEAE の発現割合は同様であった。日本人集団のミリキズマブ群とプラセボ群で有害事象の発現割合に差は見られなかった。日本人集団で認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

TEAE の発現状況は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ群及びプラセボ群の各群で、日本人集団と全体集団の TEAE の発現割合は以下のとおりであり、集団間で大きな差はなかった（付録表 2.7.6.8-1、付録表 2.7.6.8-3）。
  - ミリキズマブ群：日本人集団 47.1%、全体集団 44.5%
  - プラセボ群：日本人集団 54.3%、全体集団 46.1%
- ミリキズマブ群及びプラセボ群の各群で、日本人集団及び全体集団の有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は以下のとおりであり、各群で日本人集団の発現割合は全体集団と同様であった。日本人集団内ではミリキズマブ群に比べてプラセボ群で高度の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.4.2-8、表 2.7.4.7-8）。

- ミリキズマブ群：日本人集団 2.9%、全体集団 2.2%
- プラセボ群：日本人集団 5.7%、全体集団 7.2%

- ミリキズマブ群及びプラセボ群の各群で、上咽頭炎の発現割合は以下のとおりであり、全体集団と比較して日本人集団で高かった（付録表 2.7.6.8-1、付録表 2.7.6.8-3）。
  - ミリキズマブ群：日本人集団 9.8%、全体集団 4.1%
  - プラセボ群：日本人集団 5.7%、全体集団 3.1%

UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット

ミリキズマブ群及びプラセボ群の両群で、TEAE の発現割合は全体集団に比べて日本人集団が高かった。これは、主に上咽頭炎の発現割合が日本人集団で高いためであった。日本人集団のミリキズマブ群とプラセボ群で有害事象の発現割合に差はなく、高度の有害事象の報告もなかった。

TEAE の発現状況は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ群及びプラセボ群の各群で、TEAE の発現割合は以下のとおりであり、日本人集団が全体集団より高かった（付録表 2.7.6.9-1、付録表 2.7.6.9-7）。
  - ミリキズマブ群：日本人集団 89.4%、全体集団 64.5%
  - プラセボ群：日本人集団 88.0%、全体集団 68.8%
- 日本人集団及び全体集団とも有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。ミリキズマブ群で高度の有害事象の発現割合は日本人集団で 0%、全体集団で 4.1%であった（表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.2-9）。
- ミリキズマブ群及びプラセボ群ともに日本人集団の TEAE の発現割合は全体集団に比べて高かった。これは日本人集団で以下の事象の発現割合が高いためであった（付録表 2.7.6.9-1、付録表 2.7.6.9-7）。
  - 上咽頭炎と潰瘍性大腸炎が、ミリキズマブ群及びプラセボ群で高かった。
  - 四肢痛がミリキズマブ群で高かった。

	ミリキズマブ群		プラセボ群	
	日本人集団	全体集団	日本人集団	全体集団
上咽頭炎	21.3%	7.2%	20.0%	5.7%
潰瘍性大腸炎	8.5%	6.7%	24.0%	20.8%
四肢痛	6.4%	1.8%	0%	1.6%

- ミリキズマブ群及びプラセボ群で、日本人集団は全体集団と比較して、上咽頭炎の発現割合が高かった。軽度の上咽頭炎の発現例数は以下のとおりであり、日本人集団で認められた上咽頭炎の重症度はミリキズマブ群及びプラセボ群ともに大部分が軽度であった（表 2.7.4.7-9）。
  - ミリキズマブ群：9/10 例
  - プラセボ群：4/5 例
- ミリキズマブ群及びプラセボ群ともに、日本人集団は全体集団と比較して、潰瘍性大腸炎の発現割合が高い傾向にあった。
- 日本人集団での四肢痛の重症度の内訳は軽度が 2 例、中等度が 1 例であった（表 2.7.4.7-9）。

UC Treatment Regimen 併合解析セット

日本人集団では全体集団と比較して TEAE の発現割合が高かったが、これは日本人集団で以下に示す有害事象の発現割合が高かったことによると考えられる。また、全体集団に比べ、日本人集団では高度の有害事象の発現割合は低かった。

TEAE の発現状況は以下のとおりであった。

- 日本人集団及び全体集団の有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は日本人集団で 2.1%、全体集団で 5.1%であった（表 2.7.4.5-4、表 2.7.4.2-2）。日本人集団で認められた高度の有害事象は肺炎の 1 例であった（表 2.7.4.7-10）。
- 日本人集団では全体集団と比較して TEAE の発現割合が高かったが、これは上咽頭炎の発現割合が日本人集団で高いためであった（日本人集団 31.9%［表 2.7.4.7-10］、全体集団 11.8%［Table APP.2.7.4.7.29］）。日本人集団で認められた上咽頭炎の重症度は大部分が軽度で（13/15 例）、高度はなかった。
- 日本人集団では全体集団と比較して、四肢痛、口内炎、ドライアイ、鉄欠乏性貧血の発現割合が高かったが、重症度は以下に示すとおり大部分が軽度で、高度はなかった（表 2.7.4.7-10）。
  - 四肢痛：2/3 例
  - 口内炎：3/3 例
  - ドライアイ：2/3 例
  - 鉄欠乏性貧血：3/3 例

	日本人集団	全体集団
上咽頭炎	31.9%	11.8%
四肢痛	6.4%	1.8%
口内炎	6.4%	1.0%
ドライアイ	6.4%	0.8%
鉄欠乏性貧血	6.4%	2.1%

All UC Mirikizumab 併合解析セット

日本人集団では全体集団と比較して TEAE の発現割合が高かったが、これは日本人集団で上咽頭炎の発現割合が高かったことによる。日本人集団で認められた高度の有害事象の発現割合は全体集団と大きく異ならなかった。以上より日本人集団に特有の安全性上の懸念はないと判断した。

- 日本人集団では全体集団と比較して TEAE の発現割合が高かった（日本人集団 83.5%［表 2.7.4.5-4］、全体集団 73.0%［表 2.7.4.2-10］）が、これは日本人集団で上咽頭炎の発現割合が高かったことによる（日本人集団 31.6%［表 2.7.4.7-10］、全体集団 11.6%［Table APP.2.7.4.7.23］）。日本人集団で認められた上咽頭炎の重症度は大部分が軽度で（47/50 例）、高度はなかった（表 2.7.4.7-10 ）。
- 日本人集団及び全体集団とも有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合はそれぞれ 5.7%と 7.2%であった（表 2.7.4.5-4、表 2.7.4.2-10 ）。
- 日本人集団で認められた高度の有害事象は以下のとおりであった（表 2.7.4.7-10 ）。
  - 潰瘍性大腸炎（3 例）
  - 直腸癌（2 例）

- 副鼻腔炎、肺炎、ラクナ梗塞、機能的内視鏡下副鼻腔手術、子宮平滑筋腫（各 1 例）

死亡及び重篤な有害事象

UC を対象とした臨床試験で、日本人集団に死亡は認められなかった（表 2.7.4.5-3）。ミリキズマブ投与期間にミリキズマブ群で認められた重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ対照解析セット及び非対照併合解析セットのいずれでも日本人集団と全体集団で差はなかった。また、プラセボ対照解析セットの日本人集団での重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群でミリキズマブ群と比べて高かった。

以下のとおり、各プラセボ対照解析セットの各投与群で、重篤な有害事象の発現割合は全体集団及び日本人集団で差はなかった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.2-1）。

- UC Induction プラセボ対照解析セット
  - ミリキズマブ群：日本人集団 2.9%、全体集団 2.8%
  - プラセボ群：日本人集団 8.6%、全体集団 5.3%
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット
  - ミリキズマブ群：日本人集団 4.3%、全体集団 3.3%
  - プラセボ群：日本人集団 8.0%、全体集団 7.8%

非対照併合解析セットでも同様に、重篤な有害事象の発現割合は全体集団及び日本人集団で差はなかった。

- UC Treatment Regimen 併合解析セット：日本人集団 6.4%、全体集団 4.6%
- All UC Mirikizumab 併合解析セット：日本人集団 9.5%、全体集団 8.5%

各解析セットでミリキズマブ群及びミリキズマブ投与期間に認められた日本人集団での重篤な有害事象の内訳は以下のとおり。

	UC Induction	**UC Maintenance Mirikizumab Responder**	**UC Treatment Regimen**	**All UC Mirikizumab**
	プラセボ対照解析セット		**非対照併合解析セット**	
重篤な有害事象	3 例	2 例	3 例	15 例
内訳	潰瘍性大腸炎（2 例） 肺炎（1 例）	胃癌（1 例） 単径ヘルニア（1 例）	胃癌（1 例） 単径ヘルニア（1 例） 肺炎（1 例）	潰瘍性大腸炎（4 例） 直腸癌（3 例） 子宮平滑筋腫（2 例） 胃癌（1 例） 単径ヘルニア（1 例） 肺炎（1 例） 敗血症（1 例） 抜歯（1 例） 脳梗塞（1 例） 肘部管症候群（1 例） ラクナ梗塞（1 例） 神経学的身体症状症（1 例）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況

UC Induction プラセボ対照解析セット及び All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団と全体集団で、ミリキズマブ群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。一方、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット及び UC Treatment Regimen 併合解析セットでは、日本人集団で全体集団に比べてミリキズマブ群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

プラセボ対照解析セットの日本人集団では、プラセボ群でミリキズマブ群に比べて一貫して治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高く（表 2.7.4.5-3）、日本人集団と全体集団で見られた差は臨床的に問題ではないと考えられた。

各プラセボ対照解析セットで日本人集団と全体集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は以下のとおりであった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.2-1）。

- UC Induction プラセボ対照解析セット
  - ミリキズマブ群：日本人集団 2.0%、全体集団 1.6%
  - プラセボ群：日本人集団 17.1%、全体集団 7.2%
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット：
  - ミリキズマブ群：日本人集団 4.3%、全体集団 1.5%
  - プラセボ群：日本人集団 12.0%、全体集団 8.3%

各非対照併合解析セットの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

- UC Treatment Regimen 併合解析セット：日本人集団 4.3%、全体集団 1.8%
- All UC Mirikizumab 併合解析セット：日本人集団 8.2%、全体集団 4.8%

各解析セットでミリキズマブ群及びミリキズマブ投与期間に認められた日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は以下のとおり。

	UC Induction	**UC Maintenance Mirikizumab Responder**	**UC Treatment Regimen**	**All UC Mirikizumab**
	プラセボ対照解析セット		**併合解析セット**	
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 例	2 例	2 例	13 例
内訳	潰瘍性大腸炎（各 2 例）	胃癌（1 例） 注射部位過敏反応（1 例）	胃癌（1 例） 注射部位過敏反応（1 例）	潰瘍性大腸炎（7 例） 胃癌（1 例） 節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）（1 例） 筋肉痛（1 例） 過敏症（1 例） 強膜炎（1 例） 注射部位過敏反応（1 例）

表 2.7.4.5-3　有害事象の発現割合の概要（日本人集団）（UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

	UC Induction (Weeks 0-12)		**Maintenance (Weeks 12-52)**		**UC Treatment Regimen**	**All UC Mirikizumab**	**All Mirikizumab Exposures**
Event, n (%)	placebo IV Q4W N = 35	miri 300 mg IV Q4W N =102	placebo SC Q4W N = 25	miri 200 mg SC Q4W N =47	Miri N = 47	Miri N =158	Miri N =383
Participants with at least 1 TEAE	19 (54.3)	48 (47.1)	22 (88.0)	42 (89.4)	44 (93.6)	132 (83.5)	335 (87.5)
Deaths	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)
SAEs	3 (8.6)	3 (2.9)	2 (8.0)	2 (4.3)	3 (6.4)	15 (9.5)	47 (12.3)
Discontinuations from study treatment due to AE	6 (17.1)	2 (2.0)	3 (12.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	13 (8.2)	33 (8.6)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; miri = mirikizumab; N = number of participants in the safety analysis set; n = number of participants within each specific category; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = ulcerative colitis.

表 2.7.4.5-4　有害事象の発現割合の概要（治験薬投与中及び治験薬投与後）（日本人集団）（UC Treatment Regimen 併合解析セット、All UC Mirikizumab 併合解析セット、All Mirikizumab Exposures 併合解析セット）

	UC Treatment Regimen Integrated Analysis Set (N=47)		UC Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=158)		All Miri Exposures Integrated Analysis Set (N=383)	
Category	During miri treatment*a (Weeks 0-52) n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)	During miri treatment*a n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)	During miri treatment*a n (%)	During miri treatment and off miri*b n (%)
Treatment-emergent Adverse Events (TEAE)	44 (93.6)	44 (93.6)	132 (83.5)	142 (89.9)	335 (87.5)	347 (90.6)
TEAE by severity *c						
Mild	25 (53.2)	25 (53.2)	87 (55.1)	86 (54.4)	197 (51.4)	197 (51.4)
Moderate	18 (38.3)	18 (38.3)	36 (22.8)	45 (28.5)	108 (28.2)	118 (30.8)
Severe	1 (2.1)	1 (2.1)	9 (5.7)	11 (7.0)	30 (7.8)	32 (8.4)
Deaths	0	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)
Serious Adverse Events	3 (6.4)	3 (6.4)	15 (9.5)	19 (12.0)	47 (12.3)	51 (13.3)
Discontinuations from Study Treatment due to Adverse Event	2 (4.3)	2 (4.3)	13 (8.2)	16 (10.1)	33 (8.6)	36 (9.4)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = Ulcerative Colitis.

Overview of Adverse Events **Page 2 of 2**
All Miri Exposures Safety Population [redacted]
- All Treatment Periods where Miri is Administered plus off Miri/Post-Treatment Follow-up Time **PDPM**
All Miri Exposures Integrated Analysis Set - Patients from Japan Sites
(Studies: AMAC/AMAP, AMAN/AMBG/AMAP, AMBP, AMAF/AMAH, AMAK/AMAH, AMAJ/AMAH, AMAG/AMAX)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; UC = Ulcerative Colitis.

Notes:
Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
Discontinuations from Study Treatment in the miri plus off period include discontinuations occuring during placebo treatment.
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 AMAC/AMAP, AMAN/AMBG/AMAP.

***a All treatment periods where mirikizumab is administered.**
***b All treatment periods where mirikizumab is administered plus off miri/post-treatment follow-up time.**
***c Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.**

MedDRA Version 24.1.

表 2.7.4.5-5　いずれかの投与群で全期間に 2.0%以上の発現割合で認められた 3 ヵ月ごとの有害事象（日本人集団）（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

		UC Miri Exposures Integrated Analysis Set					
基本語	Preferred term	合計 (N=158) n (%)	～3 ヵ月 *a (N=158) n	4～6 ヵ月 *a (N=153) n	7～9 ヵ月 *a (N=138) n	10～12 ヵ月 *a (N=125) n	13 ヵ月～ *a (N=107) n
全有害事象		142 (89.9)	78	38	11	9	6
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		19 (12.0)	7	3	4	4	3
治験薬の中止に至った有害事象		16 (10.1)	3	3	2	3	5
上咽頭炎	Nasopharyngitis	54 (34.2)	19	17	6	4	8
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	24 (15.2)	7	6	4	2	5
頭痛	Headache	17 (10.8)	6	2	1	3	5
発熱	Pyrexia	15 (9.5)	3	1	0	2	9
関節痛	Arthralgia	11 (7.0)	3	3	3	0	2
背部痛	Back pain	9 (5.7)	2	1	1	4	1
痔核	Haemorrhoids	8 (5.1)	2	3	0	0	3
悪心	Nausea	8 (5.1)	3	2	1	0	2
貧血	Anaemia	7 (4.4)	3	1	2	1	0
胃腸炎	Gastroenteritis	7 (4.4)	1	3	1	0	2
倦怠感	Malaise	7 (4.4)	3	0	0	2	2
歯周炎	Periodontitis	7 (4.4)	0	1	3	0	3
咽頭炎	Pharyngitis	7 (4.4)	2	2	0	0	3
季節性アレルギー	Seasonal allergy	7 (4.4)	0	1	1	0	5
口内炎	Stomatitis	7 (4.4)	1	2	2	0	2

		UC Miri Exposures Integrated Analysis Set					
基本語	Preferred term	合計 (N=158) n (%)	～3ヵ月 *a (N=158) n	4～6ヵ月 *a (N=153) n	7～9ヵ月 *a (N=138) n	10～12ヵ月 *a (N=125) n	13ヵ月～ *a (N=107) n
子宮平滑筋腫 *c	Uterine leiomyoma *c	2 (3.8)	0	0	0	0	2
浮動性めまい	Dizziness	6 (3.8)	2	1	2	0	1
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	6 (3.8)	0	1	0	1	4
インフルエンザ	Influenza	6 (3.8)	0	1	1	1	3
注射部位反応	Injection site reaction	6 (3.8)	0	1	2	2	1
口腔ヘルペス	Oral herpes	6 (3.8)	1	2	0	0	3
腹部膨満	Abdominal distension	5 (3.2)	3	0	0	0	2
咳嗽	Cough	5 (3.2)	1	1	1	0	2
接触皮膚炎	Dermatitis contact	5 (3.2)	0	3	0	0	2
湿疹	Eczema	5 (3.2)	1	0	0	2	2
高血圧	Hypertension	5 (3.2)	1	1	0	2	1
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	5 (3.2)	2	1	0	1	1
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	5 (3.2)	1	0	2	0	2
腹部不快感	Abdominal discomfort	4 (2.5)	2	1	0	0	1
気管支炎	Bronchitis	4 (2.5)	0	2	0	0	2
ドライアイ	Dry eye	4 (2.5)	1	2	0	1	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	4 (2.5)	3	1	0	0	0
不眠症	Insomnia	4 (2.5)	3	0	0	1	0
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	4 (2.5)	0	2	0	0	2
末梢性浮腫	Oedema peripheral	4 (2.5)	2	1	0	0	1
四肢痛	Pain in extremity	4 (2.5)	0	2	0	1	1
肺炎	Pneumonia	4 (2.5)	2	1	1	0	0
そう痒症	Pruritus	4 (2.5)	4	0	0	0	0

		UC Miri Exposures Integrated Analysis Set					
基本語	Preferred term	合計 (N=158) n (%)	～3 ヵ月 *a (N=158) n	4～6 ヵ月 *a (N=153) n	7～9 ヵ月 *a (N=138) n	10～12 ヵ月 *a (N=125) n	13 ヵ月～ *a (N=107) n
歯髄炎	Pulpitis dental	4 (2.5)	0	0	0	0	4

Abbreviations: Miri = Mirikizumab; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; UC = ulcerative colitis
N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名：MedDRA/J ver24.1
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。
各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*a ～3 ヵ月は～91 日の期間を、4～6 ヵ月は 92～182 日の期間を、7～9 ヵ月は 183～273 日の期間を、10～12 ヵ月は 274～365 日の期間を、13 ヵ月～は 366 日～の期間を集計対象とした。
各期間はミリキズマブの初回投与日を起点とした経過日数とした。
*c: 女性特異的な事象に対する分母：N=52
本集団において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す
Data cut-off: [redacted] (AMAC); [redacted] (AMAN); [redacted] (AMBG); [redacted] (AMAP)
Notes:
UC miri exposures integrated analysis set includes studies AMAC/AMAP, AMAN/AMBG/AMAP.
The injection/infusion related terms in this table include non-study drug related injection/infusion related events. For the tables that taking proper consideration of patients at risk and time at risk for study drug injection/infusion site reaction, please reference the injection/infusion site reaction special topics.

2.7.4.5.3.2.5 注目すべき有害事象

本項では日本人集団の併合解析セットで注目すべき有害事象を評価した。各併合解析セットでの詳細な日本人集団の検討結果は第 2.7.4.7 項に示す。

2.7.4.5.3.2.5.1 肝に対する安全性

日本人集団での肝障害に関連する有害事象の発現状況は、全体集団と同様であった。UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団でミリキズマブ群の肝関連の TEAE（狭域語）の発現割合が全体集団に比べて高かったが、いずれの事象も重症度は軽度であった。全般的に、肝障害に関連する有害事象について、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。各解析セットでの概要は以下のとおりであった。

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団ではミリキズマブ群で 1.0%（1 例）に肝関連の TEAE（狭域語）が報告された（表 2.7.4.7-11）が、プラセボ群では認められなかった。全体集団のミリキズマブ群では 1.6%（15 例）、プラセボ群では 1.6%（5 例）に肝関連の TEAE（狭域語）が認められた（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群 6.4%（3 例）で肝関連の TEAE（狭域語）が報告された（表 2.7.4.7-12）が、プラセボ群では認められなかった。全体集団のミリキズマブ群で 3.1%（12 例）、プラセボ群で 2.1%（4 例）に肝関連の TEAE（狭域語）が認められた（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。日本人集団のミリキズマブ群で肝関連の TEAE の発現割合は高かったが、報告された事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝の各 1 例で、いずれの事象も重症度は軽度（表 2.7.4.7-9）であった。
- UC Induction プラセボ対照解析セット及び UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットでの肝関連臨床検査値の結果、日本人集団では、ULN の 5 倍以上の ALT 増加、ULN の 5 倍以上の AST 増加、ULN の 2 倍以上の ALP 増加、及び ULN の 2 倍以上の TBL 増加は認められなかった（第 5.3.5.1.2 項、Table 3.20 及び第 5.3.5.1.3 項、Table 3.29）。なお、全体集団での結果は第 2.7.4.2.1.7.1 項のとおり。UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団で、肝関連の TEAE の発現割合及び発現率は全体集団と大きく異ならなかった（それぞれ、日本人集団 6.4%及び 6.6/100PY［表 2.7.4.7-13］、全体集団 4.4%及び 4.5/100PY）［表 2.7.4.2-14］）。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団で、肝関連の TEAE の発現割合及び発現率は全体集団と異ならなかった（それぞれ、日本人集団 3.8%及び 2.5/100PY［表 2.7.4.7-13］、全体集団 4.5%及び 3.0/100PY［表 2.7.4.2-14］）。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-11
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-12
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-13
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.2 悪性腫瘍

一般的に UC と直腸癌発生リスクに関連があるとの報告を考慮した上で、以下の各解析セットの結果に基づき、日本人の集団での悪性腫瘍の報告が直ちに安全性上の懸念であるとは判断されなかった。

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団では、悪性腫瘍はミリキズマブ群及びプラセボ群のいずれでも認められなかった。全体集団のミリキズマブ群では 0.2%（2 例）に悪性腫瘍が認められ、プラセボ群では認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.2.2 項）。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 2.1%（1 例）に胃癌が認められた（表 2.7.4.7-14）が、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。全体集団のミリキズマブ群で 0.3%（1 例）、プラセボ群で 0.5%（1 例）に悪性腫瘍が認められた（表 2.7.4.2-28）。
- UC Treatment Regimen 併合解析セットで認められた日本人集団の悪性腫瘍は胃癌 1 例で、発現割合及び発現率は日本人集団で 2.1%及び 2.1/100PY（表 2.7.4.7-15）、全体集団で 0.3%及び 0.3/100PY であった（表 2.7.4.2-28）。治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットで認められた日本人集団の悪性腫瘍の状況は以下のとおりであった。
  - 悪性腫瘍は 5 例で認められ、発現割合及び発現率は全体集団と比較して日本人集団で高かった（日本人集団 3.2%及び 2.1/100PY［表 2.7.4.7-15］、全体集団 1.1%及び 0.7/100PY［表 2.7.4.2-28］）。
  - 悪性腫瘍の内訳は直腸癌 3 例、胃癌 1 例、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）1 例であり、このうち直腸癌 2 例及び胃癌 1 例は治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

多くの研究で UC と直腸癌発生リスクとの間に有意な関連があると報告されていること（第 2.7.4.2.1.7.2.1 項）、免疫調節剤（チオプリン）の長期投与に伴うリンパ増殖性障害のリスク上昇の可能性が報告（Beaugerie et al. 2009）されていることから、日本人集団で悪性腫瘍の発現割合及び発現率の高いことが直ちに安全性上の懸念であるとは判断されなかった。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-14
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-15
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.3 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象

UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット、UC Treatment Regimen 併合解析セットでは、日本人集団でうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象は認められなかった。All UC Mirikizumab 併合解析セットの自殺／自傷行為を除いたうつ病の発現状況は、全体集団と同様であり（日本人集団 0.6%及び 0.4/100PY［表

2.7.4.7-16］、全体集団 1.4%及び 0.9/100PY［表 2.7.4.2-32］）、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。All UC Mirikizumab 併合解析セットにおいて日本人集団に自殺／自傷行為は認められなかった。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-16
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.4 過敏症反応

ミリキズマブ群の過敏症反応の発現割合は全体集団に比べて日本人集団で高かったが、治験薬の投与日に発現した過敏症反応及び治験薬の投与翌日以降に発現した過敏症反応とも重篤な有害事象は報告されておらず、日本人集団での過敏症反応の発現が直ちに安全性上の懸念であるとは判断されなかった。

治験薬の投与日に発現した過敏症反応

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 1.0%（1 例、注入に伴う反応）認められ、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.7-17）。全体集団のミリキズマブ群では 1.0%（10 例）、プラセボ群で 0.3%（1 例）であった（第 2.7.4.2.1.7.4.2 項）。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 4.3%（2 例、発疹及び過敏症が各 1 例）認められ（表 2.7.4.7-18）、プラセボ群では認められなかった。全体集団のミリキズマブ群では 1.8%（7 例）、プラセボ群で 1.0%（2 例）であった（第 2.7.4.2.1.7.4.2 項）。
- UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 4.3%及び 4.3/100PY［表 2.7.4.7-19］、全体集団 2.3%及び 2.3/100PY［表 2.7.4.2-33］）。日本人集団で重篤な過敏症反応は見られなかった。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団より高かった（日本人集団 5.1%及び 3.5/100PY［表 2.7.4.7-19］、全体集団 2.2%及び 1.4/100PY［表 2.7.4.2-33］）。日本人集団で 2 例以上認められた治験薬の投与日に発現した過敏症反応は過敏症と注入に伴う反応で（いずれも 2 例）、重篤な過敏症反応は見られなかった。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-17
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-18
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-19
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

治験薬の投与翌日以降に発現した過敏症反応

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 2.0%（2 例、アレルギー性結膜炎、皮膚炎及び湿疹が各 1 例）、プラセボ群で 2.9%（1 例、湿疹）に認

められた（表 2.7.4.7-20）。全体集団のミリキズマブ群では 2.5%（24 例）、プラセボ群では 2.2%（7 例）に認められた（第 2.7.4.2.1.7.4.3 項）。

- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 6.4%（3 例、接触皮膚炎 2 例、過敏症及び注射部位過敏反応が各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.7-21）。全体集団のミリキズマブ群では 6.9%（27 例）、プラセボ群では 2.6%（5 例）に認められた（第 2.7.4.2.1.7.4.3 項）。
- UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 10.6%及び 11.4/100PY［表 2.7.4.7-22］、全体集団 8.7%及び 9.1/100PY［表 2.7.4.2-34］）。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 11.4%及び 8.4/100PY［表 2.7.4.7-22］、全体集団 7.1%及び 4.8/100PY［表 2.7.4.2-34］）。日本人集団で多く認められた治験薬の投与翌日以降に発現した過敏症反応は湿疹、接触皮膚炎（いずれも 5 例）、アレルギー性鼻炎（4 例）で、重篤な過敏症反応は見られなかった（表 2.7.4.7-22）。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-20
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-21
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-22
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.5 感染症及び日和見感染

いずれの解析セットでも、日本人集団での重篤な感染症の発現割合は全体集団と同様であった。また、日本人集団でミリキズマブ群とプラセボ群の重篤な感染症の発現割合は異ならなかった。日和見感染についても日本人集団と全体集団とで発現割合は大きく異ならず、潜在的な日和見感染を含む感染症について、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

重篤な感染症

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 1.0%（1 例）、プラセボ群で 2.9%（1 例）に認められた（表 2.7.4.7-23）。全体集団のミリキズマブ群では 0.7%（7 例）、プラセボ群では 0.6%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-37）。日本人集団のミリキズマブ群に認められた重篤な感染症は肺炎 1 例であった。肺炎は治験担当医師により因果関係が否定された。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、重篤な感染症は認められなかった。
- UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 2.1%及び 2.2/100PY［表 2.7.4.7-24］、全体集団 1.3%及び 1.3/100PY［表 2.7.4.2-37］）。日本人集団のミリキズマブ群に認められた重篤な感染症は、上記の肺炎 1 例であった。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と異ならなかった（日本人集団 1.3%及び 0.8/100PY［表 2.7.4.7-24］、全体集団 2.3%及び

1.5/100PY［表 2.7.4.2-37］）。日本人集団のミリキズマブ群に認められた重篤な感染症は、肺炎と敗血症各 1 例であった。いずれも治験担当医師により因果関係が否定された。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-23
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-24
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

日和見感染

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団で、日和見感染に関連する有害事象は認められなかった。
- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット及び UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団で、日和見感染に関連する有害事象が 1 例認められた（口腔カンジダ症）（表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-26）。
- All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 3.2%及び 2.1/100PY［表 2.7.4.7-26］、全体集団 1.7%及び 1.1/100PY［Table APP.2.7.4.7.101.］）。日本人集団で報告された日和見感染は帯状疱疹 2 例、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、サイトメガロウイルス性小腸炎の各 1 例で、重篤な日和見感染は見られなかった。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-25
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-26
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.6　注入部位反応及び注射部位反応

注入部位反応は日本人集団で 1 例に認められたが、重篤な有害事象ではなかった。注射部位反応の発現割合はいずれの解析セットとも日本人集団と全体集団で大きく異ならなかった。以上より、注入部位反応及び注射部位反応について、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

注入部位反応

- UC Induction プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 1.0%（1 例）（表 2.7.4.7-27）、全体集団のミリキズマブ群では 0.4%（4 例）（表 2.7.4.2-38）に認められた。日本人集団の 1 例に認められた注入部位反応は重篤ではなかった。

注射部位反応

- UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セットの日本人集団では、ミリキズマブ群で 10.6%（5 例）、プラセボ群で 4.0%（1 例）に認められた（表 2.7.4.7-28）。全

体集団のミリキズマブ群では 8.7%（34 例）、プラセボ群では 4.2%（8 例）に認められた（第 2.7.4.2.1.7.6.3.1 項）。日本人集団の 5 例に認められた注射部位反応は重篤ではなかった。

- UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 10.6%及び 15.4/100PY［表 2.7.4.7-29］、全体集団 8.7%及び 12.3/100PY［表 2.7.4.2-39］）。
- All UC Mirikizumab Exposures 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と同様であった（日本人集団 8.8%及び 5.6/100PY［表 2.7.4.7-29］、全体集団 8.6%及び 5.6/100PY［表 2.7.4.2-39］）。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-27
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	表 2.7.4.7-28
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-29
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.3.2.5.7 脳心血管イベント

プラセボ対照解析セットの日本人集団では、脳心血管イベント及び MACE の発現は確認されず、All UC Mirikizumab 併合解析セットでも全体集団と大きく異ならなかったため、脳心血管イベントについて日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

- UC Induction プラセボ対照解析セット、UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット及び UC Treatment Regimen 併合解析セットの日本人集団で、脳心血管系事象及び MACE に関連する有害事象は認められなかった。
- 脳心血管イベントについて、All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合及び発現率は、全体集団と同様であった（日本人集団 0.7%及び 0.4/100PY［表 2.7.4.7-30］、全体集団 0.8%及び 0.5/100PY［表 2.7.4.2-40］）。日本人集団に認められた脳心血管系イベントは脳梗塞及びラクナ梗塞各 1 例であった。脳梗塞及びラクナ梗塞は治験担当医師により因果関係が否定された。
- MACE について、All UC Mirikizumab 併合解析セットの日本人集団の発現割合と発現率は、全体集団と大きく異ならなかった（日本人集団 0.7%及び 0.4/100PY［表 2.7.4.7-30］、全体集団 0.4%及び 0.2/100PY［表 2.7.4.2-41］）。日本人集団に認められた MACE は上記の脳梗塞及びラクナ梗塞各 1 例であった。

各併合解析セットでの詳細な発現状況は以下に示した。

UC Induction プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Maintenance Mirikizumab Responder プラセボ対照解析セット	有害事象は認められなかった。
UC Treatment Regimen 併合解析セット	表 2.7.4.7-30
All UC Mirikizumab 併合解析セット	

2.7.4.5.4 薬物相互作用

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、直接的に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。詳細について第2.7.2.3.1.10 項に示した。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.5.1 ミリキズマブ臨床試験期間中の妊娠

第 3 相 UC 臨床試験での妊娠

女性被験者の妊娠

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、5 例の女性被験者がミリキズマブの UC を対象とした臨床試験期間中に妊娠した。このうち 4 例の被験者が妊娠中にミリキズマブに曝露し、1 例は妊娠前にミリキズマブに曝露した。表 2.7.4.5-6 にこれらの妊娠転帰をまとめた。

5 例の妊娠転帰の内訳は以下のとおりであった。

- 1 例は胎児への悪影響は見られず、出産に至った。
- 2 例は人工妊娠中絶を実施した。
- 1 例は妊娠 9 週時点で原因不明の自然流産であった。
- 1 例は転帰不明であった。

表 2.7.4.5-6 ミリキズマブの曝露がある UC 患者の女性被験者による妊娠（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Outcome	No. of Event (n)	Percent (%) of Total Female Exposure (n/5)
Normal outcome	1	20%
Elective abortion	2	40%
Spontaneous abortion	1	20%
Unknown lost to follow-up	1	20%

Abbreviations: n = number of participants within each specific category; UC = ulcerative colitis.

男性被験者のパートナーによる妊娠

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、3 例の男性被験者のパートナーが男性被験者の UC を対象とした臨床試験への参加中に妊娠した。表 2.7.4.5-7 にこれらの妊娠転帰をまとめた。

3 例の妊娠転帰の内訳は以下のとおりであった。

- 1 例は胎児への悪影響は見られず、出産に至った。
- 1 例は妊娠 9 週時点で原因不明の自然流産であった。
- 1 例は転帰不明であった。

表 2.7.4.5-7 ミリキズマブの曝露がある UC 患者の男性被験者のパートナーによる妊娠（All UC Mirikizumab 併合解析セット）

Outcome	No. of Event (n)	Percent (%) of Total Male Exposure (n/3)
Normal outcome	1	33.3%
Spontaneous abortion	1	33.3%
Unknown lost to follow-up	1	33.3%

Abbreviations: n = number of participants within each specific category; UC = ulcerative colitis.

2.7.4.5.5.2 ミリキズマブ臨床試験期間中の授乳

すべての臨床試験で授乳中にミリキズマブが使用されたことはなかった。

2.7.4.5.5.3 妊娠及び授乳時の使用に関する結論

UC 臨床試験でのミリキズマブ群のすべての被験者及びパートナーの妊娠の結果の評価から、妊娠又は授乳に関する重要な安全性の所見は確認されなかった。

2.7.4.5.6 過量投与

ミリキズマブの過量投与の徴候及び症状は明らかではない。ミリキズマブの IV 投与は医療機関で実施するため、偶発的過量投与の可能性は重大なリスクではないと考えられる。

ミリキズマブの SC 投与は単回投与用の注入器で行われるため、過量投与が発生する可能性は低く、偶発的過量投与の可能性は重大なリスクではないと考えられる。

臨床試験ではミリキズマブを最高で 2400 mg まで IV 投与したが、試験期間中の死亡、重篤な TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した被験者は認められなかった。臨床試験では、治験実施計画書で規定された以上に過量投与した事例は報告されていない。ミリキズマブの既知の解毒剤は存在しない。

2.7.4.5.7 薬物乱用

ミリキズマブなどのヒト化 IgG4 モノクローナル抗体では、嗜癖症をもたらす乱用又は依存に関連する報告は認められず、科学論文やミリキズマブの臨床試験での報告もない。

ミリキズマブの薬物依存に関する非臨床試験は実施していない。これまでに実施したミリキズマブの臨床試験で、ミリキズマブの身体的又は精神的依存性を示唆する結果は得られていない。

UC 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、「薬物乱用および依存 SMQ（20000101）」に該当する TEAE をレビューし、中毒作用を得る又は嗜癖の維持を目的とする薬物乱用を示唆する事象を特定した。All UC Mirikizumab 併合解析セットでは、薬物乱用又は薬物依存を示唆する事象（SMQ）は認められなかった。

以上のことから、非合法な目的でミリキズマブが乱用される可能性はリスクとして想定されない。

2.7.4.5.8 離脱及びリバウンド

ミリキズマブの使用に関連する離脱症状やリバウンドは知られていない。これまでに実施したミリキズマブの臨床試験で、離脱症状又はリバウンドが認められた被験者は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ミリキズマブが自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は知られていない。これまでに実施したミリキズマブの臨床試験で、ミリキズマブによる自動車運転又は機械操作能力に対する影響や精神機能の障害が認められた被験者は報告されていない。

2.7.4.5.10 臨床薬理試験の安全性評価

ミリキズマブの安全性を、生物薬剤学及び臨床薬理プログラムの一環として評価した。本項では、個々の試験の安全性の結果を併合し要約した。これらの試験の PK 及び PD の結果は第 2.7.1 項及び第 2.7.2 項に要約した。

生物薬剤学及び臨床薬理プログラムは 13 試験で構成されており、これらの試験で投与されたミリキズマブの用量の範囲は 60～2400 mg であった。

13 試験のうち、健康被験者を対象とした 12 試験を併合した（Table APP.2.7.4.7.118）。

本項に示す安全性データは健康被験者のみを対象としている。Integrated summary of safety 集団はミリキズマブ又はプラセボのいずれかを 1 回以上投与された被験者と定義した。AMAA 試験には健康被験者及び乾癬患者の両被験者が含まれるが、健康被験者のデータのみを併合した。

すべての有害事象は MedDRA version 24.0 を用いて集計した。

2.7.4.5.10.1 生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析での全般的な曝露状況

生物薬剤学及び臨床薬理試験 12 試験の併合解析での曝露状況の要約は以下のとおりであった。曝露状況の詳細は Table APP.2.7.4.7.119 に示した。

- ミリキズマブ又はプラセボを少なくとも 1 回投与された被験者は、全体で 873 例であった。
  - ミリキズマブ投与は 851 例で、ミリキズマブの投与回数は 996 回であった。
- ミリキズマブ又はプラセボの単回 IV 投与は、114 例で行った。
  - ミリキズマブの単回 IV 投与は 98 例であった。
- ミリキズマブ又はプラセボを少なくとも 1 回 SC 投与された被験者は、759 例であった。
  - ミリキズマブの SC 投与は 753 例で、ミリキズマブの投与回数は 898 回であった。

2.7.4.5.10.2 解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析に含まれる被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の要約は、以下のとおりであった。その他のすべての人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、Table APP.2.7.4.7.120 に示した。

- アジア人は 11.7%
- 女性は 52.6%
- 年齢の中央値は 41 歳
- BMI の中央値は 25.82 kg/m^2

2.7.4.5.10.3 生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析での被験者の内訳

ミリキズマブ又はプラセボを少なくとも 1 回投与された被験者 873 例のうち、861 例（98.6%）が試験を完了した。生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析に含まれる被験者の内訳の詳細は Table APP.2.7.4.7.121 に示した。

試験中止に至った有害事象の一覧は第 2.7.4.5.10.4.3 項に示した。

2.7.4.5.10.4 有害事象

2.7.4.5.10.4.1 TEAE

生物薬剤学及び臨床薬理試験 12 試験の併合解析で、用量に関連する臨床的に重要な安全性又は忍容性の問題は認められなかった。これらの試験では、ミリキズマブが投与された 851 例中 400 例（47.0%）で TEAE が報告された。ミリキズマブを投与した被験者で認められた因果関係を問わない TEAE のうち、最も発現割合の高かった事象は注射部位反応であった（22.2%）。ミリキズマブを投与した被験者で認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE のうちでも、注射部位反応の発現割合が最も高かった（22.2%）。ミリキズマブを投与した被験者の 1%以上で認められた TEAE の概要は Table APP.2.7.4.7.130 に示した。

注射部位反応

生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析で見られた TEAE のうち、最も多く報告された PT は注射部位反応であり、ミリキズマブの投与を受けた被験者 851 例中 189 例に見られた（22.2%、Table APP.2.7.4.7.127）。

注射部位反応として報告された有害事象には、治験薬投与後に見られた紅斑、硬結、疼痛、そう痒感、及び浮腫が含まれた。注射部位反応のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。高度の注射部位反応は 7 例に見られた（Table APP.2.7.4.7.133）。注射部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（第 2.7.4.5.10.4.3 項）。

注射部位反応の有害事象が報告された場合に、注射部位反応に含まれる紅斑、硬結、疼痛、そう痒感、及び浮腫を個別に更に評価した。生物薬剤学及び臨床薬理試験の一部では、注射部位反応を注射部位反応追跡調査票を利用して前向きに記録した。注射部位局所での忍容性は、紅斑、硬結、疼痛、そう痒感、及び浮腫の個別の検討に基づき評価した。治験担当医師が、これらの注射部位反応の事象の重症度、持続期間、及び治験薬の投与に関連する発現時期を評価した。

注射部位反応の前向きな評価が治験実施計画書に規定されていた試験を含めた全体で、ミリキズマブが投与された 322 例（43%）に 856 件の注射部位反応が見られた。注射部位反応は主に投与中（事象の 53.2%）又は投与後 30 分以内（事象の 38.9%）に見られた。

最も多く認められた注射部位反応は注射部位疼痛（注射部位反応に含まれる事象の 53.4%）であり、疼痛の 63.7%は軽度、6.6%は中等度であった。紅斑は注射部位反応に含まれる事象の 32.6%を占め、紅斑の 60.9%は顕著ではあるが軽度な発赤として報告された。硬結、浮腫、及びそう痒感の発現割合は比較的低く、それぞれ 5.3%、4.9%、及び 4.0%であった。

2.7.4.5.10.4.2 重篤な有害事象

生物薬剤学及び臨床薬理試験 12 試験の併合解析で、試験中止に至った重篤な有害事象（脳の悪性新生物）が 1 例に発現したが、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。この重篤な有害事象の詳細は Table APP.2.7.4.7.123 に示した。

2.7.4.5.10.4.3 試験中止に至った有害事象

第 2.7.4.5.10.4.2 項に示したとおり、ミリキズマブを投与した 1 例で試験中止に至った重篤な有害事象（脳の悪性新生物）が認められたが、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。当該事象の詳細は Table APP.2.7.4.7.124 に示した。

2.7.4.5.10.4.4 死亡

生物薬剤学及び臨床薬理試験で死亡は認められなかった。

2.7.4.5.10.5 臨床検査値

一部の被験者で臨床検査値が基準範囲外となったが、この変化は概して一過性で、単発的に認められた。臨床検査値の詳細は Table APP.2.7.4.7.136 及び Table APP.2.7.4.7.137 に示した。

2.7.4.5.10.6 バイタルサイン（血圧、心拍数）

個別の試験並びに生物薬剤学及び臨床薬理試験の併合解析データベースでは、バイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。バイタルサインの詳細は Table APP.2.7.4.7.138 及び Table APP.2.7.4.7.139 に示した。

2.7.4.5.10.7 心電図

安全性を詳細に評価するために、臨床薬理試験 2 試験（AMAA 試験及び AMAD 試験）で包括的な 12 誘導心電図データを収集した。いずれの試験でも、各試験のスケジュールに従って収集したデジタル 12 誘導心電図（3 回測定）データを各施設の専門医が評価した。その他の臨床薬理試験では、規定した評価時点で 12 誘導心電図（1 回測定）データを収集し、試験期間中の安全性モニタリングに用いた。これら個々の試験から報告された心電図データの評価では、心電図パラメータの臨床的に重要な変化は見られなかった。さらに、AMAA 試験及び AMAD 試験でミリキズマブが QRS、PR、又は RR 間隔に影響を及ぼす可能性について評価したが、プラセボとの間に明らかな差は見られなかった（Table APP.2.7.4.7.140）。

QT 間隔

AMAA 試験及び AMAD 試験での QTcF 間隔の絶対値の最大値及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値ごとの被験者の割合を表 2.7.4.5-8 に示す。QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者の割合に用量依存性は認められず、プラセボ群とミリキズマブ群で同様であった。いずれの投与群でも QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。

表 2.7.4.5-8 QTcF 間隔の絶対値の最大値及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値ごとの被験者の割合（AMAA 試験及び AMAD 試験）

Treatment	Absolute			Max increase from baseline	
	>450 msec n (%)	>480 msec n (%)	>500 msec n (%)	>30 msec n (%)	>60 msec n (%)
Placebo (N = 12)	2 (16.7%)	0	0	0	0
<= 125 mg mirikizumab* (N = 11)	1 (9.1%)	0	0	0	0

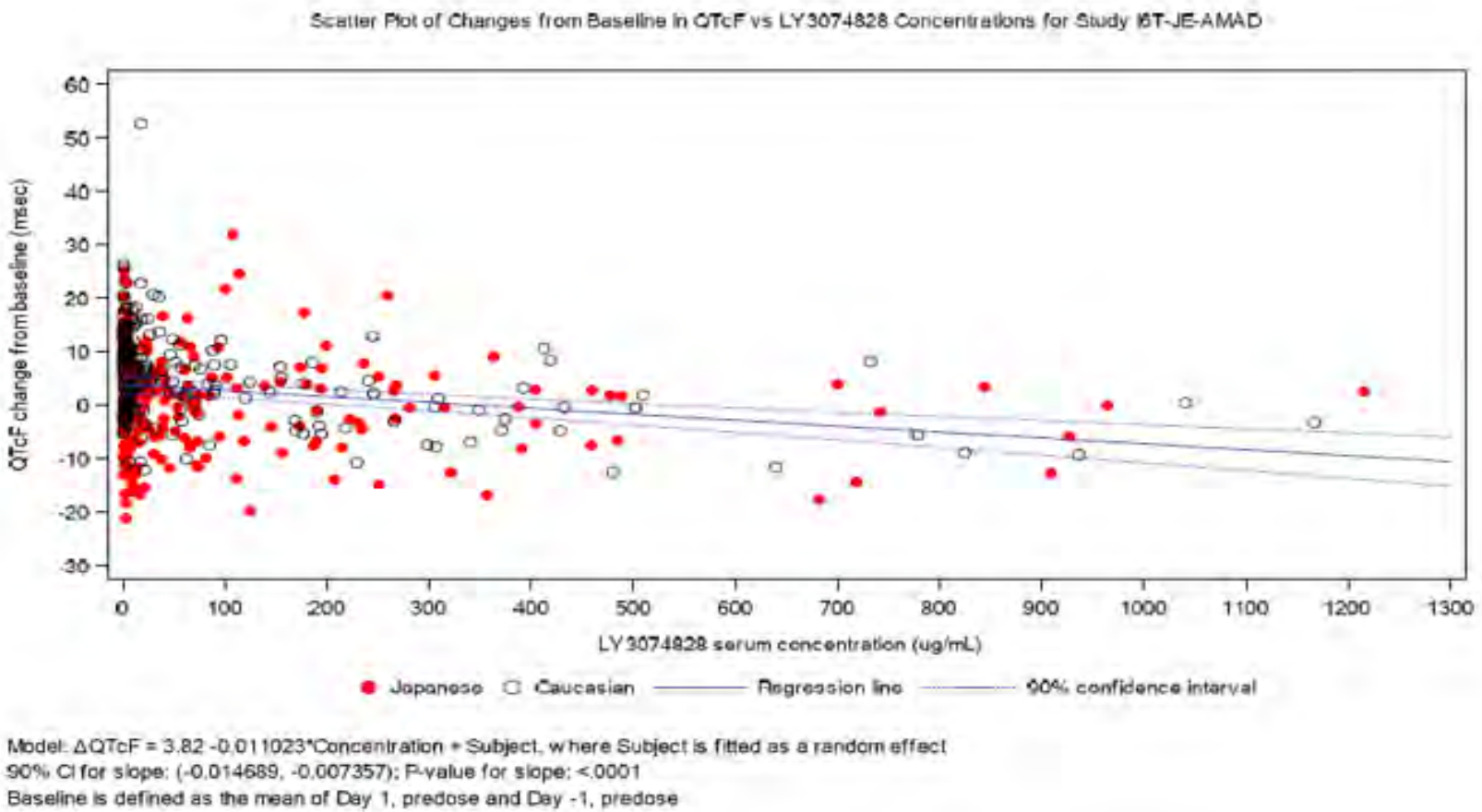
200 mg mirikizumab (N = 12)	2 (16.7%)	0	0	1 (8.3%)	0
600 mg mirikizumab (N = 9)	2 (22.2%)	0	0	1 (11.1%)	0
1200 mg mirikizumab (N = 6)	3 (50.0%)	0	0	0	0
2400 mg mirikizumab (N = 6)	2 (33.3%)	0	0	0	0
Overall mirikizumab (N = 44)	10 (22.7%)	0	0	2 (4.5%)	0

Abbreviations: N = total number of participants who received at least one dose of mirikizumab or placebo; n = number of participants with result in the specified limits.

* <=125 mg includes doses 60 mg and 120 mg

AMAD 試験で、血清中ミリキズマブ濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関連を検討した。心電図を 3 回測定し平均値を解析に用いた。横軸に血清中ミリキズマブ濃度、縦軸に ΔQTcF をプロットした散布図を作成した。ΔQTcF を反応変数、時間を一致させた血清中ミリキズマブ濃度を共変量、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用した。このモデルからの切片及び傾き、並びにその 90% CI を図 2.7.4.5-1 に示した。

血清中ミリキズマブ濃度と ΔQTcF をプロットした散布図を図 2.7.4.5-1 に示す。回帰直線の傾きは負の値を示したことから、臨床推奨用量を超えた場合の血清中ミリキズマブ濃度でも、QT 間隔が延長する可能性はないことが示された。



Abbreviations: CI = confidence interval; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.

図 2.7.4.5-1　QTcF のベースラインからの変化量とミリキズマブ濃度をプロットした散布図（AMAD 試験）

また、AMAA 試験、AMAD 試験、又は臨床薬理試験の併合安全性データベースに含まれるその他の試験で、臨床的に重要な心電図所見又は心電図に関連する TEAE は認められなかった。

AMAA 試験及び AMAD 試験での 12 誘導心電図データの概要を Table APP.2.7.4.7.140 に示した。

2.7.4.5.10.8 臨床薬理試験の安全性評価の結論

生物薬剤学及び臨床薬理プログラムの併合解析で得られた結果の概要は以下のとおりであった。

- 生物薬剤学及び臨床薬理プログラムのうち、健康被験者を対象とした試験の併合解析の結果、検討したすべての用量範囲で用量と安全性に明確な関連は見られず、ミリキズマブは許容可能な安全性プロファイルを示した。
- おおむね TEAE は一過性で軽度であり、処置を必要とすることなく回復した。
- 死亡は認められず、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が 1 例（脳の悪性新生物）認められた。ミリキズマブを投与した健康被験者で、その他に特記すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.11 自己投与の安全性への影響

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、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いた自己投与を行い、有効性、安全性、及び PK への影響を評価した。

AMAP 試験の一部の日本人集団を対象としたプレフィルドシリンジ（10 例）又はオートインジェクター（10 例）を用いた自己投与では、注目すべき有害事象である過敏症反応及び注射部位反応を含めた安全性の懸念は認められなかった。

AMAP 試験で自己投与を実施した一部の日本人集団で自己投与評価期間に報告された TEAE を表 2.7.4.5-9 に示す。オートインジェクターでは 1 例、プレフィルドシリンジでは 4 例の被験者で TEAE が報告された。

プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターのいずれでも、自己投与を実施した被験者では以下の有害事象は認められなかった。

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

プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターのいずれでも注目すべき有害事象である過敏症反応及び注射部位反応の発現は認められなかった。

また、医療機器に関する問題（高位グループ語）は認められなかった。

表 2.7.4.5-9　オートインジェクター又はプレフィルドシリンジによる自己投与評価期間に報告された有害事象の発現割合（自己投与を実施した日本人集団）

Treatment-Emergent Adverse Events　　Page 1 of 2
MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class　　[redacted]
Safety Population - Patients from Japan Self-Injection Cohort　　PDPM
I6T-MC-AMAP
Data cutoff: [redacted]

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	AI (N=10) n (%)	PFS (N=10) n (%)	Total (N=20) n (%)
Subjects with >= 1		1 (10.0)	4 (40.0)	5 (25.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (20.0)	2 (10.0)
Pyrexia	発熱	0	2 (20.0)	2 (10.0)
Malaise	倦怠感	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Constipation	便秘	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Stitch abscess	縫合糸膿瘍	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	0	1 (5.0)
Headache	頭痛	1 (10.0)	0	1 (5.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Insomnia	不眠症	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (10.0)	1 (5.0)
Hip arthroplasty	股関節形成	0	1 (10.0)	1 (5.0)

Abbreviations: PFS = pre-filled syringe; AI = auto-injector; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
See complete footnote on last page of the output.

Treatment-Emergent Adverse Events **Page 2 of 2**
MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class [redacted]
Safety Population - Patients from Japan Self-Injection Cohort **PDPM**
I6T-MC-AMAP
Data cutoff: [redacted]

Abbreviations: PFS = pre-filled syringe; AI = auto-injector; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

MedDRA Version 24.1.

2.7.4.6　市販後データ

本申請時点で、ミリキズマブはいずれの国又は地域でも未承認であり、市販後データは得られていない。

【参考文献】

Aitola P, Karvonen AL, Matikainen M. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Ann Chir Gynaecol*. 1994;83(4):275-278.

Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1607-1615.e1.

Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.

Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):359-370.

Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374(9701):1617-1625.

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001a;91(4):854-862.

Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001b;96(4):1116-1122.

Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-1411.

Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):360-368.

Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, et al. Inflammatory bowel disease phenotype as risk factor for cancer in a prospective multicentre nested case-control IG-IBD study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):913-924.

Burisch J, Lophaven S, Munkholm P, Langholz E. Surgery, cancer and mortality among patients with ulcerative colitis diagnosed 1962-1987 and followed until 2017 in a Danish population-based inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(3):339-349.

Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: A hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25-31.

Chang K, Lee HS, Kim YJ, et al. Increased risk of herpes zoster infection in patients with inflammatory bowel diseases in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1928-1936.e2.

Chen Y, Wang X. Increased risk of stroke among patients with inflammatory bowel disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02159.

Choi K, Chun J, Han K, et al. Risk of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide, population-based study. *J Clin Med*. 2019a;8(5):654.

Choi YJ, Lee DH, Shin DW, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019b;50(7):769-779.

Close H, Mason JM, Wilson DW, et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: cohort study using the general practice research database. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139745.

Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1771-1780.

Côté-Daigneault J, Bessissow T, Nicolae MV, et al. Herpes zoster incidence in inflammatory bowel disease patients: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5):914-918.

Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. *Ther Innov Regul Sci.* 2016;50(4):455-463.

Dolapcioglu C, Soylu A, Kendir T, et al. Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(5):1442-1448.

Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130(10):837-844.

Draft guidance for industry. Ulcerative colitis: clinical trial endpoints. August 2016. Accessed February 07, 2021. https://www.fda.gov/media/99526/download

Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.

Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut*. 2019;68(9):1606-1612.

Gill GS, Fernandez SJ, Malhotra N, et al. Major acute cardiovascular events in patients with inflammatory bowel disease. *Coron Artery Dis.* 2020;32(1):73-77.

Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):3-15.

Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, et al. Inflammatory bowel disease and completed suicide in Danish adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2158-2161.

Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1483-1490.

Hong SN, Kim HJ, Kim KH, et al. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):253-263.

Huang WS, Tseng CH, Chen PC, et al. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):561-565.

HUMIRA [US package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2021.

[IPD] Incidence Prevalence Database. Available at: https://www.tdrdata.com/ipd/ipd_searchresultsdataresultslistlinkV2?Type=Summary&ICDCode=151.&Source=Summary. Accessed April 25, 2022.

Irving P, Barrett K, Nijher M, de Lusignan S. Prevalence of depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease and associated healthcare use: population-based cohort study. *Evid Based Ment Health*. 2021;24(3):102-109.

Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013a;11(1):43-48.

Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013b;108(12):1869-1876.

Jung YS, Han M, Park S, et al. Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: A nationwide population-based study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):954-962.

Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(12):1405-1413.

Karlén P, Löfberg R, Broström O, et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1047-1052.

Keller JJ, Wang J, Huang YL, et al. Increased risk of stroke among patients with ulcerative colitis: a population-based matched cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(7):805-812.

Khan N, Patel D, Trivedi C, et al. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1919-1927.e3.

Kochar B, Barnes EL, Long MD, et al. Depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):80-85.

Kraemer HC. Events per person-time (incidence rate): a misleading statistic? Stat Med. 2009;28(6):1028-1039.

Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2):e56944.

Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace*. 2014;16(4):477-484.

Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353-1365.

Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):420-429.

Ludvigsson JF, Holmgren J, Grip O, et al. Adult-onset inflammatory bowel disease and rate of serious infections compared to the general population: a nationwide register-based cohort study 2002-2017. *Scand J Gastroenterol*. 2021a;56(10):1152-1162.

Ludvigsson JF, Olén O, Larsson H, et al. Association between inflammatory bowel disease and psychiatric morbidity and suicide: A Swedish nationwide population-based cohort study with sibling comparisons. *J Crohns Colitis*. 2021b;15(11):1824-1836.

Meyers TJ, Weiner AB, Graff RE, et al. Association between inflammatory bowel disease and prostate cancer: A large-scale, prospective, population-based study. *Int J Cancer*. 2020;147(10):2735-2742.

Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212989.

Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007;45(5):1267-1274.

PhUSE resources page. Analysis and Displays Associated with Adverse Events: Focus on Adverse Events in Phase 2-4 Clinical Trials and Integrated Summary Documents. 2017.
Available at https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Standard+Analyses+and+Code+Sharing/Analyses+and+Displays+Assoc

iated+with+Adverse+Events+Focus+on+Adverse+Events+in+Phase+2-4+Clinical+Trials+and+Integrated+Summary.pdf. Accessed May 12, 2022.

Ramos-Rodriguez AJ, Timerman D, Khan A, et al. The in-hospital burden of hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a decade nationwide analysis from 2004 to 2014. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):547-552.

Regev A, Seeff LB, Merz M, et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf*. 2014;37(Suppl 1):S47-S56.

Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-787.

Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):201 211.

Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1700 1709.

REMICADE [US package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2021.

Riegler G, D'Incà R, Sturniolo GC, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(1):93-98.

Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-1132.

Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2013;62(5):689-694.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476.

Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):504-514.

Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):331-337.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397.

Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012b;142(2):257-265.e1-3.

Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):204-213.

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014a;146(1):96-109.e1.

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014b;146(1):85-95.

Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.e12.

Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized controlled trial: subcutaneous vs intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2340-2353.

Sheriff MZ, Mansoor E, Luther J, et al. Opportunistic infections are more prevalent in crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):291-300.

SIMPONI [US package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2019.

So J, Tang W, Leung WK, et al. Cancer risk in 2621 Chinese patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2061-2068.

Soh H, Chun J, Han K, et al. Increased risk of herpes zoster in young and metabolically healthy patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study. *Gut Liver*. 2019;13(3):333-341.

Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1623-1631.

Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: a population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235142.

Tarar ZI, Zafar MU, Farooq U, et al. Burden of depression and anxiety among patients with inflammatory bowel disease: results of a nationwide analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(2):313-321.

van den Heuvel TRA, Wintjens DSJ, Jeuring SFG, et al. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort. *Int J Cancer*. 2016;139(6):1270-1280.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107-2116.

Xiao Z, Pei Z, Yuan M, et al. Risk of stroke in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2774-2780.

Yuan M, Zhou HY, Xiao XL, et al. Inflammatory bowel disease and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2016;202:106-109.

Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012;12:41.

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5) 2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照