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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 臨床試験一覧 1
2.7.6.2 I6T-MC-AMAE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 7
2.7.6.2.1 試験概要 7
2.7.6.2.2 試験成績 10
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 10
2.7.6.2.2.2 薬物動態 10
2.7.6.2.2.3 安全性 14
2.7.6.2.2.3.1 有害事象 14
2.7.6.2.2.3.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 14
2.7.6.2.2.3.3 注射部位評価 14
2.7.6.2.2.3.4 臨床検査値、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 15
2.7.6.2.2.3.5 免疫原性 15
2.7.6.2.3 結論 15
2.7.6.3 I6T-MC-AMAL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項） 16
2.7.6.3.1 試験概要 16
2.7.6.3.2 試験成績 19
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 19
2.7.6.3.2.2 薬物動態 19
2.7.6.3.2.3 安全性 22
2.7.6.3.2.3.1 有害事象 22
2.7.6.3.2.3.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 22
2.7.6.3.2.3.3 注射部位評価 22
2.7.6.3.2.3.4 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 23
2.7.6.3.2.3.5 免疫原性 23
2.7.6.3.3 結論 23
2.7.6.4 I6T-MC-AMBW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.3 項） 24
2.7.6.4.1 試験概要 24
2.7.6.4.2 試験成績 27
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 27
2.7.6.4.2.2 薬物動態 27
2.7.6.4.2.3 安全性 31
2.7.6.4.2.3.1 有害事象 31
2.7.6.4.2.3.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 32
2.7.6.4.2.3.3 臨床検査値及びバイタルサイン 32
2.7.6.4.2.3.4 免疫原性 32
2.7.6.4.3 結論 33
2.7.6.5 I6T-JE-AMAD 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 34
2.7.6.5.1 試験概要 34
2.7.6.5.2 試験成績 37
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 37
2.7.6.5.2.2 安全性 37
2.7.6.5.2.2.1 有害事象 37
2.7.6.5.2.2.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 38
2.7.6.5.2.2.3 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 38
2.7.6.5.2.2.4 免疫原性 38
2.7.6.5.2.3 薬物動態 38
2.7.6.5.3 結論 41
2.7.6.6 I6T-MC-AMAA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項） 46

2.7.6.6.1 試験概要 46
2.7.6.6.2 試験成績 50
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 50
2.7.6.6.2.2 安全性 50
2.7.6.6.2.2.1 有害事象 50
2.7.6.6.2.2.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 50
2.7.6.6.2.2.3 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 51
2.7.6.6.2.2.4 免疫原性 51
2.7.6.6.2.3 薬物動態 51
2.7.6.6.2.4 薬力学 51
2.7.6.6.3 結論 52
2.7.6.7 I6T-MC-AMAC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 53
2.7.6.7.1 試験概要 53
2.7.6.7.2 試験成績（全体） 62
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 62
2.7.6.7.2.2 被験者背景 63
2.7.6.7.2.3 有効性 64
2.7.6.7.2.4 薬物動態 68
2.7.6.7.2.5 安全性 69
2.7.6.7.2.5.1 治験薬の曝露状況 69
2.7.6.7.2.5.2 有害事象 70
2.7.6.7.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象 75
2.7.6.7.2.5.3.1 死亡 75
2.7.6.7.2.5.3.2 重篤な有害事象 75
2.7.6.7.2.5.4 その他の重要な有害事象 75
2.7.6.7.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 75
2.7.6.7.2.5.4.2 注目すべき有害事象 76
2.7.6.7.2.5.4.2.1 過敏症反応 76
2.7.6.7.2.5.4.2.2 注入部位反応及び注射部位反応 77
2.7.6.7.2.5.5 バイタルサイン、臨床検査値、及び免疫原性 77
2.7.6.7.3 試験成績（日本人） 78
2.7.6.7.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 78
2.7.6.7.3.2 被験者背景 78
2.7.6.7.3.3 有効性 78
2.7.6.7.3.4 安全性 80
2.7.6.7.3.4.1 治験薬の曝露状況 80
2.7.6.7.3.4.2 死亡及び重篤な有害事象 81
2.7.6.7.3.4.3 その他の重要な有害事象 81
2.7.6.7.3.4.3.1 治験薬投与中止に至った有害事象 81
2.7.6.7.3.4.3.2 注目すべき有害事象 81
2.7.6.7.3.4.3.2.1 過敏症反応 81
2.7.6.7.3.4.3.2.2 注入部位反応及び注射部位反応 82
2.7.6.7.4 結論 82
2.7.6.8 I6T-MC-AMAN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 133
2.7.6.8.1 試験概要 133
2.7.6.8.2 試験成績（全体） 141
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 141
2.7.6.8.2.2 被験者背景 141
2.7.6.8.2.3 有効性 141
2.7.6.8.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性検定の結果 141
2.7.6.8.2.3.2 主要評価項目 143
2.7.6.8.2.3.3 重要な副次評価項目 144

2.7.6.8.2.3.4　その他の副次評価項目 144
2.7.6.8.2.4　薬物動態 145
2.7.6.8.2.5　安全性 145
2.7.6.8.2.5.1　治験薬の曝露状況 145
2.7.6.8.2.5.2　有害事象 145
2.7.6.8.2.5.3　死亡及び重篤な有害事象 146
2.7.6.8.2.5.3.1　死亡 146
2.7.6.8.2.5.3.2　重篤な有害事象 146
2.7.6.8.2.5.4　その他の重要な有害事象 146
2.7.6.8.2.5.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象 146
2.7.6.8.2.5.4.2　注目すべき有害事象 146
2.7.6.8.2.5.5　バイタルサイン及び臨床検査値 147
2.7.6.8.2.5.6　免疫原性 147
2.7.6.8.3　試験成績（日本人） 147
2.7.6.8.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 147
2.7.6.8.3.2　被験者背景 148
2.7.6.8.3.3　有効性 148
2.7.6.8.3.4　安全性 149
2.7.6.8.3.4.1　治験薬の曝露状況 149
2.7.6.8.3.4.2　有害事象 149
2.7.6.8.3.4.3　免疫原性 150
2.7.6.8.4　結論 150
2.7.6.9　I6T-MC-AMBG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 184
2.7.6.9.1　試験概要 184
2.7.6.9.2　試験成績（全体） 193
2.7.6.9.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 193
2.7.6.9.2.2　被験者背景 195
2.7.6.9.2.3　有効性 195
2.7.6.9.2.3.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性検定の結果 195
2.7.6.9.2.3.2　主要評価項目 196
2.7.6.9.2.3.3　重要な副次評価項目 197
2.7.6.9.2.3.4　非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、及び非盲検再導入期の結果 198
2.7.6.9.2.4　薬物動態 199
2.7.6.9.2.5　安全性 199
2.7.6.9.2.5.1　治験薬の曝露状況 199
2.7.6.9.2.5.2　有害事象 200
2.7.6.9.2.5.3　死亡及び重篤な有害事象 200
2.7.6.9.2.5.3.1　死亡 200
2.7.6.9.2.5.3.2　重篤な有害事象 201
2.7.6.9.2.5.4　その他の重要な有害事象 201
2.7.6.9.2.5.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象 201
2.7.6.9.2.5.4.2　注目すべき有害事象 201
2.7.6.9.2.5.5　バイタルサイン及び臨床検査値 202
2.7.6.9.2.5.6　免疫原性 202
2.7.6.9.3　試験成績（日本人） 203
2.7.6.9.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 203
2.7.6.9.3.2　被験者背景 203
2.7.6.9.3.3　有効性 203
2.7.6.9.3.4　安全性 205
2.7.6.9.3.4.1　治験薬の曝露状況 205
2.7.6.9.3.4.2　有害事象 205

2.7.6.9.4 結論 206
2.7.6.10 I6T-MC-AMAP 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 282
2.7.6.10.1 試験概要 282
2.7.6.10.2 試験成績 289
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 289
2.7.6.10.2.2 被験者背景 289
2.7.6.10.2.3 安全性 289
2.7.6.10.2.3.1 治験薬の曝露状況 289
2.7.6.10.2.3.2 有害事象 289
2.7.6.10.2.3.3 死亡及び重篤な有害事象 290
2.7.6.10.2.3.3.1 死亡 290
2.7.6.10.2.3.3.2 重篤な有害事象 290
2.7.6.10.2.3.4 その他の重要な有害事象 290
2.7.6.10.2.3.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 290
2.7.6.10.2.3.5 バイタルサイン及び臨床検査値 290
2.7.6.10.2.3.6 免疫原性 290
2.7.6.10.3 結論 290

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

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

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

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

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験									
評価資料	I6T-MC-AMAC 国際共同試験	5.3.5.1.1	中等症から重症の活動性UC患者を対象として、Week 12（寛解導入期）時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第2相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験	寛解導入期 被験者をミリキズマブ600 mg（固定用量）、200 mg（曝露量に応じた用量）、50 mg（曝露量に応じた用量）、又はプラセボに無作為割付し、Week 0、4、及び8にIV投与 寛解維持期 ミリキズマブ投与を受けてWeek 12時点で臨床的改善を達成した被験者： ミリキズマブSC Q4W又はミリキズマブSC Q12Wに無作為割付 プラセボ投与を受けてWeek 12時点で臨床的改善を達成した被験者： プラセボSC投与 継続投与期 Week 12時点で臨床的改善を達成しなかった被験者は継続投与期に移行し、ミリキズマブ1000 mg IV Q4Wの後、ミリキズマブ200 mg SC Q4W	被験者：249例 ・ ミリキズマブIV 600 mg：61例 ・ ミリキズマブIV 200 mg：62例 ・ ミリキズマブIV 50 mg：63例 ・ プラセボIV：63例	中等症から重症の活動性UC患者	寛解導入期：12週間 寛解維持期：92週間 継続投与期：92週間	完了 完全な報告書
評価資料	I6T-MC-AMAN 国際共同試験	5.3.5.1.2	中等症から重症の活動性UC患者を対象として、Week 12時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること	第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、寛解導入試験	・ ミリキズマブ300 mg IV Q4W ・ プラセボIV Q4W	被験者：1281例 ・ ミリキズマブ：959例 ・ プラセボ：322例	中等症から重症の活動性UC患者	12週間	完了 完全な報告書

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

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

2.7.6.2 I6T-MC-AMAE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験概要

標題

Relative Bioavailability of Mirikizumab (LY3074828) Solution Formulation in Pre-Filled Syringes Compared to Lyophilized Formulation After Single Subcutaneous Administration

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 6 月 30 日（最初の被験者の組入れ）～2017 年 11 月 27 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 1 相

目的

- 主要目的

ミリキズマブの凍結乾燥製剤に対する溶液製剤（PFS）の相対的バイオアベイラビリティを評価すること

- 副次目的
  - 溶液製剤でのミリキズマブ 250 mg 投与に対する同溶液製剤でのミリキズマブ 500 mg 投与の相対的バイオアベイラビリティ、及び凍結乾燥製剤での 250 mg 投与に対する溶液製剤での 500 mg 投与の相対的バイオアベイラビリティを評価すること
  - 健康被験者でのミリキズマブの忍容性を評価すること

- 探索的目的

ミリキズマブの凍結乾燥製剤と溶液製剤の注射部位での局所忍容性及び漏出を評価すること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMAE［AMAE］試験）は、健康被験者を対象とした、単施設、非盲検、無作為化、3 群、並行群間試験であった。

被験者は、一晩絶食後の Day 1 の朝に治験薬を皮下投与された。被験者は投与前日から Day 2 の評価完了まで入院し、その後は Day 4、8、11、15、22、29、43、57、71、及び 85（試験終了時）に評価のため来院することとした。

被験者数

- 計画例数：54 例
- 無作為化例数：54 例（各群 18 例）

- 投与例数：54 例
- 完了例数：53 例

主な組み入れ基準

スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下で、BMI 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な、男性又は女性

治験薬の用量及び投与方法

被験者は以下の 3 群に無作為化され、腹部にミリキズマブの単回皮下投与を受けた。

- 凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）：凍結乾燥製剤から調製したミリキズマブ 250 mg を皮下投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回及び [redacted] mL を [redacted] 回の計 [redacted] 回連続で注射）
- 溶液製剤 250 mg 群（test 1）：溶液製剤で 250 mg を皮下投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回連続で注射）
- 溶液製剤 500 mg 群（test 2）：溶液製剤で 500 mg を皮下投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回連続で注射）

投与期間

単回投与（追跡期間約 12 週間）

評価項目

＜生体試料分析＞

- 血清中ミリキズマブ濃度

＜薬物動態＞

- 0 時間から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-∞]）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-t_{last}]）
- 投与量で補正（dose nomalized：DN）した AUC(0-t_{last})（DN-AUC[0-t_{last}]）、DN-AUC(0-∞)
- 最高血清中濃度（C_{max}）、DN-C_{max}
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- AUC (0-∞) に占める外挿部分の割合（%AUC[t_{last}-∞]）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相での見かけの分布容積（Vz/F）
- 定常状態での見かけの分布容積（Vss/F）

＜安全性＞

- Treatment-emergent adverse event（TEAE）
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見
- 注射部位評価

- ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性解析対象集団を、治験薬を投与され、投与後に 1 回以上安全性の評価が実施されたすべての被験者からなる集団とした。

薬物動態解析対象集団を、治験薬を投与され評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者からなる集団とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験には、各群で 16 例から評価可能なデータを得るために、約 54 例（各群 18 例）を組み入れることとした。先行試験である AMAA 試験では、凍結乾燥製剤から調製したミリキズマブ 120 mg を単回皮下投与したときの AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} の変動係数（CV）の推定値は、それぞれ 49%、49%、及び 23%であった。変動係数 49%を精度の推定に使用し、全群に対して想定した。被験者数を 48 例としたとき、AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} の凍結乾燥製剤の溶液製剤に対する対数スケールでの幾何平均値の比の精度は約 0.32 となる。つまり、対数スケールでの幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）幅の半分の値は 90%の確率で 0.32 以下である。無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者、又は治験薬を投与されたが薬物動態及び ADA サンプルが Day 57 まで収集されなかった被験者（最大 6 例）は、各群で約 16 例が試験を完了するために、被験者交代による補充をすることとした。

＜薬物動態＞

DN-AUC(0-t_{last})、DN-AUC(0-∞)、及び DN-C_{max} を対数変換し、製剤を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて評価した。共変量として注射部位漏出もモデルに含めた。製剤間の差を逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を示した。

＜安全性＞

安全性の評価項目について記述統計量を用いて要約及び一覧表を作成した。

有害事象のうち、治験薬投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。TEAE の集計には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 を用いた。

注射部位評価データ（紅斑、硬結、カテゴリカル疼痛データ、そう痒症及び浮腫）について一覧表を作成し、頻度表に要約した。疼痛の視覚アナログスケール（VAS）スコアの一覧表を作成し、群及び投与後の経過時間ごとに要約した。注射部位漏出データ及び注射部位の出血について一覧表を作成した。

免疫原性データについて一覧表を作成し、頻度表に要約した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）の発現割合を算出した。TE-ADA とは、ベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価がベースライン後に 1:20 以上の値を示した場合、又はベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価がベースライン後に 4 倍以上の値を示した場合と定義した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

健康被験者 54 例が無作為化され、治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。このうち 53 例が試験を完了し、薬物動態解析対象集団に含まれた。溶液製剤 250 mg 群（test 1）の 1 例は Day 8 に不適切な行動をとったことにより試験を中止し、薬物動態解析対象集団から除外された。

被験者は男性 28 例、女性 26 例であり、平均年齢（SD）は 42.0（11.1）歳、BMI の平均値は 26.3 kg/m^2 であった。平均年齢及び BMI の平均値は各群で同程度であった。

2.7.6.2.2.2 薬物動態

凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、溶液製剤 500 mg 群（test 2）の血清中濃度推移を図 2.7.6.2-1、血清中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2-1 に示す。最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでおり、製剤間で DN-AUC(0-t_{last})、DN AUC(0-∞)、及び DN-C_{max} に統計学的に有意な差はなかった。t_{max} の中央値は製剤間で類似していた。溶液製剤 500 mg 群（test 2）と溶液製剤 250 mg 群（test 1）、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）と凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）の間で t_{max} に統計学的に有意な差はなかった。

溶液製剤 250 mg 群（test 1）と凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）の間で、t_{max} に統計学的に有意な差（0.03 日）が認められたが、臨床的に重要な差ではなかった。いずれの製剤でも $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 11～12 日と同程度であった。

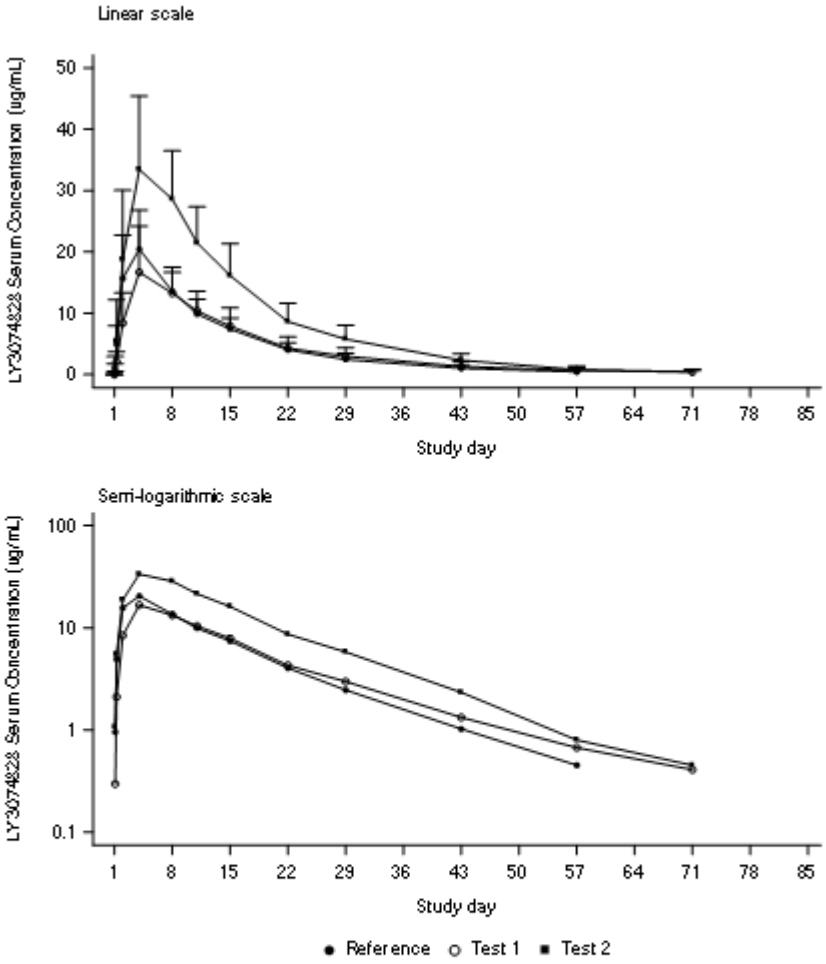


図 2.7.6.2-1　凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、溶液製剤 500 mg 群（test 2）の血清中濃度推移

（上図：線形目盛［平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［平均値］）（AMAE 試験）

表 2.7.6.2-1　凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、溶液製剤 500 mg 群（test 2）の血清中薬物動態パラメータの統計学的比較（AMAE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares mean	Comparison	Ratio of geometric least squares means	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
DN-AUC(0-tlast) (ug.day/mL/mg)	Reference	18	1.06	Test 1 versus Reference	0.971	(0.805, 1.17)
	Test 1	17	1.03	Test 2 versus Test 1	1.01	(0.841, 1.22)
	Test 2	18	1.05	Test 2 versus Reference	0.985	(0.819, 1.18)
DN-AUC(0-∞) (ug.day/mL/mg)	Reference	18	1.08	Test 1 versus Reference	0.978	(0.811, 1.18)
	Test 1	17	1.05	Test 2 versus Test 1	1.00	(0.833, 1.21)
	Test 2	18	1.06	Test 2 versus Reference	0.982	(0.817, 1.18)
DN-Cmax (ug/mL/mg)	Reference	18	0.0737	Test 1 versus Reference	0.823	(0.664, 1.02)
	Test 1	17	0.0607	Test 2 versus Test 1	1.07	(0.867, 1.33)
	Test 2	18	0.0652	Test 2 versus Reference	0.885	(0.716, 1.09)

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; DN = dose normalized; N = number of subjects; Reference = 250 mg LY3074828 lyophilized formulation; Test 1 = 250 mg LY3074828 PFS solution formulation; Test 2 = 500 mg LY3074828 PFS solution formulation Model: Log(PK) = Formulation + Injection Site Leakage + Random Error

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 2

Parameter	Treatment	N	Median	Comparison	Median of differences	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (day)	Reference	18	2.90	Test 1 versus Reference	0.0267	(0.00417, 1.86)	0.0346
	Test 1	17	2.92	Test 2 versus Test 1	-0.0135	(-0.0681, 0.00139)	0.1556
	Test 2	18	2.90	Test 2 versus Reference	0.00556	(-0.00694, 0.0257)	0.4667

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; Reference = 250 mg LY3074828 lyophilized formulation; Test 1 = 250 mg LY3074828 PFS solution formulation; Test 2 = 500 mg LY3074828 PFS solution formulation; tmax = time of maximum observed concentration
tmax analyzed using a Wilcoxon rank sum test

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 2

2.7.6.2.2.3 安全性

2.7.6.2.2.3.1 有害事象

TEAE は 90.7%（49/54）に認められた。凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）での発現割合はそれぞれ 88.9%（16/18）、83.3%（15/18）、100%（18/18）であった。報告された TEAE の重症度は、溶液製剤 250 mg 群（test 1）の 1 例（基本語：抜歯、中等度、治験薬との因果関係なし）を除きすべて軽度であり、高度のものはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 88.9%（48/54）に認められた。凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）での発現割合はそれぞれ 83.3%（15/18）、83.3%（15/18）、100%（18/18）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち発現割合が高かったのは、注射部位反応及び注射部位出血などの注射部位で発現した事象であった。

2.7.6.2.2.3.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

試験期間中の死亡はなく、また重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.3 注射部位評価

投与後のあらかじめ規定した複数の時点で、注射部位での局所忍容性（注射部位反応関連事象：紅斑、硬結、疼痛、そう痒症、及び浮腫）を評価した。注射部位反応関連事象は、凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）で 83.3%（15/18）の被験者に 35 件、溶液製剤 250 mg 群（test 1）で 83.3%（15/18）の被験者に 28 件、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）で 94.4%（17/18）の被験者に 60 件認められた。いずれの製剤でも、注射部位反応関連事象の 90%以上が投与中に認められ、残りは投与から 30 分以内に認められた。凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）で認められた中等度の疼痛（5.6%、1/18）を除き、重症度はすべて軽度であり、高度のものは認められなかった。注射部位反応関連事象はいずれも速やかに（24 時間未満）消失し、主なものは軽度の疼痛及び紅斑であった。

紅斑は、凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）で 5.6%（1/18）の被験者に 2 件、溶液製剤 250 mg 群（test 1）で 11.1%（2/18）の被験者に 4 件、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）で 22.2%（4/18）の被験者に 8 件認められ、 溶液製剤 500 mg 群（test 2）で最も発現割合が高かった。いずれも直径 25 mm 未満でありほとんど目立たず、非常に軽度の発赤が見られる程度であった。

硬結は、いずれの製剤でも 5.6%（1/18）の被験者に 1 件ずつ認められた。いずれも直径 25 mm 未満でありほとんど目立たなかった。

そう痒症及び浮腫は、いずれの製剤でも認められなかった。

VAS による疼痛評価では、いずれの製剤でも、各投与の直後（0 時間）に最も高い VAS スコアが示されたが、投与後 30 分までに大幅に低下し注入後 24 時間まで低下し続けた。溶液製剤 500 mg 群（test 2）と凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）で 1.0 mL 投与したときの VAS スコアの平均値は同程度であったが、溶液製剤 250 mg 群（test 1）で 1.0 mL 投与したときの VAS スコアの平均値より高かった。

注射部位漏出はいずれの製剤及び投与液量でも認められ、全被験者の 74.1%と高頻度であったが、ろ紙に漏出液を吸収させたときの重さの変化量（0.022 g 以下）に基づくと漏出量はわずかと考えられた。注射部位の出血が認められた被験者数は、製剤及び投与液量間で同程度であった。

2.7.6.2.2.3.4　臨床検査値、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査、バイタルサイン、及び心電図に、臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.5　免疫原性

TE-ADA が検出された被験者の割合は投与群間で同様であり、凍結乾燥製剤 250 mg 群（reference）、溶液製剤 250 mg 群（test 1）、及び溶液製剤 500 mg 群（test 2）でそれぞれ 38.9%（7/18）、33.3%（6/18）、及び 38.9%（7/18）であった。溶液製剤 500 mg 群（test 2）の 1 例に抗体価 1:1000 超（1:2560）が Day 85（最終来院日）に認められた。治験実施計画書ではベースラインの値に回復するまで追跡する規定であったが、本被験者は追跡不能であった。

ミリキズマブのクリアランスは ADA が検出された被験者と検出されなかった被験者間で同様であり、本試験では、ADA の存在によるミリキズマブのクリアランスへの影響はないと考えられた。

2.7.6.2.3　結論

- 健康被験者でのミリキズマブの曝露量（DN-AUC[0-t_{last}]、DN-AUC[0-∞]、及び DN-C_{max}）は、凍結乾燥製剤 250 mg、溶液製剤 250 mg、及び溶液製剤 500 mg で同程度であった。
- 健康被験者にミリキズマブの凍結乾燥製剤 250 mg、溶液製剤 250 mg、及び溶液製剤 500 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であった。
- 複数の時点で評価したこと、及び被験者が記入した質問表の結果も評価に含めたことから、注射部位反応関連事象の発現割合は高かった。しかし、重症度はほとんどが軽度であり、高度のものは認められなかった。また、いずれの製剤でも、注射部位反応関連事象は速やかに消失し、主なものは軽度の疼痛及び紅斑であった。
- 注射部位漏出はいずれの製剤及び投与液量でも認められ、全被験者の 74.1%と高頻度であったが、漏出量はわずかで全体的なバイオアベイラビリティに影響はないと考えられた。

2.7.6.3 I6T-MC-AMAL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項）

2.7.6.3.1 試験概要

標題

A Phase 1, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability, Absolute Bioavailability, and Tolerability of Mirikizumab (LY3074828) Formulations in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（英国）

試験実施期間

2017 年 4 月 24 日（最初の被験者の組入れ）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 1 相

目的

- 主要目的

健康被験者にミリキズマブ凍結乾燥製剤を皮下投与したときに対する用時調製溶液製剤を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること

- 副次目的
  - 健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤の [redacted] mL を [redacted] 回注射したときに対する [redacted] mL を [redacted] 回連続で注射して同用量を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること
  - 健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤を皮下投与したときと静脈内投与したときに対する絶対的バイオアベイラビリティを評価すること
  - ミリキズマブの製剤の違いと注射回数の違いが忍容性に及ぼす影響を評価すること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMAL［AMAL］試験）は、健康被験者を対象とした、単施設、非盲検、無作為化、並行群間試験であった。

被験者は以下に示す 4 つの投与群のいずれかに無作為化された。一晩絶食後の Day 1（投与日）の朝に治験薬を皮下投与又は静脈内投与された。被験者は投与前日から Day 2 の評価完了まで入院し、その後は Day 4、8、11、15、22、29、43、57、71、及び 85（試験終了時）に評価のため来院することとした。

- 凍結乾燥製剤 SC 群（reference）：ミリキズマブ凍結乾燥製剤 250 mg を皮下投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回注射及び [redacted] mL を [redacted] 回注射）
- 溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）：ミリキズマブ用時調製溶液製剤 250 mg を皮下投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回注射）

- 溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）：ミリキズマブ用時調製溶液製剤 250 mg を皮下投与（[redacted]mg/mL [redacted] mL を [redacted]回注射）
- 溶液製剤 IV 群（test）：ミリキズマブ用時調製溶液製剤 250 mg を静脈内投与（[redacted] mg/mL [redacted] mL を 30 分以上かけて注入）

被験者数

- 計画例数：約 72 例
- 無作為化例数：67 例
- 投与例数：67 例
- 完了例数：66 例

主な組み入れ基準

スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下で、BMI 18.0 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な、男性又は女性

治験薬の用量及び投与方法

被験者は無作為化された投与群に従い、ミリキズマブの投与を受けた。投与量及び投与方法は試験デザインの項を参照。

投与期間

単回投与（追跡期間約 12 週間）

評価項目

＜生体試料分析＞

- 血清中ミリキズマブ濃度

＜薬物動態＞

- 0 時間から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-∞]）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-t_{last}]）
- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- AUC (0-∞) に占める外挿部分の割合（%AUC[t_{last}-∞]）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相での見かけの分布容積（Vz/F）
- 定常状態での見かけの分布容積（Vss/F）
- 静脈内投与後のクリアランス（CL）
- 静脈内投与後の終末相での分布容積（Vz）
- 静脈内投与後の定常状態での分布容積（Vss）

- 皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ（F）
- 相対的バイオアベイラビリティ（Frel）

＜安全性＞

- Treatment-emergent adverse event（TEAE）
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図
- 注射部位評価
- ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性解析対象集団を、治験薬を投与され、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回実施したすべての被験者からなる集団とした。

薬物動態解析対象集団を、治験薬を投与され、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者からなる集団とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験には、64 例（各投与群 16 例ずつ）が試験を完了するために、合計で約 72 例を無作為化することとした。先行試験である AMAA 試験では、ミリキズマブ 120 mg を単回皮下投与したときの AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} の変動係数（CV）の推定値は、それぞれ 49%、49%、及び 23%であった。変動係数 49%を精度の推定値として使用し、全投与群に対して想定した。被験者数を 64 例としたとき、AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} の凍結乾燥製剤 SC 群（reference）の試験製剤群に対する対数スケールでの幾何平均値の比の精度は約 0.28 となる。つまり、対数スケールでの幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）幅の半分の値は 90%の確率で 0.28 以下である。約 64 例が試験を完了するために、無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者がいた場合は被験者交代による補充をすることとした。

＜薬物動態＞

AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} を対数変換し、製剤を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて評価した。製剤間の差を逆変換して、最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を示した。

＜安全性＞

安全性の評価項目について記述統計量を用いて要約及び一覧表を作成した。

有害事象のうち、治験薬投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。TEAE の集計には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 を用いた。

注射部位評価データ（紅斑、硬結、カテゴリカル疼痛データ、そう痒症、及び浮腫）について一覧表を作成し、頻度表に要約した。溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）

について、疼痛の視覚アナログスケール（VAS）スコアの一覧表を作成し、投与群及び投与後の経過時間ごとに要約した。注射部位漏出データ及び注射部位の出血について一覧表を作成した。

免疫原性データについて一覧表を作成し、頻度表に要約した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）の発現割合を算出した。TE-ADA とは、ベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価がベースライン後に 1:20 以上の値を示した場合、又はベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価がベースライン後に 4 倍以上の値を示した場合と定義した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

健康被験者 67 例が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた（凍結乾燥製剤 SC 群［reference］：17 例、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］：16 例、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］：17 例：溶液製剤 IV 群［test］：17 例）。このうち 66 例が試験を完了した。溶液製剤 IV 群（test）の被験者 1 例は Day 57 と Day 71 に来院せず、追跡不能のため試験を完了しなかった。

被験者は男性 39 例、女性 28 例であり、平均年齢（SD）は 45.4（14.5）歳、BMI の平均値は 25.4 kg/m^2 であった。

2.7.6.3.2.2 薬物動態

凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の血清中ミリキズマブ濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、凍結乾燥製剤 SC 群（reference）及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の血清中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.3-1 に示す。健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）、ミリキズマブ凍結乾燥製剤 250 mg を皮下投与したとき（凍結乾燥製剤 SC 群［reference］）に対する AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.996、0.996、及び 0.986 であり 1 に近く、90% CI はそれぞれ 0.807～1.23、0.807～1.23、及び 0.810～1.20 であり従来の生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった。凍結乾燥製剤 SC 群（reference）と溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の t_{max} には統計学的に有意な差は認められなかった。

健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）の、[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）に対する AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 73%、73%、及び 75%であり、90% CI はそれぞれ 0.590～0.898、0.591～0.898、及び 0.619～0.916 であった。溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）と溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の t_{max} には統計学的に有意な差は認められなかった。

健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）及び [redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）の、250 mg を静脈内投与したとき（溶液製剤 IV 群［test］）に対する AUC(0-∞)に基づく絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 42%及び 31%であった。

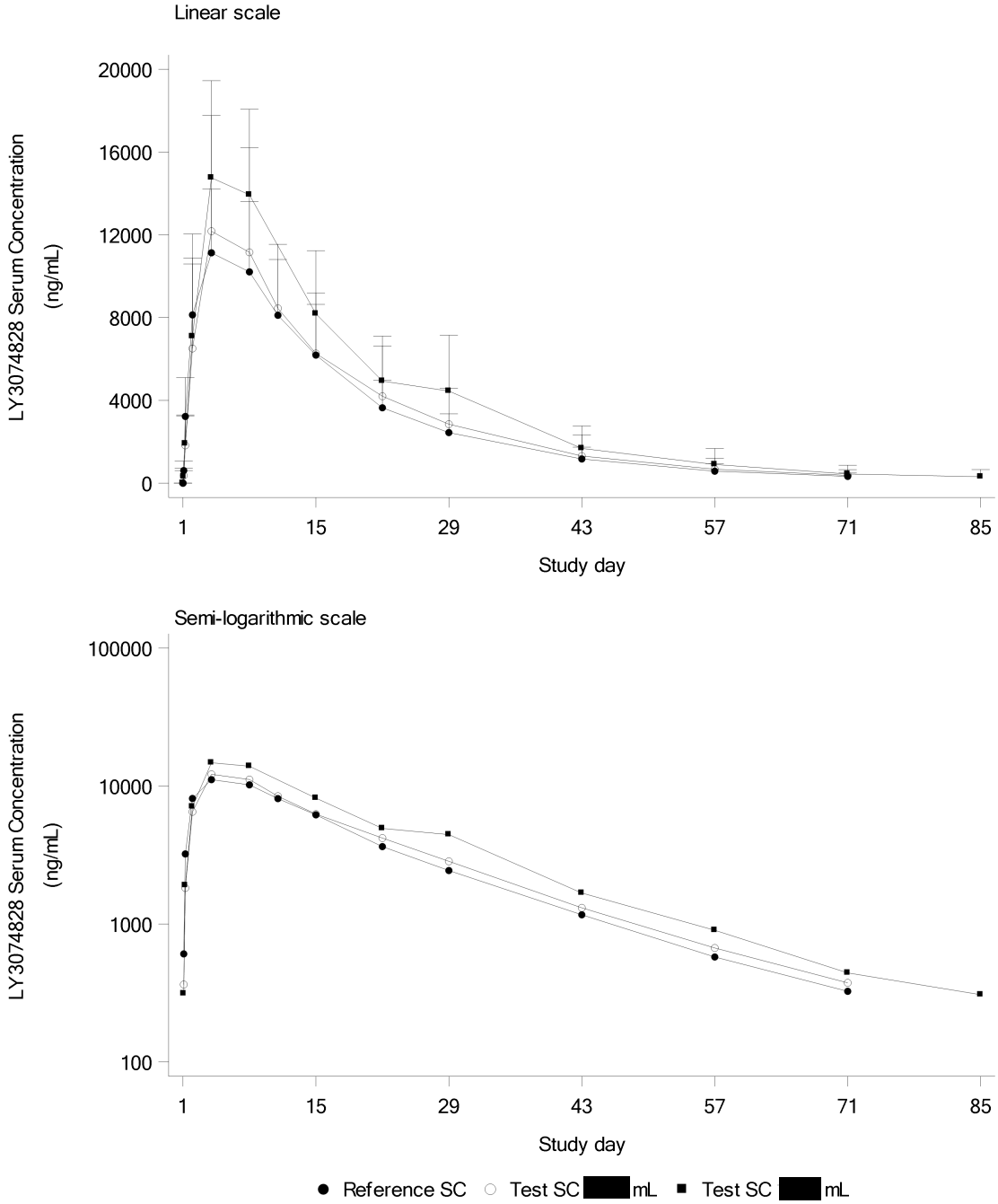


図 2.7.6.3-1　凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤[redacted]回 SC 群（test）、溶液製剤[redacted]回 SC 群（test）の血清中濃度推移

（上図：線形目盛［平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［平均値］）（AMAL 試験）

表 2.7.6.3-1　凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の血清中薬物動態パラメータの統計学的比較（AMAL 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	Reference SC	17	211		
	Test SC [redacted] mL	16	210	0.996	(0.807, 1.23)
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	Reference SC	17	215		
	Test SC [redacted] mL	16	214	0.996	(0.807, 1.23)
Cmax (ug/mL)	Reference SC	17	11.4		
	Test SC [redacted] mL	16	11.2	0.986	(0.810, 1.20)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects; Reference SC = 250 mg LY3074828 reference SC ([redacted] mL, [redacted] mL); Test SC [redacted] mL = 250 mg LY3074828 test SC ([redacted] mL)
Model: Log(PK) = Formulation + Random Error

Page 1 of 6

Parameter	Treatment	N	Medians	Median of differences	Approximate 90% CI for the difference (Lower,Upper)	P-value
tmax (h)	Reference SC	17	73.12			
	Test SC [redacted] mL	16	73.41	0.28	(-0.10, 48.40)	0.368

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; Reference SC = 250 mg LY3074828 reference SC ([redacted] mL, [redacted] mL); Test SC [redacted] mL = 250 mg LY3074828 test SC ([redacted] mL); tmax = time of maximum observed concentration
tmax analysed using a Wilcoxon rank sum test

Page 2 of 6

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 有害事象

TEAE は 95.5%（64/67）に認められ、凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、及び溶液製剤 IV 群（test）での発現割合は、それぞれ 100%（17/17）、93.8%（15/16）、100%（17/17）、及び 88.2%（15/17）であった。TEAE の重症度はほとんどが軽度であった。最も発現割合の高かった TEAE は注射部位反応でいずれも皮下投与群での発現であり、皮下投与群の 98.0%（49/50）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 80.6%（54/67）で認められ、凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、及び溶液製剤 IV 群（test）での発現割合は、それぞれ 100%（17/17）、93.8%（15/16）、100%（17/17）、及び 29.4%（5/17）であった。最も発現割合が高く治験薬との因果関係が否定できない TEAE は注射部位反応でいずれも皮下投与群での発現であり、皮下投与群の 98.0%（49/50）で認められた。注射部位反応の重症度は、ほとんどが軽度であった。

2.7.6.3.2.3.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

試験期間中の死亡はなく、また重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.3 注射部位評価

投与後のあらかじめ規定した複数の時点で、注射部位での局所忍容性（注射部位反応関連事象：紅斑、硬結、疼痛、そう痒症、及び浮腫）を評価した。

注射部位反応関連事象は、凍結乾燥製剤 SC 群（reference）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）、及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）でそれぞれ 100%（17/17）の被験者で 52 件、93.8%（15/16）の被験者で 38 件、及び 100%（17/17）の被験者で 50 件報告され、皮下投与群の 3 群間で同程度であった。溶液製剤 IV 群（test）では 0%（0/17）であった。明らかな紅斑が皮下投与群の 44.0%（22/50）で報告され、発生タイミングはほとんどが投与直後（0 時間）又は投与後 15 分であった。投与後 1～14 日で明らかな紅斑が報告されたのは 2 例であり、紅斑はほとんどが一過性であると考えられた。疼痛の発現割合は皮下投与群の 3 群間で同程度であり（それぞれ 76.5%、81.3%、76.5%）、重症度はほとんどが軽度であった。

溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）で実施した VAS による疼痛評価では、いずれの投与群でも各投与の直後（0 時間）に最も高い VAS スコアが示されたが、投与後 30 分までに大幅に低下し投与後 24 時間まで低下し続けた。

溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）及び溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）で実施した注射部位漏出評価では、63.6%（21/33）に注射部位漏出が認められたが、ろ紙に漏出液を吸収させたときの重さの変化量は 0.009 g 未満であり、漏出量はわずかと考えられた。注射部位出血が 45.5%（15/33）に認められた。注射部位出血の割合は、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）で 58.8%（10/17）であり、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の 31.3%（5/16）より高かった。

2.7.6.3.2.3.4 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査、バイタルサイン、及び心電図に、臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.5 免疫原性

TE-ADA 陽性の被験者は、凍結乾燥製剤 SC 群（reference）で 47.1%（8/17）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）で 43.8%（7/16）、溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）で 29.4%（5/17）、溶液製剤 IV 群（test）で 11.8%（2/17）であった。2 例に 1:1000 を超える抗体価が認められ、治験実施計画書の規定によりベースラインの値に回復するまで追跡調査を実施した。対照群の 1 例では、抗体価 1:2560 が Day 15 に認められたが、Day 85 までに 1:80 まで減少した。溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の 1 例では、抗体価 1:1280 が Day 29 に認められ、Day 92 まで同程度の値が維持されたため、2 回の追加の追跡調査を実施した。本被験者の抗体価は投与後約 6 ヵ月で 1:2560 を示したが、投与後約 9 ヵ月に 1:640 まで減少した。

ミリキズマブのクリアランスは TE-ADA が検出された被験者と検出されなかった被験者間で同様であり、本試験では、TE-ADA の存在によるミリキズマブのクリアランスへの影響はないと考えられた。

2.7.6.3.3 結論

- 健康被験者にミリキズマブ用時調製溶液製剤を皮下投与（[redacted] mL を [redacted] 回連続で注射）したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）、AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} に基づく曝露量は凍結乾燥製剤を皮下投与したとき（凍結乾燥製剤 SC 群［reference］）と同程度であった。凍結乾燥製剤 SC 群（reference）と溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の t_{max} は同程度であった。
- ミリキズマブ用時調製溶液製剤 [redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）、[redacted] mL を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）に対する AUC(0-∞)、AUC(0-t_{last})、及び C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 73%、73%、及び 75%であった。溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）と溶液製剤 [redacted] 回 SC 群（test）の t_{max} は同程度であった。
- ミリキズマブ用時調製溶液製剤を [redacted] 回皮下投与したとき（溶液製剤 [redacted] 回 SC 群［test］）の静脈内投与したときに対する AUC(0-∞)に基づく絶対的バイオアベイラビリティは 42%であった。
- 溶液製剤（test）の皮下投与と凍結乾燥製剤（reference）の皮下投与で共通して一過性及び局所の注射部位反応関連事象が認められたが、忍容性は同程度と考えられた。

2.7.6.4 I6T-MC-AMBW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.3 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

4 施設（米国）

試験実施期間

2020 年 11 月 ■ 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 5 月 17 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

- 主要目的

健康被験者を対象として、プレフィルドシリンジ（pre-filled syringe：PFS）（1 mL 2 回連続注射）又はオートインジェクター（autoinjector：AI）（1 mL 2 回連続注射）を使用してミリキズマブ溶液製剤 200 mg を皮下投与したときの薬物動態を評価すること

- 副次目的

健康被験者を対象として、ミリキズマブ投与の安全性及び忍容性を評価すること

- 探索的目的
  - ミリキズマブ投与デバイスの違いが免疫原性に及ぼす影響を評価すること
  - 注射部位の違いがミリキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価すること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMBW［AMBW］試験）は、健康被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、無作為化、2 群、並行群間、単回投与試験であった。

被験者を 3 つの体重カテゴリ（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 以下、及び 80 kg 超）で層別化し、PFS 群又は AI 群に無作為化した。さらに、両群それぞれで注射部位別（上腕部、大腿部、又は腹部）に 1：1：1 の比で無作為化した。

被験者は投与前日に入院し、Day 1（投与日）にミリキズマブ溶液製剤 200 mg の単回皮下投与を受けた。投与 4 時間時点の安全性評価を終了した後に退院し、その後は薬物動態及び免疫原性の検体採取並びに安全性評価のため Day 85（±3 日）までの所定の時点で来院した。また、来院日までの安全性を電話による評価でモニタリングした。

被験者数

- 計画例数：約 240 例
- 無作為化例数：240 例
- 投与例数：240 例
- 完了例数：236 例

主な組み入れ基準

スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下で、BMI 18.0 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な、男性又は女性

治験薬の用量及び投与方法

ミリキズマブ溶液製剤 100 mg/mL を 1 mL を充てんした PFS（reference）又は AI（test）を使用して 2 回連続注射することで、ミリキズマブ溶液製剤 200 mg を上腕部、大腿部、又は腹部に皮下投与した。

投与期間

単回投与（追跡期間約 85 日）

評価項目

＜薬物動態＞

- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC[0-∞]）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC[0-t_{last}]）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、及び免疫原性（ミリキズマブに対する抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］）

解析方法

＜解析対象集団＞

薬物動態解析対象集団を、治験薬を投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者からなる集団とした。

安全性解析対象集団を、無作為に割り付けられ、治験薬を投与された被験者からなる集団とした。

＜被験者数の設定根拠＞

216 例（PFS 群 108 例、AI 群 108 例）が試験を完了するために、最大約 240 例まで登録可能とした。

被験者数を 1 群あたり 108 例とすることで、C_{max} 及び AUC の幾何平均の群間比の 90%信頼区間（CI）が、同等であるとみなす 0.8～1.25 の範囲内に収まるための検出力は約 90%となる。サンプルサイズの算出では、薬物動態パラメータが対数正規分布し、C_{max} 及び AUC の変動係数（CV）は約 40%（先行試験に基づく）、予測される幾何平均値は 1.07、各群の被験者の CV が同程度であると仮定した。

約 216 例（各群 108 例）が試験を完了するために、無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者、又は Day 85 までに薬物動態検体採取を完了しなかった被験者は、被験者交代による補充をすることとした。

＜薬物動態＞

血清中ミリキズマブ濃度に基づき各薬物動態パラメータを解析した。投与デバイス、注射部位、及び体重カテゴリを固定効果とした線形固定効果モデルを用いて、対数変換した C_{max}、AUC(0-∞)、及び AUC(0-t_{last})を解析した。PFS と AI の薬物動態パラメータの群間差を逆変換して、最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲内にあるとき、PFS と AI を生物学的に同等であると判断した。

また、注射部位ごとに PFS と AI を比較した。さらに、デバイスごとに上腕部注射（test）と腹部注射（reference）、及び大腿部注射（test）と腹部注射（reference）の組合せで解析し、注射部位間の比較を実施した。

＜安全性＞

治験薬投与後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の発現割合を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を用いて集計した。

試験期間中に被験者が自発的に報告した注射部位反応関連事象（紅斑、硬結、疼痛、そう痒、及び浮腫）は TEAE として収集した。1 時点で複数の注射部位反応関連事象が認められた場合は、1 件の注射部位反応関連事象として集計し、認められた事象のうち最も高い重症度を記録した。異なる注射部位で報告された注射部位反応関連事象は、それぞれ異なる TEAE として集計した。

すべての血液生化学検査、血液検査、及びバイタルサインのデータ並びにベースラインからの変化を要約した。

ミリキズマブに対するベースラインの ADA、treatment-emergent ADA（TE-ADA）、及び中和抗体（neutralizing antibody：NAb）の発現割合を集計し、一覧表を作成した。TE-ADA とは、ベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価がベースラインから 4 倍以上増加した場合、又はベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価が最小必要希釈度の 2 倍以上に増加した場合と定義した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 240 例の健康被験者が参加し、その内訳は男性 101 例、女性 139 例であり、平均年齢（SD）は 41.7（12.2）歳であった。平均体重（SD）は、PFS 群で 76.15（12.86）kg、AI 群で 76.34（13.39）kg であり、両群間で類似していた。

合計 240 例が以下の群に無作為に割り付けられて治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

- PFS 群：120 例（腹部 40 例、上腕部 41 例、大腿部 39 例）
- AI 群：120 例（腹部 40 例、上腕部 39 例、大腿部 41 例）

236 例の被験者が試験を完了し、以下の 4 例が試験を中止した。

- PFS 群の 2 例：Day 29 以降に来院せず、追跡不能となった。
- PFS 群の 1 例：Day 36 の電話による評価後にスケジュールの都合によって中止した。
- AI 群の 1 例：Day 43 以降に来院せず、追跡不能となった。

2.7.6.4.2.2 薬物動態

- PFS 群と AI 群の比較

ミリキズマブ溶液製剤 200 mg を PFS 又は AI で単回皮下投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.4-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-1、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.4-2 に示す。

PFS 群及び AI 群のいずれもミリキズマブ投与後の t_{max} の中央値は 4.00 日であり、被験者全体では 1.81～10.23 日の範囲であった。PFS 群と AI 群の t_{max} に統計学的に有意な差はなかった。

ミリキズマブの血清中濃度は C_{max} に到達した後に低下し、ノンコンパートメント解析での終末相消失速度定数を用いて算出した $t_{1/2}$ の幾何平均値は PFS 群及び AI 群でそれぞれ 10.9 及び 11.1 日であり、被験者全体では 4.59～21.3 日の範囲であった。

$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}\infty)$、及び C_{max} の被験者間変動（変動係数）は 39～44%と推定され、PFS 群と AI 群で同程度であった。PFS 群に対する AI 群の $AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}\infty)$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも事前に規定した 0.80～1.25 の範囲内であった。

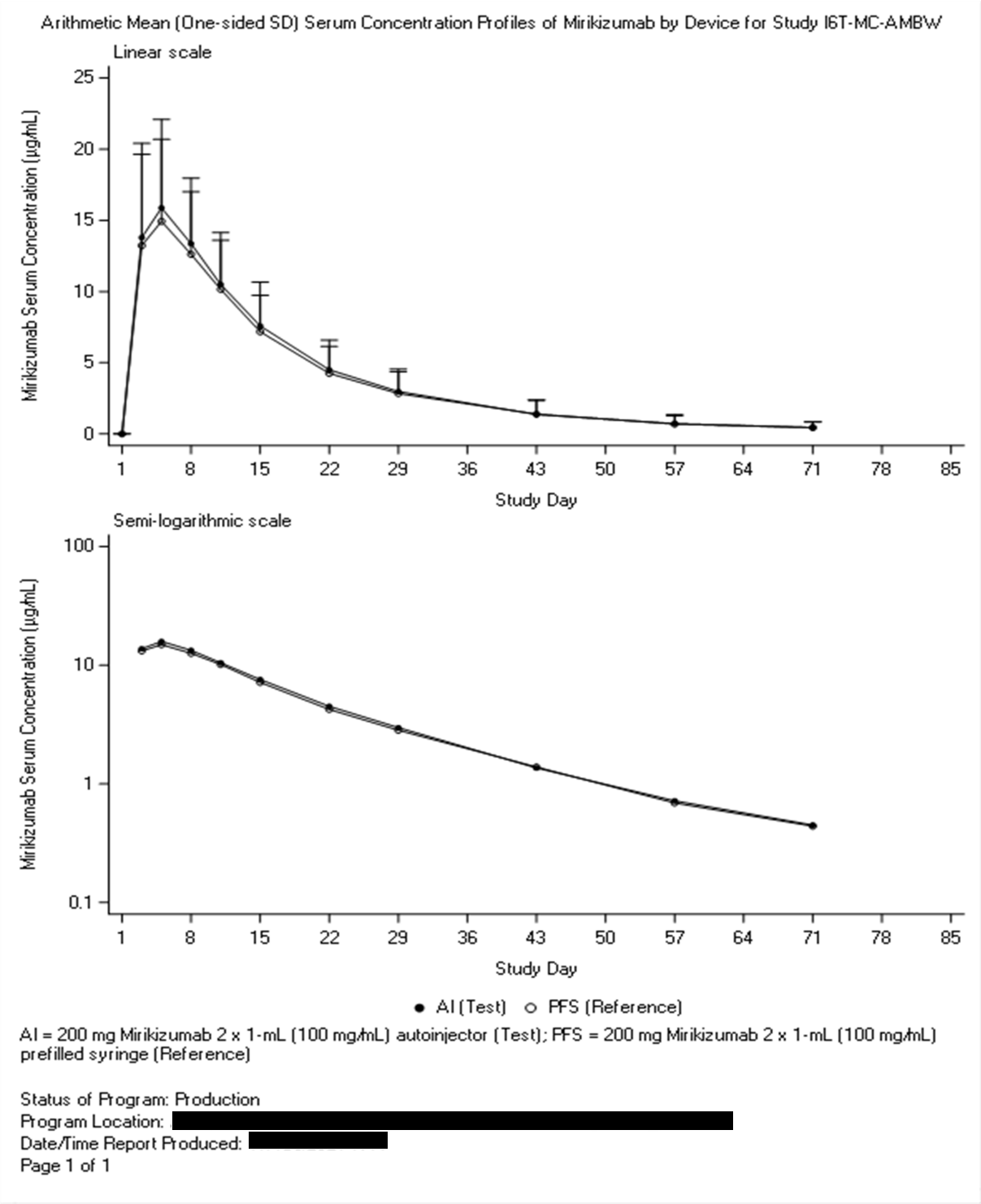


図 2.7.6.4-1　ミリキズマブ 200 mg を PFS（reference）又は AI（test）で単回皮下投与したときの血清中濃度推移（注射部位 3 ヵ所の合計）（上図：線形目盛［平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［平均値］）（AMBW 試験）

表 2.7.6.4-1　ミリキズマブ 200 mg を PFS（reference）又は AI（test）で単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（注射部位 3 ヵ所の合計）（AMBW 試験）

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	PFS (Reference) (N=120)	AI (Test) (N=120)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	244 (44%) [116]	257 (39%) [119]
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	246 (44%) [120]	262 (39%) [120]
%AUC(tlast-∞) (%)	1.43 (78%) [120]	1.44 (61%) [120]
Cmax (ug/mL)	14.3 (44%) [120]	15.2 (40%) [120]
tmax (day)#	4.00 (1.81-10.23) [120]	4.00 (1.83-7.05) [120]
t½ (day)*	10.9 (4.59-20.5) [120]	11.1 (6.09-21.3) [120]
CL/F (L/day)	0.813 (44%) [120]	0.764 (39%) [120]
Vz/F (L)	12.8 (37%) [120]	12.2 (35%) [120]
Vss/F (L)	13.6 (39%) [120]	12.9 (36%) [120]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AI = 200 mg Mirikizumab 2 x 1-mL (100 mg/mL) autoinjector (Test); AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; PFS = prefilled syringe; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration

Median (minimum-maximum)

* Geometric mean (minimum-maximum)

Page 1 of 1

表 2.7.6.4-2 ミリキズマブ 200 mg を PFS（reference）又は AI（test）で単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの比較（注射部位 3 ヵ所の合計）（AMBW 試験）

Parameter	Device	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (AI:PFS)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ug.day/mL)	PFS (Reference)	116	245		
	AI (Test)	119	257	1.05	(0.970, 1.14)
AUC(0-∞) (ug.day/mL)	PFS (Reference)	120	247		
	AI (Test)	120	262	1.06	(0.981, 1.15)
Cmax (ug/mL)	PFS (Reference)	120	14.4		
	AI (Test)	120	15.2	1.06	(0.975, 1.14)

Abbreviations: AI = 200 mg Mirikizumab 2 x 1-mL (100 mg/mL) autoinjector (Test); AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations; PFS = 200 mg Mirikizumab 2 x 1-mL (100 mg/mL) prefilled syringe (Reference)
Model: Log(PK) = Delivery Device + Injection Location + Weight Stratification + Random Error
Page 1 of 2

Parameter	Device	n	Median	Median of differences (AI - PFS)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (day)	PFS (Reference)	120	4.00			
	AI (Test)	120	4.00	0.00	(-0.02, 0.01)	0.7553

Abbreviations: AI = 200 mg Mirikizumab 2 x 1-mL (100 mg/mL) autoinjector (Test); CI = confidence interval; n = number of observations; PFS = 200 mg Mirikizumab 2 x 1-mL (100 mg/mL) prefilled syringe (Reference); tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using a Wilcoxon rank-sum test
Page 2 of 2

- 各注射部位での PFS 群と AI 群の比較

各注射部位での比較のための検出力はないが、腹部、大腿部、及び上腕部のそれぞれで PFS 群及び AI 群の薬物動態データを解析した。

腹部又は大腿部に注射した場合、PFS 群に対する AI 群の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、0.8～1.25 の範囲内に収まっていた。

上腕部に注射した場合、PFS 群と比較して AI 群の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は最大で 12%大きく、90% CI の上限は 1.25 をやや上回っていた（AMBW 試験治験総括報告書 Table AMBW.5.8）。

いずれの注射部位においても、PFS 群と AI 群の t_{max} に差は認められなかった。

- 各デバイスでの注射部位間の比較

各デバイスでの比較のための検出力はないが、PFS 及び AI のそれぞれで各注射部位の薬物動態データを解析した。

PFS では、腹部注射に対する上腕部注射の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は最大で 18%小さく、腹部注射に対する大腿部注射の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は最大で 15%大きかった。

AI では、腹部注射に対する上腕部注射の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は最大で 9%小さく、腹部注射に対する大腿部注射の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は最大で 22%大きかった。

いずれのデバイスにおいても、注射部位間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。

2.7.6.4.2.3 安全性

2.7.6.4.2.3.1 有害事象

被験者全体では 82 例（34.2%）で 172 件の TEAE が報告された。TEAE の発現割合は、PFS 群で 35.8%（43/120）、AI 群で 32.5%（39/120）と同程度であった（表 2.7.6.4-3）。TEAE の重症度は、ほとんど（163/172）が軽度であった。

最も多く報告された TEAE は、注射部位反応であった。

注射部位反応関連事象（紅斑、硬結、疼痛、そう痒、及び浮腫）の発現割合は、PFS 群で 8.3%（10/120）、AI 群で 9.2%（11/120）と同程度であった。注射部位反応関連事象の重症度は、すべて軽度であった。注射部位反応関連事象以外の注射部位に関わる TEAE として、注射部位内出血が AI 群の 1.7%（2/120）及び注射部位出血が AI 群の 0.8%（1/120）で報告された。

注目すべき有害事象として、全身性アレルギー及び過敏症反応は認められず、感染症は PFS 群の 5.8%（7/120）及び AI 群の 9.2%（11/120）で認められた。

表 2.7.6.4-3　有害事象の概要（AMBW 試験）

	Number of participants with events (percentage of participants with events)	
	200 mg mirikizumab SC PFS (N = 120)	200 mg mirikizumab SC AI (N = 120)
All TEAEs	43 (35.8%)	39 (32.5%)
Treatment-related TEAEs	18 (15.0%)	21 (17.5%)
Fatal AEs	0 (0%)	0 (0%)
SAEs	0 (0%)	0 (0%)
AEs leading to discontinuation from study	0 (0%)	0 (0%)
Infection TEAEs	7 (5.8%)	11 (9.2%)
Systemic allergic/hypersensitivity TEAEs	0 (0%)	0 (0%)
ISRs [a]	10 (8.3%)	11 (9.2%)
Injection site bruising	0 (0%)	2 (1.7%)
Injection site hemorrhage	0 (0%)	1 (0.8%)

Abbreviations: AE = adverse event; AI = autoinjector; ISRs = injection site reactions; N = number of participants studied; PFS = pre-filled syringe; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Injection site pain was added together.

2.7.6.4.2.3.2　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

試験期間中の死亡はなく、また重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.3　臨床検査値及びバイタルサイン

軽度の TEAE として報告された血中クレアチニン増加（軽度、治験薬との因果関係が否定できない）の 1 例を除き、臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量は、PFS 群と AI 群で類似していた。

2.7.6.4.2.3.4　免疫原性

ベースラインでは 9 例（3.8%）で ADA が検出され、その内訳は PFS 群 3 例、AI 群 6 例であった。ベースラインで ADA が検出された被験者のうち 4 例（1.7%）ではベースラインで NAb が検出された。

ベースライン後に TE-ADA が検出された被験者は、PFS 群で 17 例（14.2%）、AI 群で 16 例（13.3%）と同程度であった。TE-ADA が検出された被験者の大部分（81.8%）は、最終来院時点である Day 85 に初めて TE-ADA が検出された。ベースライン後に NAb が検出された被験者は、PFS 群で 16 例（13.3%）、AI 群で 15 例（12.5%）と同程度であった。

TE-ADA と注射部位反応関連事象との間に関連は認められなかった。

TE-ADA によるミリキズマブの薬物動態への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- PFS 群に対する AI 群の AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲である 0.8～1.25 に収まっていた。また、PFS 群と AI 群の t_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。以上のことから、ミリキズマブ 200 mg を皮下投与したときの PFS と AI の生物学的同等性が示された。
- 注射部位反応関連事象を含む TEAE の発現割合は、PFS 群で 35.8%、AI 群で 32.5%と群間で同程度であった。PFS での投与と AI での投与で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

2.7.6.5 I6T-JE-AMAD 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.5.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2015 年 11 月 4 日（最初の被験者の組入れ）～2018 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 1 相

目的

- 主要目的

国内臨床試験での適切な投与量を決定するため、日本人及び白人の健康被験者を対象にミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること

- 副次目的
  - 日本人及び白人健康被験者にミリキズマブを静脈内投与又は皮下投与したときの薬物動態を評価すること
  - 日本人被験者でのミリキズマブの安全性、忍容性、及び薬物動態を白人被験者と探索的に比較すること

試験デザイン

本試験（I6T-JE-AMAD［AMAD］試験）は、日本人及び白人健康被験者を対象とした、単施設、被験者-治験担当医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与試験であった。

被験者は以下に示す全 6 コホートでミリキズマブ投与又はプラセボ投与に無作為化されることとした。

- コホート 1：ミリキズマブ 600 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 2：ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 3：ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回皮下投与
- コホート 4：ミリキズマブ 60 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 5：ミリキズマブ 1200 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 6：ミリキズマブ 2400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与

コホート 1 の計画例数は日本人 6 例、白人 4 例の計 10 例であり、このうち日本人 5 例及び白人 3 例がミリキズマブを単回投与、日本人と白人各 1 例がプラセボを単回投与されることとした。

コホート 2～6 の計画例数はそれぞれ日本人 4 例、白人 4 例の計 8 例であり、3：1 の比でミリキズマブ投与又はプラセボ投与に無作為化されることとした。各コホートでは、日本人と白人各 3 例がミリキズマブを単回投与、日本人と白人各 1 例がプラセボを単回投与されることとした。

施設側が可能である場合には、コホート 1～4 は投与を並行して実施することとした。コホート 5 はコホート 1 での安全性及び薬物動態を確認した後に投与を実施することとした。コホート 6 はコホート 5 での安全性及び薬物動態を確認した後に投与を実施することとした。

被験者は、一晩絶食後の Day 1 の朝に治験薬を静脈内投与又は皮下投与された。被験者は投与 2 日前から Day 2 の評価完了まで入院し、その後は Day 4、8、11、15、22、29、43、57、71、及び 85（試験終了時）に評価のため来院することとした。

被験者数

- 計画例数：60 例
- 無作為化例数：51 例（日本人 26 例、白人 25 例）
- 投与例数：51 例
  - ミリキズマブ単回静脈内投与：60 mg 6 例、200 mg 6 例、600 mg 9 例、1200 mg 6 例、2400 mg 6 例
  - プラセボ単回静脈内投与：10 例
  - ミリキズマブ単回皮下投与：200 mg 6 例
  - プラセボ単回皮下投与：2 例
- 完了例数：48 例
  - ミリキズマブ単回静脈内投与：60 mg 6 例、200 mg 6 例、600 mg 8 例、1200 mg 6 例、2400 mg 6 例
  - プラセボ単回静脈内投与：8 例
  - ミリキズマブ単回皮下投与：200 mg 6 例
  - プラセボ単回皮下投与：2 例

主な組み入れ基準

スクリーニング時に 20 歳以上 64 歳以下の健康な、日本人又は白人の、男性又は女性

治験薬の用量及び投与方法

ミリキズマブの静脈内投与に無作為化された被験者は、凍結乾燥製剤から調製されたミリキズマブ 60 mg（[redacted] mg/mL を [redacted] mL）、200 mg（[redacted] mg/mL を [redacted] mL）、600 mg（[redacted] mg/mL を [redacted] mL）、1200 mg（[redacted] mg/mL を [redacted] mL）、又は 2400 mg（[redacted] mg/mL を [redacted] mL）を 30 分以上かけて単回静脈内投与された。

ミリキズマブの単回皮下投与に無作為化された被験者は、凍結乾燥製剤から調製されたミリキズマブ 200 mg（[redacted] mg/mL [redacted] mL を [redacted] 回連続で注射）を左又は右腹壁に単回皮下投与された。

プラセボ投与に無作為化された被験者は、ミリキズマブと外観上識別不能なように調製された生理食塩水を単回静脈内又は皮下投与された。

投与期間

単回投与（追跡期間約 12 週間）

評価項目

＜安全性＞

- Treatment-emergent adverse event（TEAE）
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図
- ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜生体試料分析＞

- 血清中ミリキズマブ濃度

＜薬物動態＞

- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-t_{last}]）
- 0 時間から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-∞]）
- AUC(0-∞)に占める外挿部分の割合（%AUC[t_{last}-∞]）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- クリアランス（CL）
- 終末相での分布容積（V_Z）

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性解析対象集団を、試験に組み入れられたすべての被験者からなる集団とした。

薬物動態解析対象集団を、治験薬を投与されたすべての被験者からなる集団とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験には、約 50 例が試験を完了するために、最大 60 例を組み入れることとした。コホート 1 には 10 例（日本人 6 例、白人 4 例）、コホート 2～6 には各 8 例（日本人 4 例、白人 4 例）を組み入れることとした。被験者数は安全性、忍容性、及び薬物動態パラメータを評価する第 1 相試験での慣習に従って設定した。無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者、又は安全性データや薬物動態データが不十分である被験者は、必要に応じて、その被験者と同じ投与薬剤で同じ人種（日本人又は白人）での被験者交代による補充をすることとした。

＜全般的な解析方法＞

連続データは、要約統計量として、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、及び最小値を示した。薬物動態パラメータ（AUC や C_{max}）などの対数正規分布に従うデータには、幾何平均値及び幾何変動係数も併せて示した。カテゴリカルデータは、被験者数及び頻度を示した。

静脈内投与のコホートでプラセボ投与を受けた被験者は、併合して結果を示した。適切な場合には、人種集団（全体、日本人、白人）ごとの要約も実施した。

＜安全性＞

有害事象のうち、治験薬投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

解析対象集団、投与薬剤、重症度、及び治験薬との因果関係別の TEAE の一覧表を作成した。TEAE の発現割合を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いて、解析対象集団、投与薬剤ごとに集計した。重篤な TEAE を集計した。

免疫原性データについて一覧表を作成し、頻度表に要約した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）の発現割合を算出した。TE-ADA とは、ベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価がベースライン後に 1:20 以上の値を示した場合、又はベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価がベースライン後に 4 倍以上の値を示した場合と定義した。

＜薬物動態＞

ミリキズマブの薬物動態パラメータの推定には、標準的なノンコンパートメント法を用いた。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

健康被験者 51 例が無作為化され、治験薬を投与された。このうち 39 例がミリキズマブを投与され、12 例がプラセボを投与された。試験を完了したのは 48 例であった。試験を完了しなかったのは 3 例であり、そのうち 1 例（コホート 1、日本人）は追跡不能が理由であった。別の 1 例（コホート 1、白人）は注入部位血管外漏出のために Day 1 に治験担当医師が試験を中止し、被験者交代による補充が行われた。残りの 1 例（コホート 6、日本人）は追跡不能が理由であった。

日本人は男性 9 例、女性 17 例、白人は男性 11 例、女性 14 例であった。日本人の平均年齢（SD）は 45.1（11.7）歳、白人の平均年齢（SD）は 42.8（10.2）歳であった。日本人の体重及び身長の平均値（65.2 kg 及び 164.0 cm）は、白人の平均値（75.3 kg 及び 170.5 cm）よりも小さかった。

2.7.6.5.2.2 安全性

2.7.6.5.2.2.1 有害事象

本試験で発現したすべての TEAE を付録表 2.7.6.5-1 に示す。

ミリキズマブを投与された被験者の 20.5%（8/39）に TEAE が認められ、日本人では 25.0%（5/20）、白人では 15.8%（3/19）に認められた。プラセボを投与された被験者では 58.3%（7/12）に TEAE が認められ、日本人では 66.7%（4/6）、白人では 50.0%（3/6）に認められた。プラセ

ボを投与された日本人 1 例で認められた中等度の肉離れを除き、TEAE の重症度はすべて軽度であった。

最も多く発現した TEAE は上気道感染であり、ミリキズマブを投与された 2 例（60 mg 静脈内投与及び 200 mg 静脈内投与）及びプラセボを投与された 2 例に認められた。次いで尿路感染であり、ミリキズマブを投与された 1 例（200 mg 皮下投与）及びプラセボを投与された 1 例に認められた。

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 は認められなかった。また、用量に関係した TEAE は認められなかった。

2.7.6.5.2.2.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

試験期間中の死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

コホート 1 の 1 例（白人）で注入部位血管外漏出（非重篤）が報告され、Day 1 に試験を中止した。本事象は治験担当医師により治験手順と因果関係ありと判断された。本事象の重症度は軽度であり、発現 7 日後に消失が確認された。その他の TEAE 又は関連する検査値異常は認められなかった。

2.7.6.5.2.2.3 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインに、臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

1 例を除き、心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。ミリキズマブの 60 mg を投与された 1 例（6[redacted] 歳男性、日本人）で、Day 43 に偶発的な心室性期外収縮を伴う洞性不整脈が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。本事象は軽度、非重篤であり、発現 14 日後に消失が確認された。

本試験での心電図の結果からは、ミリキズマブの曝露量の増加に伴う QT 間隔の延長は認められなかった。臨床的に重要な QT 間隔又は心電図パラメータの変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.2.4 免疫原性

ミリキズマブを投与された被験者の 33.3%（13/39）に TE-ADA が検出された。ミリキズマブ投与後の TE-ADA は日本人の 55.0%（11/20）及び白人の 10.5%（2/19）に検出され、日本人被験者でより高い抗体価が検出された。最も高い抗体価が検出されたのは、多くの被験者で最終来院日（Day 85）であった。最も高い抗体価は 1:5120（日本人、ミリキズマブ 200 mg 投与）であった。

Day 2 に発疹（軽度、非重篤、治験薬との因果関係なし、最初の ADA 検出は Day 85）が認められた 1 例を除き、TE-ADA が検出されたほかの被験者に TEAE は認められなかった。

2.7.6.5.2.3 薬物動態

ミリキズマブを静脈内投与したときの日本人被験者及び白人被験者の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-1 に示す。

ミリキズマブを静脈内投与したとき、AUC(0-t_{last})、AUC(0-∞)、及び C_{max} は用量に伴って増加した。ミリキズマブの血清中濃度は二相性の消失を示した。CL 及び V_Z は用量に依存しなかったことから、検討した用量の範囲内ではミリキズマブの薬物動態が線形であることが示唆された。また、$t_{1/2}$ も用量間で同程度であり、全体の平均値は 10.7 日であった。

ミリキズマブ 200 mg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 40%であった。CL、$t_{1/2}$、及びバイオアベイラビリティは、典型的な抗体製剤で認められる値及び先行試験での値と矛盾しなかった。

ミリキズマブを静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態は、日本人と白人で類似していた。

表 2.7.6.5-1　日本人被験者及び白人被験者のノンコンパートメント薬物動態パラメータ（AMAD 試験）

Serum LY3074828												
Race	**Japanese**						**Caucasian**					
Treatment	60 mg IV	200 mg SC[a]	200 mg IV	600 mg IV	1200 mg IV	2400 mg IV	60 mg IV	200 mg SC[a]	200 mg IV	600 mg IV	1200 mg IV	2400 mg IV
N	3	3	3	5	3	3	3	3	3	3	3	3
C_{max} (μg/mL)	23.1 (14)	11.3 (62)	79.3 (15)	248 (16)	475 (3)	996 (19)	23.1 (6)	12.2 (16)	78.4 (13)	253 (19)	434 (16)	975 (25)
t_{max}[b] (hr)	2.05 (0.50 - 6.00)	72.00 (72.00 - 168.00)	0.65 (0.52 - 2.00)	0.52 (0.50 - 2.00)	1.52 (1.50 - 1.53)	2.00 (1.48 - 2.00)	0.52 (0.50 - 2.00)	72.00 (72.00 - 120.02)	0.52 (0.52 - 0.62)	0.52 (0.52 - 2.07)	2.03 (2.00 - 2.10)	2.00 (1.62 - 2.00)
$t_{1/2}$ (day)	11.0 (36)	10.2 (8)	9.03 (9)	11.1 (20)	11.9 (11)	10.9 (12)	9.92 (22)	11.5 (16)	11.0 (19)	11.4 (13)	10.1 (14)	10.3 (21)
AUC(0-t_{last}) (μg•day/mL)	144 (33)	215 (47)	535 (12)	2060 (14)	3070 (6)	6040 (13)	148 (34)	202 (6)	534 (13)	1800 (40)	2720 (18)	5900 (14)
AUC(0-∞) (μg•day/mL)	147 (32)	217 (47)	542 (13)	2070 (14)	3080 (6)	6060 (13)	150 (34)	204 (5)	536 (13)	1810 (40)	2730 (18)	5920 (14)
CL (L/day)	0.409 (32)	0.922 (47)	0.369 (13)	0.290 (14)	0.389 (6)	0.396 (13)	0.400 (34)	0.980 (5)	0.373 (13)	0.332 (40)	0.440 (18)	0.405 (14)
V_Z (L)	6.47 (43)	13.6 (38)	4.80 (19)	4.63 (25)	6.67 (12)	6.21 (21)	5.72 (13)	16.2 (16)	5.94 (10)	5.47 (36)	6.42 (19)	6.02 (7)
V_{ss} (L)	5.18 (34)	NC (NC)	4.09 (10)	4.36 (17)	5.14 (7)	4.96 (21)	4.87 (19)	NC (NC)	4.63 (14)	4.64 (30)	5.30 (14)	4.84 (15)

Note: Data are geometric mean (%CV) for pharmacokinetic parameters for serum LY3074828.

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

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

b Median (Min - Max).

2.7.6.5.3 結論

- 日本人及び白人の健康な被験者にミリキズマブ 60～2400 mg を静脈内投与、並びに 200 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であった。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。
- 臨床検査、バイタルサイン、及び electrocardiogram（心電図）に治験薬に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本試験での心電図の結果からは、ミリキズマブの曝露量の増加に伴う QT 延長は認められず、また臨床的に重要な QT 間隔又は心電図パラメータの変化は認められなかった。
- ミリキズマブの曝露量は投与量に伴って増加した。CL 及び V_Z は投与量に依存しなかったことから、検討した用量の範囲内ではミリキズマブの薬物動態が線形であることが示唆された。ミリキズマブ 200 mg を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約 40%であった。
- 本試験でのミリキズマブの CL、$t_{1/2}$、及びバイオアベイラビリティは、典型的な抗体製剤で認められる値及び先行試験での値と矛盾しなかった。ミリキズマブを静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態は、日本人と白人で同様であった。
- TE-ADA は日本人被験者の 55.0%及び白人被験者の 10.5%に検出され、日本人被験者でより高い抗体価が検出された。

2.7.6.6 I6T-MC-AMAA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.6.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

2 施設（カナダ）

試験実施期間

2013 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ）～2015 年 2 月 ■ 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 1 相

目的

- 主要目的

ミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること

- 副次目的

ミリキズマブを静脈内投与又は皮下投与したときの薬物動態を評価すること

- 探索的目的
  - 乾癬患者を対象として、乾癬の範囲・重症度指数（Psoriasis Area and Severity Index：PASI）、医師による静的総合評価（static Physician Global Assessment：sPGA）、体表面積（body surface area：BSA）に占める乾癬病変の割合、及び他の薬力学的項目（例えば IL-23 標的結合や組織学的スコア）について用量-曝露量-反応関係を探索的に検討すること
  - ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現状況、並びに健康被験者及び乾癬患者を対象として ADA がミリキズマブの安全性及び薬物動態に及ぼす影響を探索的に検討すること、さらに乾癬患者を対象として ADA がミリキズマブの薬力学に及ぼす影響を探索的に検討すること
  - 乾癬患者を対象として、患者報告によるヘルスアウトカム（かゆみの点数評価スケール［Itch Numeric Rating Scale：Itch NRS］及び疾患重症度の総合評価を含む）について用量-反応関係を探索的に検討すること

試験デザイン

本試験は、健康被験者及び乾癬患者を対象にミリキズマブを単回投与する、多施設共同、被験者間用量漸増、並行群間、first-in-human 試験であった。

被験者は以下に示すいずれかのコホートでミリキズマブ投与又はプラセボ投与に無作為化する計画とした。

- コホート 1：ミリキズマブ 5 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 2：ミリキズマブ 20 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 3：ミリキズマブ 60 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 4：ミリキズマブ 120 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 5：ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- コホート 6：ミリキズマブ 350 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
- 皮下投与コホート：ミリキズマブ 120 mg を単回皮下投与

更なるミリキズマブの用量-曝露量-反応関係を検討するため、試験実施中の安全性及び薬物動態／薬力学のデータに基づき、最大で 3 コホートを追加可能とした。追加するコホートの被験者数は、静脈内投与では最大でミリキズマブ 5 例、プラセボ 1 例、皮下投与では最大でミリキズマブ 5 例とした。

コホート 1 には 4 例（ミリキズマブ 3 例、プラセボ 1 例）の乾癬患者を組み入れることとした。コホート 2～6 にはそれぞれ最大で 6 例（ミリキズマブ 5 例、プラセボ 1 例）の乾癬患者を組み入れることとした。静脈内投与コホート（コホート 1～6）は、被験者-治験担当医師盲検とした。皮下投与コホートには最大で 5 例の健康被験者（ミリキズマブ 5 例）を組み入れることとした。

被験者は Day 1 に治験薬を静脈内投与又は皮下投与され、その後は Day 2、4、8、11、15、22、29、43、57、71、及び 85（試験終了時）に評価のため来院することとした。

被験者数

- 計画例数：40 例
- 無作為化例数：45 例（ミリキズマブ 38 例、プラセボ 7 例）
- 投与例数：45 例（ミリキズマブ 38 例、プラセボ 7 例）
- 完了例数：43 例（ミリキズマブ 36 例、プラセボ 7 例）

主な組み入れ基準

＜乾癬患者＞

以下のすべてを満たす患者。

- 18 歳以上の男性又は女性
- ベースライン（Day 1）の前 6 ヵ月以上にわたって慢性の尋常性乾癬と診断されている
- スクリーニング及びベースライン時に顔面及び頭皮を除く BSA に占める乾癬病変の割合が 2%以上及び sPGA スコア 2 以上である
- ベースライン及び投与後の皮膚病変の生検、並びにベースラインの 14 日以上前に標的とする病変に対する局所治療薬のウォッシュアウトに同意している

＜健康被験者＞

以下のすべてを満たす者。

- 既往歴及び身体所見などに基づき健康と判断された 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性
- スクリーニング前 28 日以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間に生物学的製剤を除く治験治療を受けていない
- 免疫グロブリンをベースとする生物学的療法（市販製剤又は治験薬としてのモノクローナル抗体など）を受けていない

治験薬の用量及び投与方法

静脈内投与コホートでミリキズマブの静脈内投与に無作為化された被験者は、凍結乾燥製剤から調製されたミリキズマブ 5 mg、20 mg、60 mg、120 mg、200 mg、350 mg、600 mg（追加コホート）のいずれかを少なくとも 30 分かけて単回静脈内投与された。静脈内投与コホートでプラセボ投与に無作為化された被験者は、ミリキズマブと外観上識別不能なように調製された生理食塩水を単回静脈内投与された。

皮下投与コホートの被験者は、凍結乾燥製剤から調製されたミリキズマブ 120 mg（1.0 mL を 2 回連続で注射）を左又は右腹壁に単回皮下投与された。

投与期間

単回投与（追跡期間約 12 週間）

評価項目

＜安全性＞

- Treatment-emergent adverse event（TEAE）
- 身体所見、臨床検査、バイタルサイン、心電図
- ミリキズマブに対する ADA

＜生体試料分析＞

- 血清中ミリキズマブ濃度

＜薬物動態＞

- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-t_{last}]）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC[0-∞]）
- AUC(0-∞)に占める外挿部分の割合（%AUC[t_{last}-∞]）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- クリアランス（CL）
- 終末相での分布容積（V_Z）

＜薬力学＞

- PASI

- sPGA
- Itch NRS
- 患者による疾患重症度の総合評価
- BSA に占める乾癬病変の割合
- 皮膚生検

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性解析対象集団を、無作為化され治験薬を投与されたすべての被験者からなる集団とした。疾患活動性パラメータ及び薬力学解析は安全性解析対象集団を対象とした。

薬物動態解析対象集団を、安全性解析対象集団の被験者のうち評価可能な薬物動態データを有する被験者からなる集団とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験には約 40 例を組み入れるよう計画したが、被験者の交代又はコホートの追加を可能とするため、最大 65 例まで組み入れ可能とした。本試験の被験者数は統計学的考察に基づくものではなく、評価項目の評価に妥当な被験者数を確実に確保するよう設定した。

＜全般的な解析方法＞

連続データは、要約統計量を示した。カテゴリカルデータは、被験者数及び割合を示した。投与された薬剤に基づき併合して結果を示した。

＜安全性＞

有害事象のうち、治験薬投与後に発現又は悪化した事象を TEAE と定義した。

因果関係を問わない TEAE 及び治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合、並びに重篤な TEAE を投与薬剤ごとに集計した。すべての TEAE を、器官別大分類ごと及び有害事象共通用語規準バージョン 4.0（CTCAE version 4.0）の最悪グレード（グレード 3 以上を含む）別で集計した。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて集計した。

免疫原性データについて一覧表を作成し、頻度表に要約した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）の発現割合を算出した。TE-ADA とは、ベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価がベースライン後に 1:20 以上の値を示した場合、又はベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価がベースライン後に 4 倍以上の値を示した場合と定義した。

＜薬物動態＞

ミリキズマブの薬物動態パラメータの推定には、標準的なノンコンパートメント法を用いた。

＜薬力学＞

乾癬患者の疾患活動性及び薬力学データを投与量、血清中ミリキズマブ濃度、及び投与後時間ごとに示した。Day 29 までのデータを、疾患活動性及び薬力学評価項目の変化の評価に使用するプライマリデータとした。薬力学的マーカー値-時間図を投与薬剤ごとに作成した。全薬力学的マーカーのベースラインからの変化率の絶対値について、各時点での値及び試験期間中の最大値の要約統計量をコホートごと及び全体集団で示した。PASI や sPGA などの薬力学的評価項目（乾癬患者を対象）及び安全性評価項目についての曝露量-反応関係をグラフ表示で検討した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

静脈内投与コホートにミリキズマブ 600 mg 又はプラセボを投与するコホートを追加し、45 例（乾癬患者 40 例、健康被験者 5 例）が本試験に組み入れられ、治験薬を投与された。乾癬患者 40 例のうち 33 例がミリキズマブを静脈内投与され（5 mg：3 例、その他の投与量は各 5 例）、7 例がプラセボを静脈内投与された。皮下投与コホートには健康被験者 5 例が組み入れられ、ミリキズマブ 120 mg を皮下投与された。

試験を完了したのは 43 例であった。ミリキズマブ 20 mg を静脈内投与された 1 例が同意撤回のため、またミリキズマブ 600 mg を静脈内投与された 1 例が追跡不能のため、試験終了時の追跡調査を完了しなかった。

被験者は男性 27 例、女性 18 例であり、平均年齢（SD）は 43.8（12.37）歳であった。BMI の平均値は 30.5 kg/m^2 であり、すべてのコホートで BMI の平均値が 25 kg/m^2 を超えていた。BSA に占める乾癬病変の割合の平均値（SD）は 4.9（2.98）%であった。

2.7.6.6.2.2 安全性

2.7.6.6.2.2.1 有害事象

TEAE はミリキズマブを投与された被験者の 81.6%（31/38）及びプラセボを投与された被験者の 85.7%（6/7）に認められた。重症度は、ミリキズマブ 60 mg を投与された 1 例に発現した椎間板突出（グレード 3、治験薬との因果関係なし）を除きいずれもグレード 2 以下であった。

ミリキズマブ投与で発現割合が 10%を超えた TEAE は、鼻咽頭炎（ミリキズマブ投与 31.6%、プラセボ投与 42.9%）及び頭痛（ミリキズマブ投与 23.7%、プラセボ投与 28.6%）であった。

治験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 は、ミリキズマブを投与された被験者の 18.4%（7/38）及びプラセボを投与された被験者の 14.3%（1/7）に認められた。内訳は、そう痒症 1 例（プラセボ投与）、下痢 1 例（ミリキズマブ 5 mg 静脈内投与）、悪心 2 例（ミリキズマブ 20 mg 静脈内投与）、頭痛 1 例（ミリキズマブ 200 mg 静脈内投与）、注射部位疼痛 3 例（ミリキズマブ 120 mg 皮下投与）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はいずれもグレード 1 であった。

2.7.6.6.2.2.2 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

試験期間中の死亡はなく、また重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.6.2.2.3 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査値及びバイタルサインに、臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

臨床的に重要な心電図パラメータの変化は認められなかった。QTcF（Fridericia's formula for corrected QT interval）及び QTcB（Bazett's formula for corrected QT interval）間隔の平均値は 350～440 ms であった。QTcB 間隔が 450 ms を超えた被験者（480 ms 未満）がプラセボ投与を含む少数例に認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.6.2.2.4 免疫原性

ミリキズマブを投与された被験者の 18.4%（7/38、健康被験者 2 例含む）に、ベースライン後に ADA が検出された。7.9%（3/38、いずれも乾癬患者）に TE-ADA が検出され、内訳はミリキズマブ 120 mg を投与された被験者で 40.0%（2/5）、ミリキズマブ 350 mg を投与された被験者で 20.0%（1/5）であった。

本試験では、ADA の存在によるミリキズマブのクリアランスへの影響はないと考えられた。

2.7.6.6.2.3 薬物動態

ミリキズマブを静脈内投与したとき、血清中濃度は二相性の消失を示した。CL 及び V_Z は投与量に依存しなかったことから、検討した用量の範囲内ではミリキズマブの薬物動態が線形であることが示唆された。また、$t_{1/2}$ も投与量間で同程度であり、全体の平均値は 10.5 日であった。

ミリキズマブ 120 mg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 40%であった。CL、$t_{1/2}$、及びバイオアベイラビリティは、典型的な抗体製剤で認められる値と矛盾しなかった。

2.7.6.6.2.4 薬力学

PASI 及び sPGA についての投与量-反応関係の評価、並びに患者報告によるヘルスアウトカム（Itch NRS 及び疾患重症度の総合評価）で以下の結果が得られ、ミリキズマブ 120 mg 以上を静脈内投与した被験者で、ベースラインから Day 85 までに、乾癬症状の改善が示唆された。

- PASI の平均値について、ミリキズマブ 120 mg 以上を静脈内投与した被験者で一貫したベースラインからの減少が認められた。ベースラインからの減少が最も大きかったのは、ミリキズマブ 600 mg 静脈内投与の Day 85 であった（-100%、標準偏差 0.00）。
- sPGA の平均値について、ミリキズマブ 120 mg 以上を静脈内投与したすべてのコホートで、ベースラインから Day 85 までに 66%を超える減少が認められた。
- Itch NRS の平均値について、ミリキズマブ 120 mg 以上を静脈内投与したコホートで一貫したベースラインからの減少が認められた。最も減少したのはミリキズマブ 600 mg 静脈内投与コホートでのベースラインから Day 85 までであった（-91.7%、標準偏差 16.67）。
- 患者による疾患重症度の総合評価について、ミリキズマブ 120 mg 以上を静脈内投与したすべてのコホートで、ベースラインから Day 85 までに 75%を超える平均値の減少が認められた。

Day 85 時点での BSA に占める乾癬病変の割合は、ミリキズマブ 600 mg 静脈内投与の 5 例中 4 例で 0%であり、またミリキズマブ 120 mg、200 mg、及び 350 mg 静脈内投与のすべての被験者で 1%未満であった。

皮膚生検による組織学的スコアは、ミリキズマブを静脈内投与された乾癬患者 33 例中 27 例で Day 29 にベースラインより減少した。

2.7.6.6.3 結論

- 健康被験者及び乾癬患者に、ミリキズマブを 600 mg までの用量で単回静脈内投与したとき、及び 120 mg を単回皮下投与したとき、臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。
- ミリキズマブを単回静脈内投与したとき、血清中濃度は二相性の消失を示した。ミリキズマブ 120 mg を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 40%であった。
- 本試験では、ADA の存在によるミリキズマブのクリアランスへの影響はないと考えられた。
- ミリキズマブ 120 mg 以上を単回静脈内投与した被験者で乾癬症状の改善が示唆された。

2.7.6.7 I6T-MC-AMAC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.7.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

85 施設（14 ヵ国：オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、ジョージア、ハンガリー、日本、リトアニア、モルドバ、オランダ、ポーランド、英国、米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ）～2019 年 5 月 7 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 2 相

目的

- 主要目的

中等症から重症の潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）患者を対象として、Week 12（寛解導入期）時点でミリキズマブがプラセボよりも臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること

- 副次目的
  - ミリキズマブの安全性及び忍容性を評価すること
  - ミリキズマブの有効性を Week 12（寛解導入期）時点での臨床的改善の達成で評価すること
  - ミリキズマブの有効性を Week 12（寛解導入期）及び 52（寛解維持期）時点での内視鏡的寛解で評価すること
  - Week 52（寛解維持期）時点での臨床的寛解、内視鏡的寛解、及び臨床的改善の維持に対するミリキズマブ維持投与の影響を評価すること
  - ヘルスアウトカム及びクオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）に対するミリキズマブの影響を評価すること
  - ミリキズマブの薬物動態プロファイルを評価すること

- 探索的目的
  - Week 12 及び 52 時点で、潰瘍性大腸炎内視鏡的重症度指数（Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity：UCEIS）（Tontini et al. 2014; Arai et al. 2016; Ikeya et al. 2016）のスコアのベースラインからの変化量を評価すること

- 寛解導入期及び寛解維持期中の様々な時点で、partial Mayo スコアのベースラインからの変化量を評価すること
- ミリキズマブの曝露量と臨床的評価項目及びバイオマーカーとの関係を明らかにすること
- バイオマーカーである C 反応性タンパク（C-reactive protein：CRP）及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量を評価すること
- ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現状況、並びにミリキズマブの安全性、薬物動態、及び薬力学に対する ADA の影響を調べること
- Week 12 時点で臨床的改善の基準を満たさない被験者を対象として、臨床的改善に対する追加静脈内（IV）投与（非盲検下）の影響を調べること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMAC［AMAC］試験）は、中等症から重症の 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、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。

本試験は、スクリーニング期、寛解導入期、寛解維持期、寛解維持期の追跡調査期、継続投与期、及び継続投与期の追跡調査期の 6 期からなる（図 2.7.6.7-1、図 2.7.6.7-2）。寛解維持期及び寛解維持期の追跡調査期は、継続投与期及び継続投与期の追跡調査期と並行して実施した。

スクリーニング期

ベースライン来院の前 28 日以内に本試験参加の適格性を評価する期間とした。

寛解導入期

Week 0（ベースライン）から Week 12 までの期間とした。3 つの用量（IV 投与 600 mg、200 mg、50 mg）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。

寛解導入期では、被験者を生物学的製剤の使用歴に基づいて層別化し、ミリキズマブ IV 600 mg 群、200 mg 群、50 mg 群、又はプラセボ IV 群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けることとした。

寛解維持期

Week 12 から Week 104 までの期間とした。Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者を対象として、2 つの用法（皮下［SC］投与 200 mg 4 週ごと［Q4W］又は 12 週ごと［Q12W］）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。

寛解維持期では、寛解導入期にミリキズマブ IV 投与を受けた被験者をミリキズマブ SC Q4W 群又は Q12W 群に再度無作為に割り付けることとした。寛解導入期にプラセボ IV 投与を受けた被験者は、プラセボ SC 群に組み入れることとした。

寛解維持期の追跡調査期

寛解維持期を完了した被験者は追跡調査期に移行した。Week 104 から 16 週間で、安全性を評価した。試験を中止した被験者では早期中止時来院から 16 週間で評価した。

継続投与期

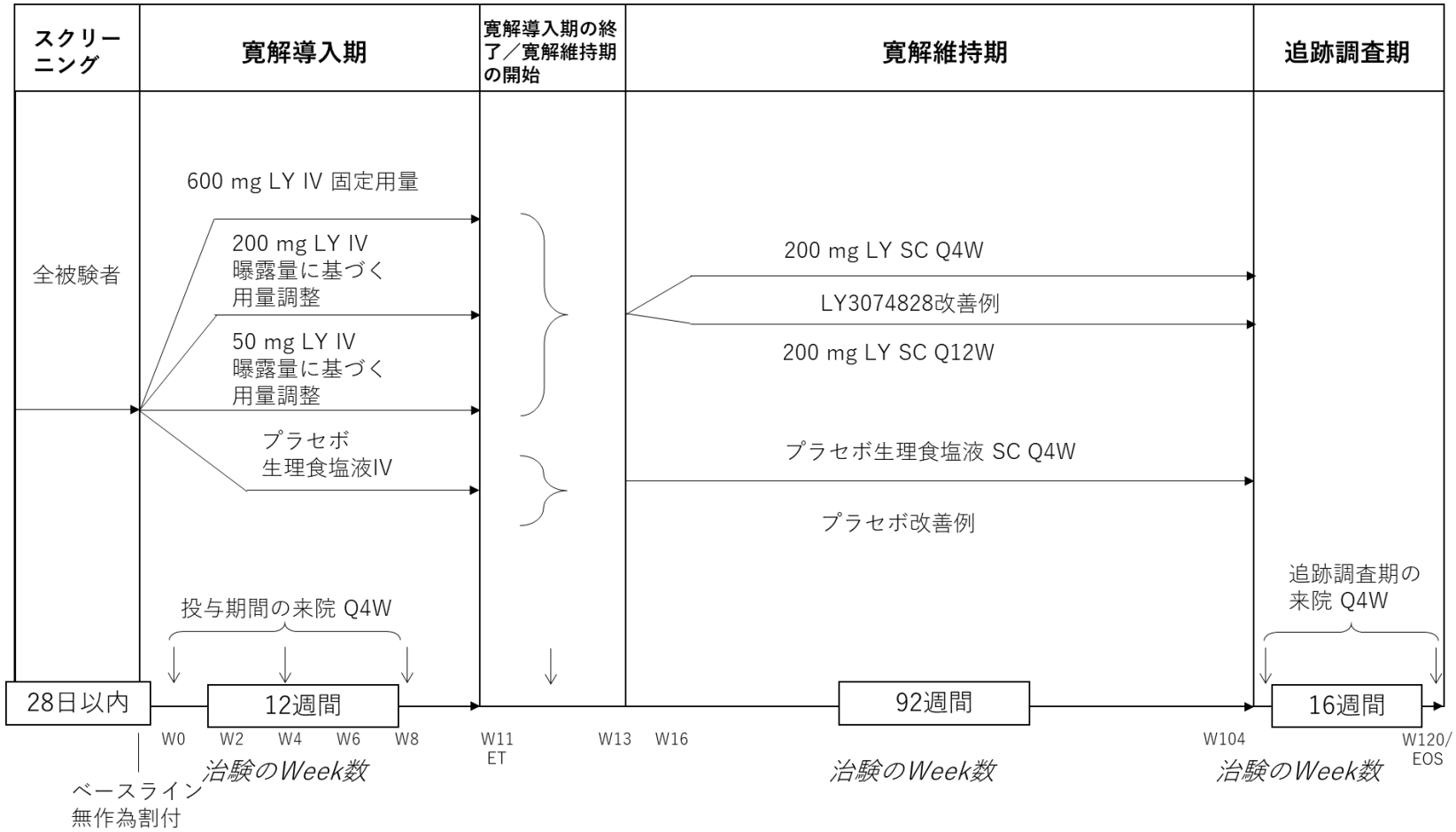
Week 12（寛解導入期）時点で臨床的改善を達成しなかった被験者は継続投与期への参加を選択でき、Visit 7（Week 12）から 12 日以内に継続投与期の Visit 1 を実施した。

継続投与期は、継続投与期の Week 0 から継続投与期の Week 92 までの期間で、継続投与期の寛解導入期（IV 投与）及び寛解維持期（SC 投与）からなる。

継続投与期ではすべての被験者にミリキズマブを投与し、ミリキズマブ投与の影響を評価した。

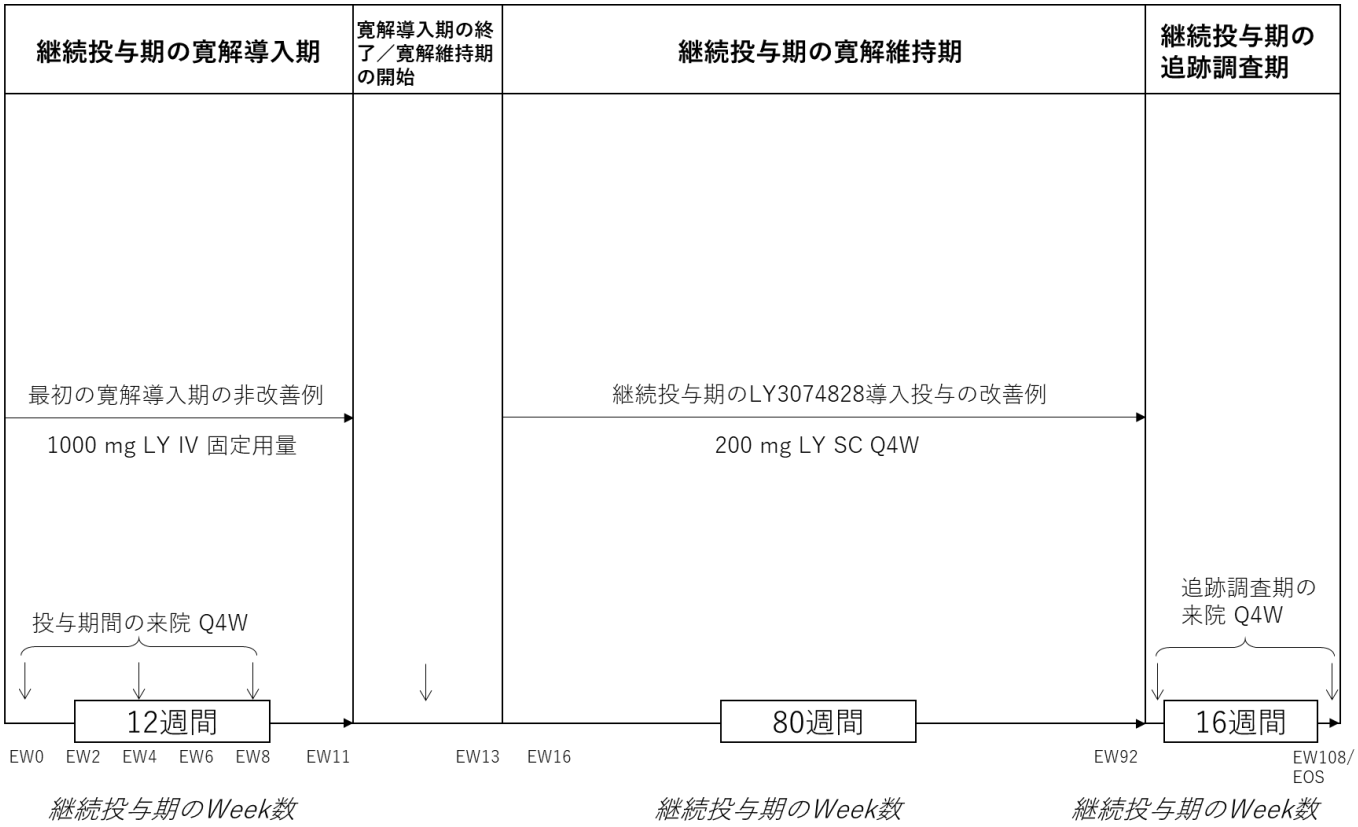
継続投与期の追跡調査期

継続投与期を完了した被験者は追跡調査期に移行した。継続投与期の Week 92 から 16 週間で、安全性を評価した。試験を中止した被験者では早期中止時来院から 16 週間で評価した。



略語：EOS = 試験終了、ET = 早期中止、IV = 静脈内、LY = ミリキズマブ、n = 被験者数、Q4W = 4 週ごと、Q12W = 12 週ごと、SC = 皮下、W = 治験の Week 数
注：寛解導入期の非改善例は継続投与期への参加を検討してもよい。

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（スクリーニング期、寛解導入期、寛解維持期、寛解維持期の追跡調査期）（AMAC 試験）



略語：EOS = 試験終了、ET = 早期中止、EW = 継続投与期の Week 数、IV = 静脈内、LY = ミリキズマブ、Q4W = 4 週ごと、SC = 皮下
注：継続投与期の寛解導入期では、治験実施計画書 (b) の施行前は全例でミリキズマブ 600 mg を IV 投与、施行後は全例でミリキズマブ 1000 mg を IV 投与とした。

図 2.7.6.7-2　試験デザイン（継続投与期［寛解導入期及び寛解維持期］、継続投与期の追跡調査期）（AMAC 試験）

被験者数

- 計画例数：240 例（各群 60 例）
- 無作為化例数：249 例
- 投与例数（1 回以上）：248 例
- 寛解導入期完了例数：238 例

主な組み入れ基準

以下のすべてに該当する患者とした。

- スクリーニング時に 18 歳以上 75 歳以下の、男性又は女性。
- ベースラインで UC の診断歴を 3 ヵ月以上有する患者。
- 治験薬の初回投与前 14 日以内に、Mayo スコアが 6 から 12 かつ内視鏡所見サブスコアが 2 以上として定義される、中等症から重症の活動性 UC を有している患者。
- UC が直腸から口側の結腸に進展している所見を有する患者。

また、以下のいずれかに該当する患者とした。

- 過去に少なくとも一度は生物学的製剤の使用歴がある患者。治療の反応又は忍容性が不良であったかどうかは問わない。
- 生物学的製剤の使用歴がなく、以下のうち少なくとも 1 つを満たしている患者。
  - 経口又は静脈内投与のコルチコステロイド系薬剤又は免疫調節剤による従来治療の反応が不十分又は忍容性が不良である。
  - コルチコステロイド依存性の既往を有する。

治験薬の用量及び投与方法

寛解導入期

無作為に割り付けられた投与群に従い、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。

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。閾値はミリキズマブ IV 50 mg 群で 0.5 µg/mL、200 mg 群で 2.0 µg/mL とし、これらの濃度はそれぞれの群で期待される曝露量よりも実際の曝露量が低い被験者に対して増量を行うために設定された。

ミリキズマブ IV 600 mg 群では、寛解導入期を通して固定用量で投与した。

寛解維持期

寛解導入期にミリキズマブの投与を受け、Week 12 時点で臨床的改善を達成した被験者には、再度無作為に割り付けられた投与群に従い、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。AMAC 試験治験統括報告書（CSR）（第 5.3.5.1.1 項）治験実施計画書（b）の施行前は全例でミリキズマブ 600 mg を投与し、AMAD 試験で得られた安全性データに基づき治験実施計画書（b）の施行後はミリキズマブ 1000 mg を投与した。

継続投与期の寛解維持期では、全例でミリキズマブ 200 mg を Q4W で SC 投与した。

投与期間

最長 104 週間

評価項目

＜有効性＞

UCEIS スコア、臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的寛解、被験者日誌、内視鏡検査、組織学的寛解、Mayo スコア。

- 有効性主要評価項目
  - Week 12 時点での臨床的寛解

- 有効性副次評価項目
  - Week 12 時点での臨床的改善
  - Week 12 及び 52 時点での内視鏡的寛解

- 有効性探索的評価項目
  - Week 12 及び 52 時点での UCEIS スコアのベースラインからの変化量
  - 寛解導入期及び寛解維持期中の、partial Mayo スコアのベースラインからの変化量
  - Week 12 時点で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者に追加投与（非盲検下）した場合の臨床的改善

- Mayo スコアによる評価方法

UC の状態の評価に用いた Mayo スコアとは、12 ポイントのスコア評価方法であり、排便回数（0-3 ポイント）、直腸出血（0-3 ポイント）、内視鏡所見（0-3 ポイント）、Physician's Global Assessment（PGA、0-3 ポイント）のサブスコアからなる。

- Mayo スコア（12 ポイント）=排便回数 + 直腸出血 + 内視鏡所見+PGA
- Partial Mayo スコア（9 ポイント）=排便回数 + 直腸出血 + PGA
- Modified Mayo スコア（MMS、9 ポイント）=排便回数 + 直腸出血 + 内視鏡所見
- Symptomatic Mayo スコア（6 ポイント）=排便回数 + 直腸出血

- 有効性評価項目に関連する用語の定義

  各用語の定義を下表に示す。

用語	定義
臨床的寛解	以下のすべてが達成されていること。 ● 直腸出血サブスコアが 0 ポイント ● 排便回数サブスコアが 0 又は 1 ポイント（かつベースラインから 1 ポイント低下） ● 内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1 ポイント
臨床的改善	以下のすべてが達成されていること。 ● MMS がベースラインから 2 ポイント以上低下かつ 35%以上低下 ● 直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上低下、もしくは直腸出血サブスコアが 0 又は 1
内視鏡的寛解	以下が達成されていること。 ● 内視鏡所見サブスコアが 0 ポイント
組織学的寛解	以下が達成されていること。 ● Geboes スコアが Grade 2B（粘膜固有層の好中球浸潤）、Grade 3（上皮への好中球浸潤）、及び Grade 5（びらん又は潰瘍）の各サブスコアで 0 ポイント

＜ヘルスアウトカム＞

- 患者による重症度に関する包括印象度（Patient's Global Impressions of Severity：PGI-S）のスコア
- 患者による改善に関する包括印象度（Patient's Global Impressions of Improvement：PGI-I）のスコア
- 炎症性腸疾患質問票（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire：IBDQ）のスコア
- 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）のスコア

＜薬物動態＞

血清中ミリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性（ミリキズマブに対する ADA）

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団の定義を以下に示す。

解析対象集団	定義
Intent-to-Treat（ITT）解析	割り付けられた投与を受けたか、正しく投与されたか、又は治

解析対象集団	定義
対象集団	験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化されたすべての被験者。
寛解導入レスポンダー集団	寛解維持期で 2 つのミリキズマブ群のいずれかに再無作為化された被験者で構成された、ITT 解析対象集団の部分集団。
継続投与期移行集団	継続投与期に移行した被験者で構成された、ITT 解析対象集団の部分集団。
安全性解析対象集団	無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。
薬物動態解析対象集団	治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価に十分な検体が採取された被験者。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験では、約 240 例をミリキズマブ IV 50 mg 群、200 mg 群、600 mg 群、及びプラセボ IV 群に 1:1:1:1 の比（各群約 60 例）で無作為に割り付けることとした。

各群の約 3 分の 2 は過去に少なくとも一度は生物学的製剤の使用歴を有する被験者とし、約 3 分の 1 は生物学的製剤の使用歴のない被験者とした。

ミリキズマブ投与及びプラセボ投与の臨床的寛解率をそれぞれ 30%及び 7.5%と仮定すると、両側有意水準 0.05 のカイ 2 乗検定を用いたプラセボに対するミリキズマブの優越性の検出力は 89%であった。

＜有効性及びヘルスアウトカム＞

有効性及びヘルスアウトカムの解析には、別途規定する場合を除き、ITT 解析対象集団を用いた。

主要評価項目は、グラフィカル多重検定手順に従って解析した。Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合を、下に示す 3 つの組合せで比較した。比較 1 で有意差が検出された場合に比較 2 の検定を実施し、さらに比較 2 で有意差が検出された場合に比較 3 の検定を実施することとした。いずれかの比較で有意差が検出されなかった場合には、以降の検定は実施しないこととした。検定は両側有意水準 0.05 で実施することとした。

- 比較 1：ミリキズマブ IV 600 mg 群とプラセボ IV 群の比較
- 比較 2：ミリキズマブ IV 200 mg 群とプラセボ IV 群の比較
- 比較 3：ミリキズマブ IV 50 mg 群とプラセボ IV 群の比較

有効性の評価項目の二値変数の群間比較では、群、地域、生物学的製剤の使用歴、及び Visit を説明変数としてモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。

副次評価項目の解析は、生物学的製剤の使用歴によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel の正確検定によって実施し、必要に応じて Fisher の直接確率計算を用いた。各評価項目の反応基準を達成しなかった被験者又はデータが欠測した被験者は、ノンレスポンダーとして取り扱った（nonresponder imputation：NRI）。

有効性及びヘルスアウトカムの評価項目における連続変数の主要解析は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて実施した。有効性及びヘルスアウトカムの評価項目における連続変数の副次解析は、ベースライン値による欠測値の補完（mBOCF）法又は最終観測値の代入（LOCF）法を使用した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施した。

＜安全性＞

全有害事象、ベースライン、中止、及びその他のカテゴリー別の安全性データの解析にはFisherの直接確率計算を用いた。バイタルサイン及び検査値の連続変数の解析には、ANCOVAモデルを用い、群及びベースライン値をモデルに含めた。

有害事象はMedDRA version 22.0を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象をTEAEと定義した。

＜薬物動態＞

ELISA法により血清中ミリキズマブ濃度を測定した。

＜免疫原性＞

ELISA法によりADAの力価を測定し、ミリキズマブに対する中和抗体（neutralizing antibody：NAb）を確認した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性の検体とは、ベースラインでADAが検出された場合はベースラインから4倍以上増加した検体と定義し、ベースラインでADAが検出されなかった場合は抗体価が最小必要希釈度の2倍以上に増加したものと定義した。

2.7.6.7.2 試験成績（全体）

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

寛解導入期

合計249例が以下の投与群に無作為に割り付けられ、ITT解析対象集団に含まれた。

- ミリキズマブIV 600 mg群：61例
- ミリキズマブIV 200 mg群：62例
- ミリキズマブIV 50 mg群：63例
- プラセボIV群：63例

ミリキズマブIV 600 mg群の1例は治験担当医師の判断により治験薬の投与を一度も受けなかった。

238例（95.6%）が寛解導入期を完了し、10例（4%）（ミリキズマブIV 600 mg群3例、200 mg群2例、50 mg群2例、プラセボIV群3例）が寛解導入期中に試験を中止した。

寛解維持期

寛解導入期のWeek 12時点で臨床的改善を達成した106例（ミリキズマブIV 600 mg群29例、200 mg群37例、50 mg群27例、プラセボIV群13例）が続く寛解維持期に組み入れられた。

寛解導入期にミリキズマブの IV 投与を受けた被験者は、下に示す 3 群のうちミリキズマブ SC Q4W 群又は Q12W 群に無作為に割り付けられた。寛解導入期にプラセボの IV 投与を受けた被験者は、プラセボ SC 群に組み入れられた。

- ミリキズマブ SC Q4W 群：47 例
- ミリキズマブ SC Q12W 群：46 例
- プラセボ SC 群：13 例

寛解維持期の完了後、87 例（82%）（ミリキズマブ SC Q4W 群 41 例、Q12W 群 39 例、プラセボ SC 群 7 例）がミリキズマブの長期の有効性及び安全性を評価する AMAP 試験に移行した。AMAP 試験に移行した被験者は本試験を中止した扱いとなった。一部の被験者が本試験の寛解維持期を完了した時点では AMAP 試験は開始されていなかったため、AMAC 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）治験実施計画書補遺（[redacted]）で本試験の寛解維持期を完了した被験者でミリキズマブの投与の延長を可能とし、AMAP 試験に参加できるようにした。これにより該当の被験者は 52 週間（Week 156 まで）追加で投与を受け得ることとなった。

AMAP 試験への移行以外の理由で寛解維持期に試験を中止した被験者は 19 例（18%）（ミリキズマブ SC Q4W 群 6 例、Q12W 群 7 例、プラセボ SC 群 6 例）であった。

継続投与期

寛解導入期の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった 132 例（ミリキズマブ IV 600 mg 群 28 例、200 mg 群 23 例、50 mg 群 34 例、プラセボ IV 群 47 例）のうち、128 例が継続投与期に移行した。

継続投与期の寛解導入期にミリキズマブ 600 mg の IV 投与を受けた被験者は 32 例（25%）であり、ミリキズマブ 1000 mg の IV 投与を受けた被験者は 96 例（75%）であった。

合計 114 例が継続投与期の寛解導入期を完了し、14 例（11%）（ミリキズマブ 600 mg 群 2 例、1000 mg 群 12 例）が試験を中止した。

継続投与期の寛解導入期の Week 12 時点で臨床的改善を達成した 68 例が継続投与期の寛解維持期に移行し、全例が 4 週ごとにミリキズマブ 200 mg の SC 投与を受けた。

継続投与期の寛解維持期の完了後、57 例（84%）が AMAP 試験に移行した。AMAP 試験への移行以外の理由で継続投与期の寛解維持期に試験を中止した被験者は 11 例（16%）であった。

2.7.6.7.2.2 被験者背景

被験者の平均年齢は 42.6 歳であり、59.8%が男性、83.9%が白人であった。Mayo スコアが 9 から 12 の被験者の割合は 57.9%であり、ベースラインでの疾患活動性は高かった。ベースラインでは、49.0%がコルチコステロイド、73.9%が 5-aminosalicylic acid（5-ASA）、27.7%がチオプリンの投与を受けており、63.1%が生物学的製剤の使用歴を有していた。

人口統計学的データ及び疾患特性は群間で均衡が取れており、中等症から重症の活動性 UC を有する患者集団の特性（Walsh et al. 2014; Peyrin-Biroulet et al. 2016）とも一致していた。

2.7.6.7.2.3 有効性

寛解導入期

- 有効性主要評価項目

多重性を調整した解析では、本試験の主要目的は達成されなかった（表 2.7.6.7-1）。ミリキズマブ IV 600 mg 群とプラセボ IV 群の比較（比較 1）で統計学的な有意差が検出されなかったため、続く解析であるミリキズマブ IV 200 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ IV 群の間の比較（比較 2 及び 3）では多重性を調整する検定は実施しなかった。以降、p 値は多重性を調整していない値を示す。

表 2.7.6.7-1 グラフィカル多重検定の結果（ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

Comparison	p-value	Significant?
Comparison 1: Miri IV 600 mg vs. Placebo	0.142	No
Comparison 2: Miri IV 200 mg EB vs. Placebo	0.004	Not Tested
Comparison 3: Miri IV 50 mg EB vs. Placebo	0.066	Not Tested

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; vs. = versus.

ミリキズマブ IV 200 mg 群では、プラセボ IV 群と比較して主要評価項目である Week 12 時点での臨床的寛解を達成した被験者の割合が高かった（表 2.7.6.7-2）。

表 2.7.6.7-2 Week 12 時点の臨床的寛解の結果（NRI、ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Placebo 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)**
Response, n (%)	3 (4.8%)	10 (15.9%)	14 (22.6%)	7 (11.5%)
Difference vs. Placebo, % (95% CI)	---	11.1% (0.7%, 21.6%)	17.8% (6.2%, 29.5%)	6.7% (-2.9%, 16.3%)
p-value vs. Placebo	---	0.066	0.004	0.142

Abbreviations: CI = confidence interval; EB = exposure-based dosing; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; n = number of patients within each specific category; NRI = nonresponder imputation; Q4W = every 4 weeks; vs. = versus.

生物学的製剤の使用歴がない被験者での臨床的寛解の達成割合は、生物学的製剤の使用歴がある被験者での臨床的寛解の達成割合よりすべての群で高かった（表 2.7.6.7-3）。

表 2.7.6.7-3　生物学的製剤の使用歴別の Week 12 時点の臨床的寛解の結果（NRI、ITT 解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Placebo IV Q4W (N = 63)	Miri 50 mg IV Q4W (N = 63)	Miri 200 mg IV Q4W (N = 62)	Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)
Prior Biologic Therapy				
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				
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; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; n = number of patients within each specific category; NRI = nonresponder imputation; Q4W = every 4 weeks; vs. = versus.

さらに、3 つのミリキズマブ IV 群すべてで、プラセボ IV 群と比較してほとんどの有効性及びヘルスアウトカムで臨床的に重要な一貫した改善が確認され（表 2.7.6.7-4）、中等症から重症の活動性 UC 患者の治療におけるミリキズマブの有効性が示された。

表 2.7.6.7-4　有効性及びヘルスアウトカムの結果概要（ITT 解析対象集団、Week 12［寛解導入期］）（AMAC 試験）

	Placebo 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)
Primary Endpoint				
Clinical Remission (%) [a]	4.8%	15.9%	22.6% [b]	11.5%
Secondary Endpoints				
Clinical Response (%) [a]	20.6%	41.3% [b]	59.7% [b]	49.2% [b]
Endoscopic Remission (%) [a]	1.6%	3.2%	3.2%	1.6%
PGI-S Score (LS Mean)	-0.84	-1.43 [b]	-1.90 [b]	-1.74 [b]
IBDQ Total Score (LS Mean)	22.3	33.0	42.8 [b]	45.2 [b]
IBDQ MCID ≥16 points from baseline (%) [a]	50.8%	60.3%	75.8% [b]	63.9%
IBDQ Remission ≥170 points (%) [a]	30.2%	44.4%	56.5% [b]	54.1% [b]
SF-36 PCS Score (LS Mean)	3.4	6.2 [b]	5.9 [b]	6.9 [b]
SF-36 PCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [a]	42.9%	68.3% [b]	58.1%	75.4% [b]

	Placebo 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)
SF-36 PCS MCID ≥5 points from baseline (%) [a]	38.1%	49.2%	45.2%	57.4% [b]
SF-36 MCS Score (LS Mean)	3.2	4.5	6.8 [b]	8.8 [b]
SF-36 MCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [a]	49.2%	57.1%	62.9%	67.2% [b]
SF-36 MCS MCID ≥5 points from baseline (%) [a]	34.9%	49.2%	54.8% [b]	50.8%
Exploratory Endpoints				
Partial Mayo (LS Mean)	-1.10	-2.08 [b]	-3.14 [b]	-2.66 [b]
UCEIS (LS Mean)	-0.26	-1.19 [b]	-1.52 [b]	-1.01 [b]
Histologic Remission (%)	18.3%	15.3%	46.7% [b]	36.8% [b]

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; LS Mean = least squares mean; MCID = minimum clinically important difference; MCS = mental component summary; Miri = mirikizumab;; N = number of patients in the ITT Population; PCS = physical component summary; PGI-S = Patient's Global Impressions of Severity; Q4W = every 4 weeks; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; UCEIS = Ulcerative Colitis Endoscopic Index; vs. = versus.

a Nonresponder imputation (NRI) is applied.

b $p<.05$ vs. placebo (unadjusted nominal p-value).

寛解維持期

寛解維持期の有効性及びヘルスアウトカムの結果概要を表 2.7.6.7-5 に示す。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。

有効性及びヘルスアウトカムの結果ではミリキズマブ SC Q4W 群と Q12W 群の間の差は大きくなかったが、概してミリキズマブ SC Q4W 群は Q12W 群よりも優れた結果を示した。ミリキズマブ SC Q4W 群では、Q12W 群と比較して Week 52 に組織学的寛解を達成した被験者の割合が高かった。

表 2.7.6.7-5　有効性及びヘルスアウトカムの結果概要（ITT 解析対象集団、Week 52［寛解維持期］）（AMAC 試験）

	Placebo [a] SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)
Secondary Endpoints			
Clinical Remission (%) [b]	7.7%	46.8%	37.0%
Durability of Clinical Remission (%) [b,c]	0	61.1%	38.5%
Clinical Response (%) [b]	53.8%	83.0%	76.1%
Durability of Clinical Response (%) [b,d]	53.8%	83.0%	75.0%
Endoscopic Remission (%) [b]	7.7%	14.9%	28.3%
IBDQ Total Score (LS Mean)	64.7	58.3	51.2

	Placebo [a] SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)
IBDQ MCID ≥16 points from baseline (%) [b]	76.9%	85.1%	80.4%
IBDQ Remission ≥170 points (%) [b]	53.9%	68.1%	67.4%
SF-36 PCS Score (LS Mean)	10.1	10.1	9.5
SF-36 PCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [b]	61.5%	85.1%	65.2%
SF-36 PCS MCID ≥5 points from baseline (%) [b]	53.9%	74.5%	54.4%
SF-36 MCS Score (LS Mean)	11.7	8.5	7.8
SF-36 MCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [b]	69.2%	70.2%	58.7%
SF-36 MCS MCID ≥5 points from baseline (%) [b]	69.2%	72.3%	63.0%
Exploratory Endpoints			
Partial Mayo (LS Mean)	1.85	1.62	1.98
UCEIS (LS Mean)	-1.31	-2.58	-2.33
Histologic Remission (%)	0	17.0%	2.2% [e]

Abbreviations: IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least squares mean; MCID = minimum clinically important difference; MCS = mental component summary; Miri = mirikizumab;; N = number of patients in the ITT Population; PCS = physical component summary; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; UCEIS = Ulcerative Colitis Endoscopic Index; vs. = versus.

a Although a placebo treatment group in included in this table, there were no statistical comparisons between either of the mirikizumab treatment groups and the placebo group; statistical comparisons were performed between each of the mirikizumab treatment groups. The inclusion of the placebo group helped to maintain the blind during the Maintenance Period of the study.

b Nonresponder imputation (NRI) is applied.

c Durability of clinical remission at Week 52 was assessed in the ITT Population who achieved clinical remission at Week 12 (N=18, Miri SC Q4W; N=31, Miri SC Q12W).

d Durability of clinical response at Week 52 was assessed in the ITT Population who achieved clinical response at Week 12 (N=47, Miri SC Q4W; N=44, Miri SC Q12W).

e p<.05 vs. Miri 200 mg SC Q4W (unadjusted nominal p-value).

継続投与期

継続投与期の有効性及びヘルスアウトカムの各群の結果を表 2.7.6.7-6 に示す。

継続投与期の寛解導入期にミリキズマブ IV 投与を受けた被験者の 53%が Week 12 で臨床的改善を達成し、継続投与期の寛解維持期にミリキズマブ SC 投与を受けた被験者の 75%が Week 40 に臨床的改善を示した。

表 2.7.6.7-6　有効性及びヘルスアウトカムの結果概要（ITT 解析対象集団、継続投与期）（AMAC 試験）

	Combined Miri 600 and 1000 mg IV Q4W (N = 128) Extension Week 12 Data	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 68) Extension Week 40 Data**
Exploratory Endpoints		
Clinical Remission (%) [a]	15.6%	36.8%
Clinical Response (%) [a]	53.1%	75.0%
Endoscopic Remission (%) [a]	3.9%	16.2%
IBDQ MCID ≥16 points from baseline (%) [a]	61.7%	75.0%
IBDQ Remission ≥170 points (%) [a]	54.7%	72.1%
SF-36 PCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [a]	66.4%	67.7%
SF-36 PCS MCID ≥5 points from baseline (%) [a]	49.2%	55.9%
SF-36 MCS MCID ≥2.5 points from baseline (%) [a]	52.3%	76.5%
SF-36 MCS MCID ≥5 points from baseline (%) [a]	43.8%	60.3%
Histologic Remission (%)	29.7%	61.0%

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; MCID = minimum clinically important difference; MCS = mental component summary; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; PCS = physical component summary; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; vs. = versus.

a Nonresponder imputation (NRI) is applied.

2.7.6.7.2.4　薬物動態

本試験で確認されたミリキズマブの全身クリアランスの推定値は 0.023 L/h であり、健康被験者及び乾癬患者を対象とした AMAA 試験で確認された 0.022 L/h と同程度であった。SC 投与時のバイオアベイラビリティの推定値は 42%であり、先行試験で確認されたものと同程度であった。体重及び血清アルブミン濃度がそれぞれミリキズマブの分布容積及びクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認されたが、影響の程度は個体間変動に比べて小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

Week 12 時点でのミリキズマブ曝露量と臨床的改善、臨床的寛解、及び MMS 変化量との関係のモデルに基づく解析の結果から、概してミリキズマブ曝露量よりも被験者因子が Week 12 での有効性に大きな影響を及ぼしたことがわかった。曝露量と臨床的改善及び曝露量と MMS 変化量の関係では統計学的に有意な曝露-反応関係が認められたが、曝露量と臨床的寛解の関係では統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。これらの解析から、生物学的製剤の使用歴とベースラインの直腸出血サブスコアが、それぞれプラセボ効果の指標とミリキズマブ治療効果の指標に統計学的に有意な影響を及ぼすことも確認された。

MMS 変化量に関する曝露-反応モデルに基づくと、ミリキズマブ IV 300 mg Q4W 投与では Week 12 に有効性の最大値の 87%に達すると予測された。寛解維持期の平均ミリキズマブ曝露量

と、Week 52 での臨床的改善、臨床的寛解、及び MMS 変化量との関係をモデルに基づく解析及び図表を用いた解析で検討したところ、重要な傾向は確認されなかった。

2.7.6.7.2.5　安全性

2.7.6.7.2.5.1　治験薬の曝露状況

寛解導入期

平均曝露期間及び総曝露期間は、3 つのミリキズマブ IV 群とプラセボ IV 群で同程度であった（表 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-7　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Placebo 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 = 60)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)	86.3 (9.66)	86.9 (10.95)	87.3 (12.92)	87.1 (8.38)
Total Patient-Years of Exposure [a]	14.9	15.0	14.8	14.3

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

[a] The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群での用量調整の結果、寛解導入期全体での両群の平均用量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった（表 2.7.6.7-8）。用量調整の大部分は Week 4 に行われた。用量が 600 mg を超えた被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-8　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.

寛解維持期

平均曝露期間及び総曝露期間は、2 つのミリキズマブ SC 群で同程度であった（表 2.7.6.7-9）。プラセボ SC 群では、例数が少なかったため総曝露期間は短かった。

表 2.7.6.7-9 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、寛解維持期）（AMAC 試験）

	Placebo SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)	457.8 (243.91)	593.8 (180.80)	564.7 (197.02)
Total Patient-Years of Exposure [a]	16.3	76.4	71.1

Abbreviations: Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[a] The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

継続投与期

平均曝露期間及び総曝露期間は、継続投与期の寛解導入期（ミリキズマブ 600 mg 又は 1000 mg IV 投与）から寛解維持期（ミリキズマブ 200 mg SC 投与）に移行した被験者で長く、ミリキズマブ 600 mg の IV 投与を受けた被験者とミリキズマブ 1000 mg の IV 投与を受けた被験者では同程度であった（表 2.7.6.7-10）。

表 2.7.6.7-10 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、継続投与期）（AMAC 試験）

	Miri 600 mg IV (N = 14)	Miri 600 mg IV + Miri 200 SC (N = 18)	Miri 1000 mg IV (N = 46)	Miri 1000 mg IV + Miri 200 mg SC (N = 50)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)	84.6 (20.91)	659.1 (236.47)	78.8 (18.7)	480.4 (134.6)
Total Patient-Years of Exposure [a]	3.2	32.5	9.9	65.8

Abbreviations: IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[a] The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

2.7.6.7.2.5.2 有害事象

寛解導入期

寛解導入期での有害事象の要約を表 2.7.6.7-11 に、寛解導入期での TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.7-1 に示す。

- TEAE 全体

TEAE の発現割合は以下に示すとおりであり、3 つのミリキズマブ IV 群のそれぞれとプラセボ IV 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- ミリキズマブ IV 50 mg 群：57.1%（36/63）
- ミリキズマブ IV 200 mg 群：51.6%（32/62）
- ミリキズマブ IV 600 mg 群：53.3%（32/60）
- プラセボ IV 群：54.0%（34/63）

- 5%以上の被験者に認められた TEAE

全群あわせて 5%以上の被験者に認められた TEAE は上咽頭炎（ミリキズマブ IV 50 mg 群 7.9%［5/63］、200 mg 群 4.8%［3/62］、600 mg 群 8.3%［5/60］、プラセボ IV 群 9.5%［6/63］）であり、生物学的製剤の使用歴を有する被験者に限定した場合も同じであった。生物学的製剤の使用歴がない被験者に限定した場合、全群あわせて 5%以上の被験者に認められた TEAE は貧血、潰瘍性大腸炎、及び頭痛であった。

- SOC 別の TEAE

SOC 別の TEAE 発現割合では、3 つのミリキズマブ IV 群と比較してプラセボ IV 群で「胃腸障害」の発現割合が高かった。「胃腸障害」の発現割合を以下に示す。

- ミリキズマブ IV 50 mg 群：9.5%（6/63）
- ミリキズマブ IV 200 mg 群：11.3%（7/62）
- ミリキズマブ IV 600 mg 群：15.0%（9/60）
- プラセボ IV 群：27.0%（17/63）

「胃腸障害」を除けば、3 つのミリキズマブ IV 群それぞれとプラセボ IV 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 高度の TEAE

高度の TEAE が発現した被験者の割合は、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。3 つのミリキズマブ IV 群の合計 4 例（2.2%）及びプラセボ IV 群の 3 例（4.8%）で、以下の高度の TEAE が認められた。

- 皮膚有棘細胞癌（ミリキズマブ IV 600 mg 群 1 例）
- 潰瘍性大腸炎（ミリキズマブ IV 200 mg 群 2 例、プラセボ IV 群 1 例）
- 肥満（ミリキズマブ IV 50 mg 群 1 例）
- 大腸穿孔（プラセボ IV 群 1 例）
- 乾癬性関節症（プラセボ IV 群 1 例）

表 2.7.6.7-11 有害事象の要約（安全性解析対象集団、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Placebo 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 = 60)
Deaths, n (%)	0	0	0	0
TEAEs, n (%)	34 (54.0%)	36 (57.1%)	32 (51.6%)	32 (53.3%)
SAEs, n (%)	2 (3.2)	0	2 (3.2)	3 (5.0)
Discontinuations due to AE, n (%)	3 (4.8)	0	2 (3.2)	2 (3.3)

Abbreviations: AE = adverse event; EB = exposure-based dosing; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients within each specific category; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

寛解維持期

寛解維持期での有害事象の要約を表 2.7.6.7-12 に、寛解維持期での全 TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.7-2 に示す。

- TEAE 全体

TEAE の発現割合は、ミリキズマブ SC Q4W 群で 80.9%（38/47）、Q12W 群で 71.7%（33/46）、プラセボ SC 群で 84.6%（11/13）であり、2 つのミリキズマブ SC 群のそれぞれとプラセボ SC 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 5%以上の被験者に認められた TEAE

全群あわせて 5%以上の被験者に以下の TEAE が認められた。

- 潰瘍性大腸炎（ミリキズマブ SC Q4W 群 8.5%［4/47］、Q12W 群 15.2%［7/46］、プラセボ SC 群 53.8%［7/13］）
- 上咽頭炎（ミリキズマブ SC Q4W 群 12.8%［6/47］、Q12W 群 17.4%［8/46］、プラセボ SC 群 7.7%［1/13］）
- 上気道感染（ミリキズマブ SC Q4W 群 10.6%［5/47］、Q12W 群 6.5%［3/46］、プラセボ SC 群 23.1%［3/13］）
- 頭痛（ミリキズマブ SC Q4W 群 10.6［5/47］、Q12W 群 6.5%［3/46］、プラセボ SC 群 7.7%［1/13］）
- 関節痛（ミリキズマブ SC Q4W 群 12.8%［6/47］、Q12W 群 2.2%［1/46］、プラセボ SC 群 0%［0/13］）
- 背部痛（ミリキズマブ SC Q4W 群 2.1%［1/47］、Q12W 群 6.5%［3/46］、プラセボ SC 群 23.1%［3/13］）
- 高血圧（ミリキズマブ SC Q4W 群 8.5%［4/47］、Q12W 群 4.3%［2/46］、プラセボ SC 群 7.7%［1/13］）
- インフルエンザ（ミリキズマブ SC Q4W 群 6.4%［3/47］、Q12W 群 8.7%［4/46］、プラセボ SC 群 0%［0/13］）
- 注射部位疼痛（ミリキズマブ SC Q4W 群 6.4%［3/47］、Q12W 群 4.3%［2/46］、プラセボ SC 群 15.4%［2/13］）
- 疲労（ミリキズマブ SC Q4W 群 2.1%［1/47］、Q12W 群 6.5%［3/46］、プラセボ SC 群 15.4%［2/13］）

- SOC 別の TEAE

SOC 別の TEAE 発現割合では、2 つのミリキズマブ SC 群と比較してプラセボ SC 群で「胃腸障害」の発現割合が高かった。「胃腸障害」の発現割合を以下に示す。

- ミリキズマブ SC Q4W 群：31.9%（15/47）
- ミリキズマブ SC Q12W 群：28.3%（13/46）
- プラセボ SC 群：61.5%（8/13）

「胃腸障害」を除けば、2 つのミリキズマブ SC 群それぞれとプラセボ SC 群の間に臨床的に重要な違いは認められなかった。

- 高度の TEAE

高度の TEAE が発現した被験者の割合は、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2 つのミリキズマブ SC 群の合計 5 例（5.4%）及びプラセボ SC 群の 1 例（7.7%）で、以下の高度の TEAE が認められた。

- 関節痛（ミリキズマブ SC Q4W 群 1 例）
- 潰瘍性大腸炎（ミリキズマブ SC Q4W 群 1 例、Q12W 群 3 例、プラセボ SC 群 1 例）

表 2.7.6.7-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団、寛解維持期）（AMAC 試験）

	Placebo SC Q4W (N = 13)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 47)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 46)
Deaths, n (%)	0	0	0
TEAEs, n (%)	11 (84.6%)	38 (80.9%)	33 (71.7%)
SAEs, n (%)	2 (15.4%)	2 (4.3%)	1 (2.2%)
Discontinuations due to AE, n (%)	0	0	2 (4.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients within each specific category; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

継続投与期

継続投与期での有害事象の要約を表 2.7.6.7-13 に、継続投与期での全 TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.7-3 に示す。

＜継続投与期の寛解導入期＞

- TEAE 全体

TEAE の発現割合は、ミリキズマブ IV 600 mg 群で 53.1%（17/32）、1000 mg 群で 46.9%（45/96）であり、両群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 5%以上の被験者に認められた TEAE

5%以上の被験者に認められた TEAE は上咽頭炎であった。

- SOC 別の TEAE

SOC 別では「感染症および寄生虫症」が最も多く報告され、次に多かったのは「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現割合を以下に示す。

- 「感染症および寄生虫症」
  - ミリキズマブ IV 600 mg 群：37.5%（12/32）
  - ミリキズマブ IV 1000 mg 群：18.8%（18/96）

- 「胃腸障害」
  - ミリキズマブ IV 600 mg 群：18.8%（6/32）
  - ミリキズマブ IV 1000 mg 群：15.6%（15/96）

- 高度の TEAE

4 例（3.1%）で以下の高度の TEAE が認められた。いずれもミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群の被験者であった。

- 潰瘍性大腸炎（ミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群 1 例）
- 失神（ミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群 1 例）
- 直腸癌（ミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群 2 例）

＜継続投与期の寛解維持期＞

- TEAE 全体

TEAE の発現割合は、73.5%（50/68）であった。

- 5%以上の被験者に認められた TEAE

5%以上の被験者に認められた PT 別の TEAE は上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

- SOC 別の TEAE

SOC 別では「感染症および寄生虫症」が最も多く報告され（45.6%［31/68］）、次に多かったのは「胃腸障害」（33.8%［23/68］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（23.5%［16/68］）であった。

- 高度の TEAE

2 例（2.9%）で以下の高度の TEAE が認められた。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）
- 股関節部骨折（1 例）

表 2.7.6.7-13 有害事象の要約（安全性解析対象集団、継続投与期）（AMAC 試験）

	Extension Period - Induction Phase		Extension Period - Maintenance Phase
	Miri 600 mg IV Q4W (N = 32)	Miri 1000 mg IV Q4W (N = 96)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 68)
Deaths, n (%)	0	0	0
TEAEs, n (%)	17 (53.1%)	45 (46.9%)	50 (73.5%)
SAEs, n (%)	1 (3.1%)	5 (5.2%)	3 (4.4%)
Discontinuations due to AE, n (%)	0	4 (4.2%)	2 (2.9%)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients within each specific category; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.7.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.7.2.5.3.1 死亡

本試験期間中に死亡はなかった。

2.7.6.7.2.5.3.2 重篤な有害事象

寛解導入期

重篤な有害事象の発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。重篤な有害事象は、ミリキズマブ IV 200 mg 群の 2 例、600 mg 群の 3 例、プラセボ IV 群の 2 例で認められ、ミリキズマブ IV 50 mg 群では認められなかった（表 2.7.6.7-11）。このうち、ミリキズマブ IV 200 mg 群の 1 例で認められた潰瘍性大腸炎（治験薬投与中止、9 日で回復）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

寛解維持期

重篤な有害事象は、ミリキズマブ SC Q4W 群の 2 例、Q12W 群の 1 例、プラセボ SC 群の 2 例で認められた。このうち、プラセボ SC 群の 1 例で発現した虫垂炎及びレンサ球菌性菌血症（治験薬投与継続、2 日及び 8 日で回復）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

継続投与期

重篤な有害事象が発現した被験者は、継続投与期の寛解導入期で 6 例（4.7%）、継続投与期の寛解維持期で 3 例（4.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。このうち直腸癌が認められた 2 例について以下に示す。

- 5[redacted] 歳の日本人男性：UC の病歴は 12 年であった。ベースラインでの Mayo 内視鏡サブスコアは 3 であり、疾患活動性は重度であった。プラセボ投与の後に継続投与期の寛解導入期でミリキズマブ 1000 mg の投与を受けていた。直腸癌は治験薬との因果関係はないと判断された。内視鏡検査結果の評価から、ベースラインで直腸／S 状結腸腫瘤を有していた可能性が考えられた。
- 5[redacted] 歳の日本人男性：UC の病歴は 6 年であった。ベースラインでの Mayo 内視鏡サブスコアは 3 であり、疾患活動性は重度であった。ミリキズマブ 200 mg の投与の後に継続投与期の寛解導入期でミリキズマブ 1000 mg の投与を受けていた。直腸癌は治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.7.2.5.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

寛解導入期

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.6.7-11）。有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、ミリキズマブ IV

200 mg 群で 2 例、600 mg 群で 2 例、プラセボ IV 群で 3 例であり、ミリキズマブ IV 50 mg 群では認められなかった。このうちミリキズマブ IV 200 mg 群の 1 例及びプラセボ IV 群の 1 例の潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

寛解維持期

ミリキズマブ SC Q12W 群の 2 例が有害事象により治験薬投与を中止した（表 2.7.6.7-12）。このうち、1 例の注射部位過敏反応は治験薬との因果関係が否定されなかった。

継続投与期

継続投与期の寛解導入期には、4 例（ミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群）が有害事象により治験薬投与を中止した（表 2.7.6.7-13）。このうちの 1 例の注入に伴う反応は治験薬との因果関係が否定されなかった。継続投与期の寛解維持期には、2 例（ミリキズマブ SC 200 mg Q4W 群）が有害事象により治験薬投与を中止した。このうちの 1 例の潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.7.2.5.4.2 注目すべき有害事象

2.7.6.7.2.5.4.2.1 過敏症反応

寛解導入期

治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合はそれぞれ以下のとおりであり、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 治験薬投与日に発現した過敏症反応
  - ミリキズマブ IV 600 mg 群：0%（0/60）
  - ミリキズマブ IV 200 mg 群：1.6%（1/62）
  - ミリキズマブ IV 50 mg 群：0%（0/63）
  - プラセボ IV 群：0%（0/63）
- 治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応
  - ミリキズマブ IV 600 mg 群：5.0%（3/60）
  - ミリキズマブ IV 200 mg 群：1.6%（1/62）
  - ミリキズマブ IV 50 mg 群：0%（0/63）
  - プラセボ IV 群：3.2%（2/63）

重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。

過敏症反応により治験薬投与中止に至った被験者はいなかった。

寛解導入期と寛解維持期の組合せ

治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応の発現割合はそれぞれ以下のとおりであり、2 つのミリキズマブ SC 群ではプラセボ SC 群と比較して発現割合が高かった。

- 治験薬投与日に発現した過敏症反応
  - ミリキズマブ SC Q4W 群：2.1%［1/47］
  - ミリキズマブ SC Q12W 群：2.2%［1/46］

- プラセボ SC 群：0%［0/13］

- 治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応
  - ミリキズマブ SC Q4W 群：8.5%［4/47］
  - ミリキズマブ SC Q12W 群：13.0%［6/46］
  - プラセボ SC 群：7.7%［1/13］

重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。

ミリキズマブ SC Q12W 群の 1 例は注射部位過敏反応により治験薬投与を中止した。この注射部位過敏反応は、ミリキズマブ IV 50 mg Q4W 投与開始から 500 日後、ミリキズマブ SC 200 mg Q12W 投与開始から 413 日後、及びミリキズマブ SC 200 mg Q12W の最終投与から 1 日後に発現した。重症度は軽度であり、1 日で回復した。

寛解導入期と継続投与期の組合せ

3 例で治験薬投与日に発現した過敏症反応、8 例で治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応が認められた。

重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。

1 例が注入に伴う反応により治験薬投与を中止した。この注入に伴う反応は、ミリキズマブ IV 200 mg Q4W 投与開始から 92 日後及びミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 投与開始から 1 日後に発現した。重症度は中等度であり、2 日で回復した。

2.7.6.7.2.5.4.2.2 注入部位反応及び注射部位反応

寛解導入期

寛解導入期（IV 投与）に注入部位反応は認められなかった。

寛解維持期

寛解維持期（SC 投与）に 15 例で注射部位反応が認められた。

重篤な注射部位反応は認められなかった。

ミリキズマブ SC Q12W 群の 1 例は注射部位過敏反応により治験薬投与を中止した（第 2.7.6.7.2.5.4.2.1 項 寛解導入期と寛解維持期の組合せ）。

継続投与期

継続投与期の寛解導入期（IV 投与）に 2 例で注入部位反応が認められ、継続投与期の寛解維持期（SC 投与）に 4 例で注射部位反応が認められた。

重篤な注入部位反応及び注射部位反応は認められなかった。

1 例が注入に伴う反応（非重篤、因果関係あり）により継続投与期の寛解導入期に治験薬投与を中止した。

2.7.6.7.2.5.5 バイタルサイン、臨床検査値、及び免疫原性

本試験を通して、バイタルサイン及び検査値で臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験を通して、TE-ADA 陽性の被験者は半数未満であった。過敏症反応、注入部位反応、及び注射部位反応と TE-ADA の間に関連は認められなかった。

2.7.6.7.3 試験成績（日本人）

2.7.6.7.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

寛解導入期

日本人被験者 31 例（被験者全体の 12.4%）が以下の投与群に無作為に割り付けられ、ITT 解析対象集団に含まれた。全例が寛解導入期を完了した。

- ミリキズマブ IV 600 mg 群：5 例
- ミリキズマブ IV 200 mg 群：13 例
- ミリキズマブ IV 50 mg 群：5 例
- プラセボ IV 群：8 例

寛解維持期

寛解導入期の Week 12 時点で臨床的改善を達成した 10 例（ミリキズマブ IV 600 mg 群 3 例、200 mg 群 5 例、50 mg 群 2 例、プラセボ IV 群 0 例）が寛解維持期に組み入れられた。寛解導入期にプラセボの IV 投与を受けた被験者はおらず、全例が以下の投与群に無作為に割り付けられた。

- ミリキズマブ SC Q4W 群：4 例
- ミリキズマブ SC Q12W 群：6 例

寛解維持期の完了後、全例がミリキズマブの長期の有効性及び安全性を評価する AMAP 試験に移行した。

継続投与期

寛解導入期の Week 12 時点で臨床的改善を達成しなかった 21 例（ミリキズマブ IV 600 mg 群 2 例、200 mg 群 8 例、50 mg 群 3 例、プラセボ IV 群 8 例）が継続投与期に移行した。合計 17 例が継続投与期の寛解導入期を完了し、4 例が試験を中止した。9 例が継続投与期の寛解維持期に移行し、全例が 4 週ごとにミリキズマブ 200 mg の SC 投与を受けた。

継続投与期の寛解維持期の完了後、8 例が AMAP 試験に移行した。

2.7.6.7.3.2 被験者背景

日本人被験者の平均年齢は 40.2 歳であり、71.0%が男性であった。Mayo スコアが 9 から 12 の被験者の割合は 51.6%であった。ベースラインでは、38.7%がコルチコステロイド、87.1%が 5-ASA、58.1%がチオプリンの投与を受けており、83.9%が生物学的製剤の使用歴を有していた。

2.7.6.7.3.3 有効性

寛解導入期

日本人被験者の寛解導入期の有効性及びヘルスアウトカムの結果を表 2.7.6.7-14 に示す。

表 2.7.6.7-14　有効性及びヘルスアウトカムの結果概要（ITT 解析対象集団、日本人、Week 12［寛解導入期］）（AMAC 試験）

	Placebo 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)**
Primary Endpoint				
Clinical Remission (%) [a]	0%	0%	15.4%	0%
Secondary Endpoints				
Clinical Response (%) [a]	0%	40.0%	38.5%	60.0%
Endoscopic Remission (%) [a]	0%	0%	0%	0%
SF-36 PCS Score (LS Mean)	-2.2	3.4	4.7	6.5
SF-36 MCS Score (LS Mean)	-0.1	-3.0	3.7	9.2

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; LS Mean = least squares mean; MCS = mental component summary; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; PCS = physical component summary; Q4W = every 4 weeks; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

a Nonresponder imputation (NRI) is applied.

寛解維持期

日本人被験者の寛解維持期の有効性及びヘルスアウトカムの結果を表 2.7.6.7-15 に示す。

表 2.7.6.7-15　有効性及びヘルスアウトカムの結果概要（ITT 解析対象集団、日本人、Week 52［寛解維持期］）（AMAC 試験）

	Placebo SC Q4W (N = 0)	**Miri 200 mg SC Q4W (N = 4)**	**Miri 200 mg SC Q12W (N = 6)**
Secondary Endpoints			
Clinical Remission (%) [a]		25.0%	33.3%
Durability of Clinical Remission (%) [a]		0	0
Clinical Response (%) [a]		100.0%	83.3%
Endoscopic Remission (%) [a]		0	33.3%
SF-36 PCS Score (LS Mean)		6.0	9.4
SF-36 MCS Score (LS Mean)		0.9	-1.2

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least squares mean; MCS = mental component summary; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; PCS = physical component summary; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

a Nonresponder imputation (NRI) is applied.

継続投与期

日本人被験者の継続投与期の有効性の結果を表 2.7.6.7-16 に示す。

表 2.7.6.7-16 有効性の結果概要（ITT 解析対象集団、日本人、継続投与期）（AMAC 試験）

	Combined Miri 600 and 1000 mg IV Q4W (N = 21) Extension Week 12 Data	Miri 200 mg SC Q4W (N = 9) Extension Week 40 Data
Exploratory Endpoints		
Clinical Remission (%) [a]	14.3%	33.3%
Clinical Response (%) [a]	47.6%	55.6%
Endoscopic Remission (%) [a]	4.8%	0

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the ITT Population; SC = subcutaneous; Q4W = every 4 weeks.

a Nonresponder imputation (NRI) is applied.

2.7.6.7.3.4 安全性

2.7.6.7.3.4.1 治験薬の曝露状況

寛解導入期

日本人の寛解維持期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-17 に示す。

表 2.7.6.7-17 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、日本人、寛解導入期）（AMAC 試験）

	Placebo 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)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)	88.6 (7.35)	91.0 (0.00)	87.8 (3.54)	87.2 (3.56)
Total Patient-Years of Exposure [a]	1.9	1.2	3.1	1.2

Abbreviations: EB = exposure-based dosing; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

a The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

寛解維持期

日本人の寛解維持期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-18 に示す。

表 2.7.6.7-18 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、日本人、寛解維持期）（AMAC 試験）

	Placebo SC Q4W (N = 0)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 4)	Miri 200 mg SC Q12W (N = 6)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)		543.3 (157.21)	490.3 (126.24)
Total Patient-Years of Exposure [a]		5.9	8.1

Abbreviations: Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

a The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

継続投与期

日本人の継続投与期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-19 に示す。

表 2.7.6.7-19　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、日本人、継続投与期）（AMAC 試験）

	Miri 600 mg IV (N = 1)	Miri 600 mg IV + Miri 200 mg SC (N = 2)	Miri 1000 mg IV (N = 11)	Miri 1000 mg IV + Miri 200 mg SC (N = 7)
Patient-Days of Exposure, Mean (SD)	82.0 (0.00)	613.0 (35.36)	80.1 (13.54)	462.1 (105.07)
Total Patient-Years of Exposure [a]	0.2	3.4	2.4	8.9

Abbreviations: IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

a The total patient-years of exposure is the sum of all patients' exposure divided by 365.25.

2.7.6.7.3.4.2　死亡及び重篤な有害事象

本試験期間中に日本人被験者の死亡はなかった。

寛解導入期及び寛解維持期に重篤な有害事象が発現した日本人被験者はいなかった。継続投与期の寛解維持期に重篤な有害事象が発現した日本人被験者は 2 例であり、いずれも直腸癌であった（第 2.7.6.7.2.5.3.2 項）。

2.7.6.7.3.4.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.7.3.4.3.1　治験薬投与中止に至った有害事象

寛解導入期及び寛解維持期に有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。継続投与期の寛解導入期に 1 例（ミリキズマブ IV 1000 mg Q4W 群）、継続投与期の寛解維持期に 1 例（ミリキズマブ SC 200 mg Q4W 群）が有害事象により治験薬投与を中止した。

2.7.6.7.3.4.3.2　注目すべき有害事象

2.7.6.7.3.4.3.2.1　過敏症反応

寛解導入期

治験薬投与日に発現した過敏症反応が認められた日本人被験者はいなかった。治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応は 1 例（ミリキズマブ IV 200 mg 群）で認められた。

寛解導入期と寛解維持期の組合せ

治験薬投与日に発現した過敏症反応が認められた日本人被験者はいなかった。治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応は 3 例（ミリキズマブ SC 200 mg Q4W 群 1 例、Q12W 群 2 例）で認められた。

寛解導入期と継続投与期の組合せ

治験薬投与日に発現した過敏症反応が 2 例、治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応が 1 例で認められた。

2.7.6.7.3.4.3.2.2 注入部位反応及び注射部位反応

寛解維持期に注射部位反応が 2 例で認められ、継続投与期に注入部位反応が 1 例で認められた。

2.7.6.7.4 結論

本試験の主要評価項目（Week 12 時点での臨床的寛解）の解析では、ミリキズマブ IV 600 mg 群とプラセボ IV 群の比較（比較 1）で統計学的な有意差が検出されなかった。そのため、グラフィカル多重検定手順に基づき、ミリキズマブ IV 200 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ IV 群の比較（比較 2、3）で多重性を調整する検定は実施しなかった。ミリキズマブ IV 200 mg 群では、プラセボと比較して Week 12 時点での臨床的寛解を達成した被験者の割合が高かった。

本試験の主要目的は達成されなかったが、以下の結果が得られ、ミリキズマブが中等症から重症の活動性 UC の患者にとって安全で有効な治療法であることが示唆された。

- 寛解維持期でミリキズマブ 200 mg の皮下投与を受けた被験者では、臨床的改善、内視鏡的改善、組織学的寛解、患者報告アウトカム、及び QOL を含む複数の指標で、Week 52 まで一貫した有効性が認められた。
- 継続投与期でのミリキズマブ導入投与により、寛解導入期でのミリキズマブ又はプラセボの導入投与で臨床的改善に至らなかった被験者の 53%が臨床的改善を達成した。
- Week 52 及び 104 時点で確認されたミリキズマブの安全性プロファイルは、IL-23 を標的とする生物学的製剤の既知の安全性情報と一致していた。

【参考文献】

Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is useful to predict medium- to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohns Colitis.* 2016;10(11):1303-1309.

Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, Maruyama Y, Watanabe F. The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo endoscopic score. *J Crohns Colitis.* 2016;10:286-295.

Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandorn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):348-354.

Tontini GE, Bisschops R, Neumann H. Endoscopic scoring systems for inflammatory bowel disease: Pros and cons. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8:543-554.

Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, White L, Collins GS, Keshav S, Travis SP. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(4):318-325.

2.7.6.8 I6T-MC-AMAN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

2.7.6.8.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

471 施設（35 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、韓国、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）

試験実施期間

2018 年 6 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 1 月 21 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 3 相

目的

- 主要目的

中等症から重症の潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）患者を対象として、Week 12 時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証すること

- 重要な副次目的
  - Week 12 時点での代替臨床的寛解に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での臨床的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での内視鏡的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 4 時点での症候的寛解に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での症候的寛解に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - 生物学的製剤不良例を対象として、Week 12 時点での臨床的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること

- Week 12 時点での便意切迫感改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
- Week 12 時点での粘膜の組織学的及び内視鏡的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること

- その他の副次目的
  - modified Mayo score（MMS）の構成要素である排便回数（stool frequency：SF）サブスコア、直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコア、及び内視鏡所見サブスコア（endoscopic subscore：ES）に対するミリキズマブの有効性を、寛解導入期中の複数時点での値及びベースラインからの変化量でプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での ES=0 の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での内視鏡的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 2、4、6、8、及び 12 時点での症候的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 2、6、及び 8 時点での症候的寛解に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 2、6、及び 8 時点での臨床的寛解の SF サブスコア指標（SF サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつベースラインからの 1 ポイント以上の低下）の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 2、6、及び 8 時点での臨床的寛解の RB サブスコア指標（RB サブスコアが 0）の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点での好中球浸潤を伴わない組織学的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - 症候的改善までの期間を評価すること
  - 症候的寛解までの期間を評価すること
  - ベースラインで従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤又は免疫調整剤）を併用している被験者の部分集団を対象として主要目的及び重要な副次目的を評価すること
  - 従来の治療薬及び生物学的製剤に対する治療反応性が不良な被験者の部分集団を対象として主要目的及び重要な副次目的を評価すること
  - Week 12 時点での腹痛の改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 12 時点でのヘルスアウトカムの評価項目の変化量に及ぼすミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - 炎症バイオマーカーの変化量に及ぼすミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - ミリキズマブの薬物動態と薬物動態／薬力学の関係を評価すること
  - ミリキズマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）発現の可能性、並びに ADA と有効性、安全性、及びミリキズマブの曝露量との関係を評価すること

- Week 12 時点での潰瘍性大腸炎内視鏡的重症度指数（Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity：UCEIS）に基づく内視鏡的改善に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMAN［AMAN］試験）は、12 週間にわたる寛解導入期でのミリキズマブの安全性及び有効性を評価する、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。

本試験の対象は、従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤及び免疫調整剤）で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良（「従来治療不良例」）、もしくは生物学的製剤で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良（「生物学的製剤不良例」）の中等症から重症の活動性 UC 患者とした。

本試験は、スクリーニング期、寛解導入期、及び追跡調査期からなる（図 2.7.6.8-1）。

スクリーニング期

ベースライン来院前の最長 28 日間で、本試験参加の適格性を評価する期間とした。

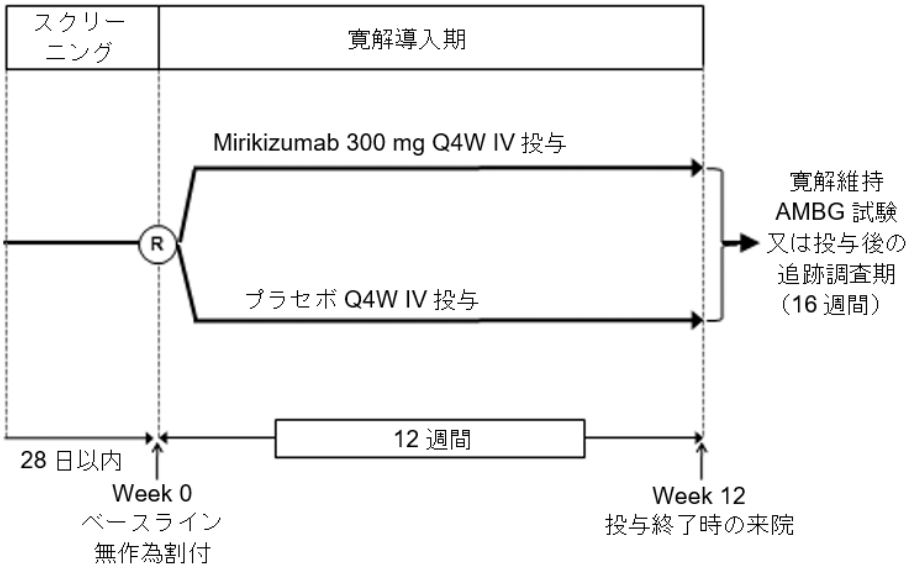
寛解導入期

Week 0 から Week 12 までの期間で、ミリキズマブの有効性及び安全性を評価する期間とした。

被験者を生物学的製剤に対する治療反応性不良の状況（あり／なし）、ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用（あり／なし）、ベースラインの疾患活動性（MMS 4～6／7～9）、及び地域（北米／欧州／その他）に基づいて層別化し、ミリキズマブ群（ミリキズマブ 300 mg を 4 週ごと［Q4W］で静脈内［IV］投与）又はプラセボ群（プラセボを Q4W で IV 投与）に 3:1 の比で無作為に割り付けることとした。なお、本試験の寛解導入期を完了した被験者は、寛解維持試験である I6T-MC-AMBG 試験（AMBG 試験）に参加できることとした。

追跡調査期

寛解導入期完了後に AMBG 試験に参加しなかった被験者、及び寛解導入期中に治験薬の投与を中止した被験者は、16 週間の追跡調査期に移行した。



略語：IV = 静脈内、Q4W = 4 週ごと、R = 無作為割付

図 2.7.6.8-1　　試験デザイン（AMAN 試験）

被験者数

- 計画例数：1160 例
- 無作為化例数：1281 例
- Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：1281 例
- Modified ITT（mITT）解析対象集団：1162 例
- 安全性解析対象集団：1279 例
- 寛解導入期完了例数：1205 例

主な選択基準

以下のすべてに該当する患者を選択した。

- スクリーニング時に 18 歳以上 80 歳以下の、男性又は女性
- ベースラインで UC の診断歴を 3 ヵ月以上有する患者
- UC の内視鏡所見を有する患者
- UC の診断を裏付ける病理組織検査報告書を有する患者
- ベースラインの前 14 日以内の内視鏡検査で、MMS が 4～9 かつ ES が 2 以上の患者
- UC の所見が直腸から口側の結腸に進展している患者
- 従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤又は免疫調整剤）、生物学的製剤、又はトファシチニブに対する治療反応性が不良であった患者

主な除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本試験から除外した。

- 直腸に限局した UC の患者
- ほかの炎症性腸疾患を有する患者

- UC 様の大腸炎を引き起こす免疫不全症候群を有する患者
- 広範な大腸切除術を受けたことのある患者
- 小腸又は大腸内の狭窄の所見を有する患者
- 中毒性巨大結腸症の所見を有する患者
- 未切除の大腸腺腫を有する患者
- 大腸粘膜の異形成を有する患者
- 消化器癌の既往歴又は合併症を有する患者
- UC に対する 3 種類以上の生物学的製剤（トファシチニブは除く）に対する治療反応性が不良であった患者

治験薬の用量及び投与方法

無作為に割り付けられた投与群に従い、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。

投与期間

12 週間

評価項目

＜有効性＞

- 主要評価項目

Week 12 時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

- 重要な副次評価項目
  - Week 12 時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合
  - Week 12 時点で臨床的改善が認められた被験者の割合
  - Week 12 時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
  - Week 4 時点で症候的寛解が認められた被験者の割合
  - Week 12 時点で症候的寛解が認められた被験者の割合
  - 生物学的製剤に対する治療反応性が不良な被験者集団を対象として、Week 12 時点で臨床的改善が認められた被験者の割合
  - Week 12 時点での便意切迫感に関する Numeric Rating Scale（NRS）のベースラインからの変化
  - Week 12 時点での粘膜の組織学的及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合

- 有効性評価項目に関連する用語の定義

各用語の定義を下表に示す。Mayo スコア及び MMS による評価については第 2.7.6.7.1 項（AMAC 試験の試験概要）に示した。

用語	定義
臨床的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。

	● SF サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつベースラインからの 1 ポイント以上低下 ● RB サブスコアが 0 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
代替臨床的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● SF サブスコアが 0 又は 1 ● RB サブスコアが 0 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
臨床的改善	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● MMS がベースラインから 2 ポイント以上低下かつ 30%以上低下 ● RB サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下、もしくは RB サブスコアが 0 又は 1
内視鏡的改善	MMS に基づく評価で以下が達成されていること。 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
症候的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● SF サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつベースラインから 1 ポイント以上低下 ● RB サブスコアが 0
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。 ● Geboes スコアに基づく組織学的改善：Grade 3.1 以下 ● MMS に基づく内視鏡的改善：ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）

● 試験計画時からの評価項目の変更

AMAN 試験治験実施計画書（a）（2019 年 9 月 12 日承認）の承認後に以下の評価項目を変更し、統計解析計画書（Statistical Analysis Plan：SAP）第 2 版（2019 年 12 月 13 日承認）に規定した。

評価項目	変更内容
代替臨床的寛解	代替臨床的寛解は、治験実施計画書（a）には記載していない。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）より、臨床的寛解の定義に含まれる SF サブスコアについて「ベースラインから 1 ポイント以上の低下」は必須ではないとの指導を受けたことから、従来の臨床的寛解とは別に代替臨床的寛解を定義し、重要な副次評価項目として SAP 第 2 版に規定した。
便意切迫感	便意切迫感に関する評価項目として、治験実施計画書（a）では「Week 12 時点で、SAP で規定する便意切迫感改善が認められた被験者の割合」と記載したが、SAP 第 2 版で「Week 12 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」と規定した。
粘膜の組織学的及び内視鏡的改善	粘膜の組織学的及び内視鏡的改善は、治験実施計画書（a）には記載していないが、重要な副次評価項目として SAP 第 2 版に規定した。

- 本医薬品製造販売承認申請時の評価項目の用語変更

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、第 2.7.6.8 項で用いる評価項目の用語の一部は、治験実施計画書、SAP、及び CSR から以下のように変更した。

治験実施計画書、SAP、及び CSR での評価項目の用語	第 2.7.6.8 項での評価項目の用語
内視鏡的寛解／Endoscopic Remission	内視鏡的改善
組織学的寛解／Histologic Remission	好中球浸潤を伴わない組織学的改善

＜薬物動態＞

血清中ミリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性（ミリキズマブに対する ADA）

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団の定義を以下に示す。

解析対象集団	定義
ITT 解析対象集団	無作為化されたすべての被験者。
mITT 解析対象集団	正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。 ポーランド及びトルコで発生した電子臨床転帰評価（electronic clinical outcome assessment：eCOA）エラーの影響を受けた被験者を除く。
安全性解析対象集団	正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。

AMAN 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が、ポーランド及びトルコで eCOA デバイス上の質問に当初エラーが含まれていた。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 CSR（第 5.3.5.1.2 項）に記載した。

＜被験者数の設定根拠＞

約 1044 例の被験者が試験を完了すると仮定して、1160 例の被験者をミリキズマブ群又はプラセボ群に 3:1 の比で無作為に割り付けることとした。

本試験の検出力は、以下を仮定して算出した。

- 無作為化した被験者集団には、生物学的製剤不良例が約 50%及び従来治療不良例が約 50%含まれる。
- Week 12 時点で臨床的寛解を達成する被験者の割合は、ミリキズマブ群で 23%、プラセボ群で 7.8%（生物学的製剤不良例：ミリキズマブ群で 16%、プラセボ群で 3.5%、従来治療不良例：ミリキズマブ群で 30%、プラセボ群で 12%）と予想される。

上記の仮定から、主要評価項目でのプラセボに対するミリキズマブの優越性の検出力は両側有意水準 0.00125 のカイ 2 乗検定で 90%を超えると予想された。

本試験を完了した被験者は、40 週間の寛解維持試験である AMBG 試験に参加可能となる。AMBG 試験の主要目的は、本試験の Week 12 時点で臨床的改善を達成したミリキズマブ群の被験者を対象として、AMBG 試験の Week 40（AMAN 試験の投与期間を含めると Week 52）時点での臨床的寛解の達成でミリキズマブがプラセボより優れているという仮説を検証することである。本試験に 1160 例を組み入れた場合、Week 12 時点で臨床的寛解を達成した生物学的製剤不良例を十分な人数 AMBG 試験に組み入れることができる。このとき、AMBG 試験の主要評価項目でのプラセボに対するミリキズマブの優越性の検出力は両側有意水準 0.05 のカイ 2 乗検定で 90%を超えると予想された。

＜有効性＞

すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目では、事前に規定したグラフィカルアプローチによる手順を用いて、両側有意水準 0.00125 で全体の第 1 種の過誤の確率を制御し、両側 99.875%信頼区間を示した。主要評価項目の解析では、mITT 解析対象集団に対して、欠測データをノンレスポンダーとして補完する方法（nonresponder imputation：NRI）で Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。CMH 検定では、生物学的製剤に対する治療反応性不良の状況（あり／なし）、ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用（あり／なし）、ベースライン疾患活動性（MMS 4～6／7～9）、地域（北米／欧州／その他）を調整因子とした。

すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目の部分集団解析には、mITT 解析対象集団を用いた。二値変数の評価項目にはロジスティック回帰モデルを使用し、便意切迫感に関する NRS は繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures：MMRM）を用いて解析した。部分集団因子と治療の交互作用の検定には両側有意水準 0.05 を用い、部分集団ごとの結果の表示には、両側 95%信頼区間を用いた。

＜安全性＞

安全性データの解析には、別途規定する場合を除き、Fisher の直接確率計算を用いた。投与群での連続変数の平均値の差は、投与群及びベースラインの連続共変量を含む ANCOVA モデルを使用して評価した。主な解析は追跡調査期を含めずに寛解導入期を対象として実施した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。

＜薬物動態＞

グラフを用いた視覚的評価及び混合効果モデリング法を用いて評価した。

＜免疫原性＞

ミリキズマブに対する ADA の力価を測定し、中和抗体も評価した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性の検体とは、ベースラインで ADA が検出された場合はベースラインから 4 倍以上増加した検体と定義し、ベースラインで ADA が検出されなかった場合は抗体価が最小必要希釈度の 2 倍以上に増加した検体と定義した。

2.7.6.8.2 試験成績（全体）

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

1281 例が無作為化され、ITT 解析対象集団に含まれた。そのうち 1162 例（ミリキズマブ群 868 例、プラセボ群 294 例）が mITT 解析対象集団に含まれた。mITT 解析対象集団のうち 1093 例（94.1%）（ミリキズマブ群 835 例［96.2%］、プラセボ群 258 例［87.8%］）が寛解導入期を完了し、69 例（5.9%）（ミリキズマブ群 33 例［3.8%］、プラセボ群 36 例［12.2%］）が寛解導入期中に試験を中止した。中止理由は、両群とも有害事象が最も多かった（ミリキズマブ群 15 例［1.7%］、プラセボ群 23 例［7.8%］）。

AMBG 試験には、寛解導入期を完了した ITT 解析対象集団 1205 例のうち 1177 例（ミリキズマブ群 894 例、プラセボ群 283 例）が移行した。本試験の追跡調査期には、15 例（ミリキズマブ群 14 例、プラセボ群 1 例）が移行した。

2.7.6.8.2.2 被験者背景

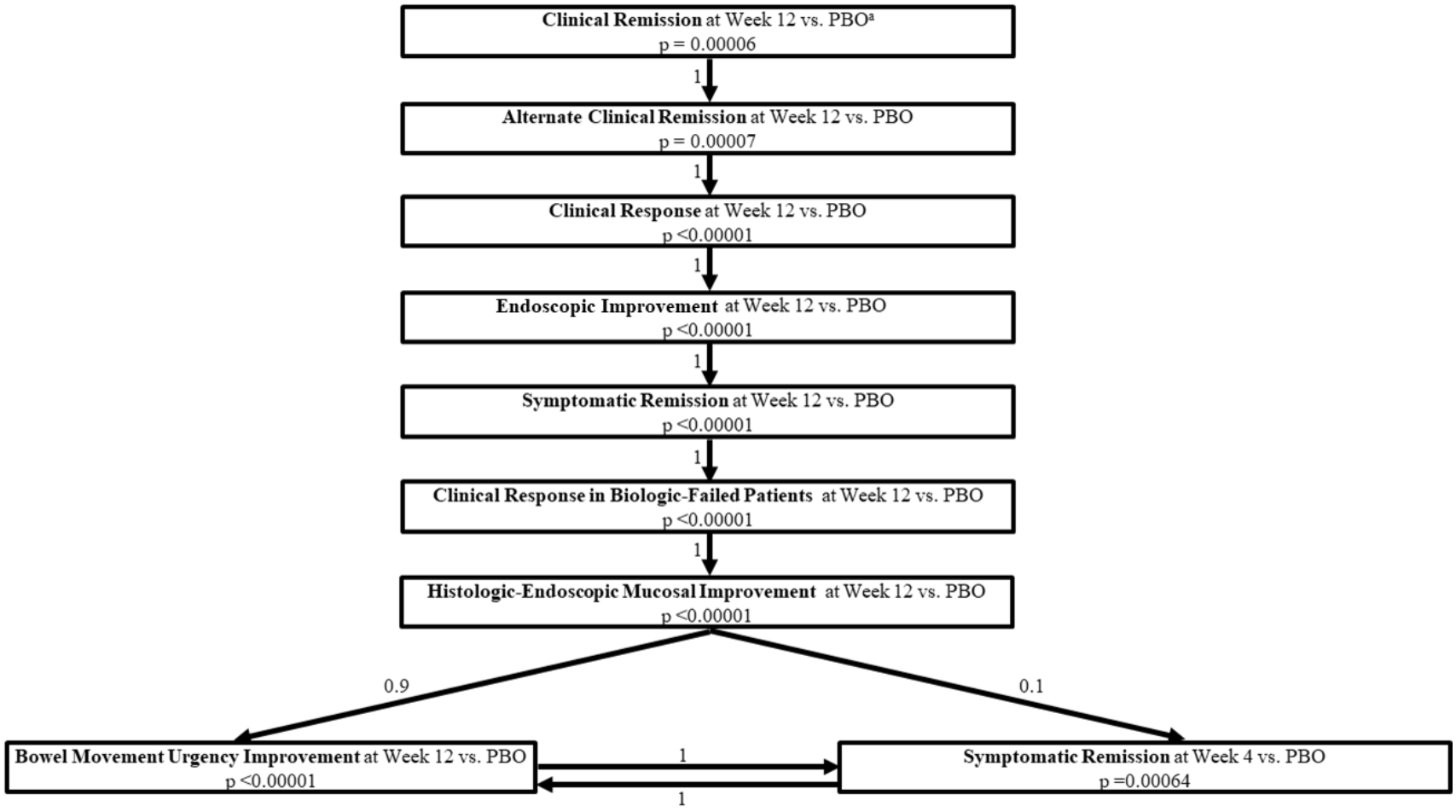
全体として人口統計学的特性は群間で均衡が取れていた。平均年齢は 43 歳であり、60%が男性で、BMI の平均値は 25 kg/m^2 であった。

疾患特性も群間で均衡が取れていた。UC の重症度は 53.2%が重症（MMS 7～9）、46.7%が中等症（MMS 4～6）であり、MMS の平均値は 6.5 であった。ベースラインでの疾患部位は、63.0%が左側大腸炎型、36.3%が全大腸炎型、0.7%が直腸炎型であった。

2.7.6.8.2.3 有効性

2.7.6.8.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性検定の結果

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で統計学的に有意な差が認められた。グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性の結果を図 2.7.6.8-2 に示す。



Abbreviation: PBO = placebo.
[a]Primary endpoint.

図 2.7.6.8-2　　グラフィカル多重検定の結果（AMAN 試験）

2.7.6.8.2.3.2 主要評価項目

ミリキズマブ群では、プラセボ群と比較して Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合が有意に高かった（表 2.7.6.8-1）。

表 2.7.6.8-1 Week 12 時点の臨床的寛解の結果（NRI、mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W N = 294	**Miri 300 mg IV Q4W N = 868**
Response, n (%)	39 (13.3)	210 (24.2)
Common risk difference vs. placebo, (99.875% CI)	–	11.1 (3.2, 19.1)
p-Value vs. placebo[a]	–	0.00006

Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMS = modified Mayo score; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the mITT population; NRI = non-responder imputation; Q4W = every 4 weeks.

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

Source: AMAN Clinical Study Report (a) Table AMAN.5.1.

<u>生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴別の **Week 12** 時点での臨床的寛解</u>

他剤使用歴別の Week 12 時点での臨床的寛解の結果を表 2.7.6.8-2 に示す。

- 生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴がない被験者
  臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して高かった。
- 生物学的製剤又はトファシチニブを 1 種類以上使用して治療反応性が不良であった被験者
  臨床的寛解を達成した被験者の割合は、ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.8-2 生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴別の Week 12 時点での臨床的寛解の結果（NRI、mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W N = 294	**Miri 300 mg IV Q4W N = 868**	**Risk difference (95% CI)**
	n/Ns (%)	**n/Ns (%)**	
Biologic and tofacitinib naive subgroup	27/171 (15.8)	152/492 (30.9)	15.1 (8.3, 21.9)
At least 1 biologic or tofacitinib failed subgroup	10/118 (8.5)	55/361 (15.2)	6.8 (0.5, 13.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the mITT population; NRI = non-responder imputation; Ns = number of patients within the specific subgroup; Q4W = every 4 weeks; UC = ulcerative colitis.

Source: AMAN Clinical Study Report (a) Table AMAN.5.2.

2.7.6.8.2.3.3 重要な副次評価項目

すべての重要な副次評価項目について、プラセボ群に対してミリキズマブ群で有効性が認められた（表 2.7.6.8-3）。

表 2.7.6.8-3 重要な有効性副次評価項目の結果概要（mITT 解析対象集団）（AMAN 試験）

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

Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; LSM = least squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed effects model for repeated measures; MMS = modified Mayo score; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the mITT population; NRI = non-responder imputation; Q4W = every 4 weeks.

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

b The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or tofacitinib failure (yes/no), baseline corticosteroid use (yes/no), baseline disease activity (MMS: [4-6] or [7-9]), and region (North America/Europe/Other).

Source: AMAN Clinical Study Report (a) Table AMAN. 5.3, 5.5, 5.7, 5.9, 5.13, 8.17, 8.26.

2.7.6.8.2.3.4 その他の副次評価項目

クオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life：QOL）及び C 反応性タンパク（C-reactive protein：CRP）を含む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（AMAN 試験 CSR［第 5.3.5.1.2 項］第 5.1.6 項）。

2.7.6.8.2.4 薬物動態

寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で IV 投与するレジメンで得られた血清中ミリキズマブ濃度は、第 2 相試験（I6T-MC-AMAC 試験）で得られた薬物動態特性と一致していた。ミリキズマブのトラフ濃度は Week 4、8、及び 12 で類似しており、複数回投与後の蓄積性はないと考えられた。

2.7.6.8.2.5 安全性

2.7.6.8.2.5.1 治験薬の曝露状況

寛解導入期中の平均曝露期間は 12.0 週間であり、総曝露期間は 293.8 人年であった。投与群別の平均曝露期間及び総曝露期間は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ群：平均曝露期間 12.1 週間、総曝露期間 221.8 人年
- プラセボ群：平均曝露期間 11.7 週間、総曝露期間 72.1 人年

2.7.6.8.2.5.2 有害事象

寛解導入期での有害事象の要約を表 2.7.6.8-4 に、因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.8-1 に示す。

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 2.7.6.8-4）。最も発現割合の高かった TEAE は、ミリキズマブ群では上咽頭炎（4.1%［39/958］）であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎（7.5%［24/321］）であった。

貧血及び潰瘍性大腸炎を発現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高かった（貧血：ミリキズマブ群 3.3%［32/958］、プラセボ群 5.9%［19/321］、潰瘍性大腸炎：ミリキズマブ群 1.8%［17/958］、プラセボ群 7.5%［24/321］）。

SOC 別の TEAE 発現割合では、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で「胃腸障害」（SOC）の発現割合が高かった（ミリキズマブ群 10.5%［101/958］、プラセボ群 15.0%［48/321］）。

1 件以上の重症度が高度である TEAE を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（2.2%［21/958］）と比較してプラセボ群（7.2%［23/321］）で高かった。

表 2.7.6.8-4 有害事象の要約（安全性解析対象集団、寛解導入期）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W N = 321 n (%)	**Miri 300 mg IV Q4W N = 958 n (%)**
TEAE	148 (46.1)	426 (44.5)
Death	0	0
SAE	17 (5.3)	27 (2.8)
Discontinuation due to AE	23 (7.2)	15 (1.6)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the Safety population; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.8.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.8.2.5.3.1 死亡

寛解導入期中に死亡はなかった。追跡調査期中にミリキズマブ群で 2 例の死亡（突然死、播種性血管内凝固の各 1 例）が報告されたが、いずれもミリキズマブの最終投与から 100 日以上経過しており、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。

2.7.6.8.2.5.3.2 重篤な有害事象

寛解導入期に 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.8-5 に、全期間で認められた重篤な有害事象の一覧を付録表 2.7.6.8-2 に示す。

寛解導入期に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で高かった（表 2.7.6.8-4）。重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎を発現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高かった。

表 2.7.6.8-5 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団、寛解導入期）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W N = 321	**Miri 300 mg IV Q4W N = 958**
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	10 (3.1)	8 (0.8)
Pneumonia（肺炎）	0	2 (0.2)

Abbreviations: IV = intravenous; Miri = mirikizumab; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the Safety population; Q4W = every 4 weeks.

2.7.6.8.2.5.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

寛解導入期に 1 件以上の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（1.6%、15/958）と比較してプラセボ群（7.2%、23/321）で高かった。

治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ群（0.5%［5/958］）と比較してプラセボ群（5.9%［19/321］）で高かった。

2.7.6.8.2.5.4.2 注目すべき有害事象

寛解導入期の注目すべき有害事象の結果概要は表 2.7.6.8-6 のとおりであった。

表 2.7.6.8-6 注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団、寛解導入期）（AMAN 試験）

AESI	**Placebo IV Q4W N = 321 n (%)**	**Miri 300 mg IV Q4W N = 958 n (%)**
Narrow scope TEAE (Hepatic Safety)	5 (1.6)	15 (1.6)
All Infections	45 (14.0)	145 (15.1)
Immediate Hypersensitivity (within 24 hours of administration)	1 (0.3)	10 (1.0)
Non-immediate Hypersensitivity (SMQ Narrow Term)	7 (2.2)	24 (2.5)
Infusion Site Reactions (HLT)	1 (0.3)	4 (0.4)

Cerebro-cardiovascular	2 (0.6)	1 (0.1)
MACE	0	0
Malignancies	0	2 (0.2)
Depression (excluding suicide and self-injury)	2 (0.6)	4 (0.4)
Suicide/self-injury	0	0

Abbreviations: AESI = adverse events of special interest; HLT = high level term; IV = intravenous; MACE = major adverse cardiovascular events; Miri = mirikizumab; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.8.2.5.5 バイタルサイン及び臨床検査値

寛解導入期中の体重、収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数のベースラインからの変化について、ミリキズマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

ミリキズマブ群ではプラセボ群と比較して、白血球数、好中球数、及び血小板数の平均値が低下し、クレアチニンキナーゼの平均値は増加した。これらの臨床検査値の平均値の変化は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。肝臓関連の臨床検査値の変動は稀であり、ミリキズマブ群とプラセボ群の検査値の変動は全体としては同様であったことから、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。

2.7.6.8.2.5.6 免疫原性

TE-ADA による薬物動態、有効性、及び安全性への影響は認められなかった。

寛解導入期間中にミリキズマブが投与された被験者（中国で参加した被験者を除く）のうち 5.3%（49/918）の被験者で TE-ADA が陽性であった。これらの被験者の大多数（TE-ADA 陽性被験者 49 例のうち 47 例）の TE-ADA 抗体価は 1:320 以下であり、ほとんどすべての TE-ADA 陽性被験者に中和抗体が認められた。

ミリキズマブ群における注射部位反応関連事象の発現割合は低く、TE-ADA 陽性被験者で 1 例（2.0%）、TE-ADA 陰性被験者で 3 例（0.3%）であった。同様に過敏症反応の発現割合も低く、TE-ADA 陽性被験者で 1 例（2.0%）、TE-ADA 陰性被験者で 29 例（3.3%）であった。注射部位反応関連事象又は過敏症反応の発現時期又は重症度と、ADA 産生又は ADA 抗体価との間に一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.8.3 試験成績（日本人）

2.7.6.8.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

日本人被験者 137 例が無作為化され、全例（ミリキズマブ群 102 例、プラセボ群 35 例）が mITT 解析対象集団に含まれた。mITT 解析対象集団のうち 125 例（91.2%）（ミリキズマブ群 99 例［97.1%］、プラセボ群 26 例［74.3%］）が寛解導入期を完了し、12 例（8.8%）（ミリキズマブ群 3 例［2.9%］、プラセボ群 9 例［25.7%］）が寛解導入期中に試験を中止した。中止理由は、両群とも有害事象が最も多かった（ミリキズマブ群 2 例［2.0%］、プラセボ群 6 例［17.1%］）。

AMBG 試験には、寛解導入期を完了した ITT 解析対象集団 125 例のうち 123 例（ミリキズマブ群 97 例、プラセボ群 26 例）が移行した。本試験の追跡調査期には、ミリキズマブ群の 1 例が移行した。

2.7.6.8.3.2　被験者背景

日本人被験者の平均年齢は 43 歳であり、66%が男性で、BMI の平均値は 23 kg/m^2 であった。UC の重症度は 49.6%が重症（MMS 7～9）、50.4%が中等症（MMS 4～6）であり、MMS の平均値は 6.3 であった。ベースラインでの疾患部位は、49.6%が左側大腸炎型、50.4%が全大腸炎型であり、直腸炎型はいなかった。

2.7.6.8.3.3　有効性

日本人被験者の有効性の結果概要を表 2.7.6.8-7 に示す。

表 2.7.6.8-7　有効性評価項目の結果概要（mITT 解析対象集団）（日本人）（AMAN 試験）

	Placebo IV Q4W (N=35)	**Miri 300 mg IV Q4W (N=102)**
Clinical Remission at Week 12		
Response, n (%)	1 (2.9)	33 (32.4)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	30.0 (11.5, 48.5)	
Alternate Clinical Remission at Week 12		
Response, n (%)	2 (5.7)	35 (34.3)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	28.2 (7.7, 48.8)	
Clinical Response at Week 12		
Response, n (%)	8 (22.9)	73 (71.6)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	45.0 (15.9, 74.1)	
Endoscopic Improvement at Week 12		
Response, n (%)	3 (8.6)	42 (41.2)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	31.6 (9.4, 53.8)	
Symptomatic Remission at Week 4		
Response, n (%)	1 (2.9)	27 (26.5)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	23.5 (5.4, 41.7)	
Symptomatic Remission at Week 12		
Response, n (%)	4 (11.4)	56 (54.9)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	40.4 (14.9, 66.0)	
Clinical Response at Week 12 in Patients who Failed Biologic or JAKi Therapy for UC		
Response, n/N (%)	3/15 (20.0)	28/40 (70.0)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	44.5 (0.3, 88.8)	
Bowel Movement Urgency NRS at Week 12		
LSM Change from Baseline (SE)[b]	-0.84 (0.416)	-2.21 (0.239)
LSM Difference (99.875% CI)[b]	-1.36 (-2.91, 0.19)	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12		
Response, n (%)	2 (5.7)	33 (32.4)
Common Risk Difference (99.875% CI)[a]	26.4 (6.7, 46.2)	

Abbreviations: CI = confidence interval; IV = intravenous; LSM = least squares mean; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed effects model for repeated measures; MMS = modified Mayo score; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the mITT population; NRI = non-responder imputation; Q4W = every 4 weeks.

a Common risk difference was adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes/no), baseline corticosteroid use (yes/no), and baseline disease activity (MMS: [4-6] or [7-9]).

b The MMRM model includes treatment, baseline value, visit, interaction of baseline value-by-visit, interaction of treatment-by-visit, prior biologic or tofacitinib failure (yes/no), and baseline corticosteroid use (yes/no), baseline disease activity (MMS: [4-6] or [7-9]).

Source: AMAN Clinical Study Report Addendum Table 3.5, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.12, 3.13; [redacted]

2.7.6.8.3.4 安全性

2.7.6.8.3.4.1 治験薬の曝露状況

寛解導入期中の平均曝露期間は 11 週間であり、総曝露期間は 30.0 人年であった。投与群別の平均曝露期間及び総曝露期間は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ群：平均曝露期間 12 週間、総曝露期間 23.2 人年
- プラセボ群：平均曝露期間 10 週間、総曝露期間 6.9 人年

2.7.6.8.3.4.2 有害事象

寛解導入期中に日本人被験者で報告された因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.8-3 に示す。

寛解導入期及び追跡調査期に日本人被験者の死亡はなかった。

寛解導入期に重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ群で 2.9%（3/102）、プラセボ群で 8.6%（3/35）であった。重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎を発現した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ群で 2.0%（2/102）、プラセボ群で 2.9%（1/35）であった。その他にミリキズマブ群では肺炎（1 例）、プラセボ群では副鼻腔炎及び深部静脈血栓症（各 1 例）が発現した。

寛解導入期に 1 件以上の有害事象により治験薬投与を中止した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ群で 2.0%（2/102）、プラセボ群で 17.1%（6/35）であった。治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ群（2.0%［2/102］）と比較してプラセボ群（11.4%［4/35］）で高かった。

注目すべき有害事象の結果概要は表 2.7.6.8-8 のとおりであった。

表 2.7.6.8-8 注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団、寛解導入期）（日本人）（AMAN 試験）

AESI	Placebo IV Q4W N = 35 n (%)	Miri 300 mg IV Q4W N = 102 n (%)
Narrow scope TEAE (Hepatic Safety)	0	1 (1.0)
All Infections	6 (17.1)	18 (17.6)
Immediate Hypersensitivity (within 24 hours of administration)	0	1 (1.0)
Non-immediate Hypersensitivity	1 (2.9)	2 (2.0)

(SMQ Narrow Term)		
Infusion Site Reactions (HLT)	0	1 (1.0)
Cerebro-cardiovascular	0	0
MACE	0	0
Malignancies	0	0
Depression (excluding suicide and self-injury)	0	0
Suicide/self-injury	0	0

Abbreviations: AESI = adverse events of special interest; HLT = high level term; IV = intravenous; MACE = major adverse cardiovascular events; Miri = mirikizumab; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.8.3.4.3 免疫原性

寛解導入期間中にミリキズマブが投与された日本人被験者のうち 19.6%（20/102）の被験者で TE-ADA が陽性であった。TE-ADA 陽性被験者 20 例のうち 19 例に中和抗体が認められた。

2.7.6.8.4 結論

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブの寛解導入投与（300 mg IV、Q4W）がプラセボと比較して優れていることが示された。

本試験で認められたミリキズマブの安全性プロファイルは受け入れ可能であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.9 I6T-MC-AMBG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

2.7.6.9.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

368 施設（34 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、韓国、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）

試験実施期間

2018 年 10 月 19 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 11 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 3 相

目的

- 主要目的

I6T-MC-AMAN 試験（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を達成した被験者を対象として、本試験の 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

- 重要な副次目的
  - ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を対象として、以下に対する Week 40 時点でのミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
    - **代替臨床的寛解**
    - **内視鏡的改善**
    - **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**
    - **便意切迫感改善**
    - **外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解**
  - ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成し、AMAN 試験のベースラインで便意切迫感に関する Numeric Rating Scale（NRS）スコアが 3 以上の被験者を対象として、Week 40 時点での**便意切迫感に関する NRS 0 又は 1** の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること

- ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的寛解を達成した被験者を対象として、Week 40 時点での**臨床的寛解**の維持に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること

- その他の副次目的
  - ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を対象として、以下に対する Week 40 時点でのミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
    - ✧ 生物学的製剤に対する治療反応性が不良（無効又は不耐）な被験者の部分集団で、**臨床的寛解**の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
    - ✧ 生物学的製剤に対する治療反応性が不良（無効又は不耐）な被験者の部分集団で、**内視鏡的改善**の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
    - ✧ **内視鏡所見サブスコア（endoscopic subscore：ES）= 0** の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的寛解を達成した被験者を対象として、生物学的製剤に対する治療反応性が不良（無効又は不耐）な被験者の部分集団で、Week 40 時点での**臨床的寛解**の維持に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 40 時点での**臨床的寛解**の症候的要素（排便回数［stool frequency：SF］サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつ AMAN 試験のベースラインからの 1 ポイント以上の低下、並びに直腸出血［rectal bleeding：RB］サブスコアが 0）の達成に対するミリキズマブの効果をプラセボと比較評価すること
  - SF サブスコア及び RB サブスコアに対するミリキズマブの有効性を、寛解維持期中の複数時点での値及びベースラインからの変化量でプラセボと比較評価すること
  - ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善及び症候的寛解を達成した被験者を対象として、**症候的寛解**の安定した維持に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - AMAN 試験の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おり、ミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を対象として、12 週間の**外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解**の達成に対するミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価すること
  - Week 40 時点でのヘルスアウトカム評価項目に対するミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - 炎症バイオマーカーの変化に対するミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - Week 40 時点での腹痛の変化に対するミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - Week 40 時点での疲労の変化に対するミリキズマブの影響をプラセボと比較評価すること
  - 生物学的製剤及び従来の治療薬に対する反応性が不良な被験者の部分集団を対象として、主要有効性評価項目を評価すること（上述の重要な副次目的を除く）
  - 潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の併用療法を受けている被験者の部分集団を対象として、主要有効性評価項目を評価すること

- AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて治療反応が認められなかった被験者を対象として、**臨床的寛解**、**臨床的改善**、及び**内視鏡的改善**に対する継続導入投与の有効性を評価すること
- 効果減弱（loss of response ：LOR）が確認された被験者を対象として、**症候的寛解**及び**症候的改善**に対するミリキズマブ再導入投与の有効性を評価すること
- ミリキズマブの薬物動態及び薬物動態／薬力学の関係を評価すること

試験デザイン

本試験（I6T-MC-AMBG［AMBG］試験）は、本試験の Week 40（AMAN 試験での寛解導入投与を含めると Week 52）時点での治療反応の維持に対する 4 週ごと（Q4W）のミリキズマブ 200 mg 皮下（SC）投与（寛解維持投与）の安全性及び有効性を評価する、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。試験デザインを図 2.7.6.9-1 に示す。

本試験は、寛解導入試験である AMAN 試験を完了した、中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした。AMAN 試験の被験者には、従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤及び免疫調節剤）で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良、もしくは生物学的製剤で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良の UC 患者が含まれた。

本試験を完了し、適格であった被験者は、長期継続投与試験である I6T-MC-AMAP 試験（AMAP 試験）に参加できることとした。

本試験での投与の割付は、AMAN 試験の Week 12 時点の治療反応及び本試験中の治療反応に基づいて以下のように実施した。

- 寛解維持期
  - AMAN 試験で盲検下でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者（**ミリキズマブ導入レスポンダー**）

    生物学的製剤に対する治療反応性不良の状況（あり／なし）、寛解導入投与による臨床的寛解の状況、ベースラインのコルチコステロイド系薬剤の使用（あり／なし）、ベースラインの疾患活動性（MMS 4～6／7～9）、及び地域（北米／欧州／その他）に基づいて層別化し、ミリキズマブ 200 mg 又はプラセボの SC Q4W 投与に 2：1 の比で再無作為化された。原則、Week 40 まで盲検下でミリキズマブ又はプラセボを継続して投与されたが、LOR が確認された被験者は途中で非盲検再導入期に移行した。
  - AMAN 試験で盲検下でプラセボ投与を受けて臨床的改善を達成した被験者（**プラセボ導入レスポンダー**）

    原則、Week 40 まで盲検下でプラセボを継続して投与されたが、LOR が確認された被験者は途中で非盲検再導入期に移行した。

- 非盲検継続導入期及び非盲検寛解維持期
  - AMAN 試験で盲検下でミリキズマブ又はプラセボ投与を受けて臨床的改善を達成しなかった被験者（**ミリキズマブ導入ノンレスポンダー、プラセボ導入ノンレスポンダー**）

非盲検継続導入期にミリキズマブの継続導入投与（300 mg IV Q4W）を 3 回受けた。

- 非盲検継続導入期中に臨床的改善を達成した被験者

非盲検寛解維持期に移行し、Week 40 までミリキズマブ投与（200 mg SC Q4W）を 7 回受けた。非盲検寛解維持期中に LOR が確認された被験者は、再導入投与の対象にはならず投与を中止した。

- 非盲検再導入期

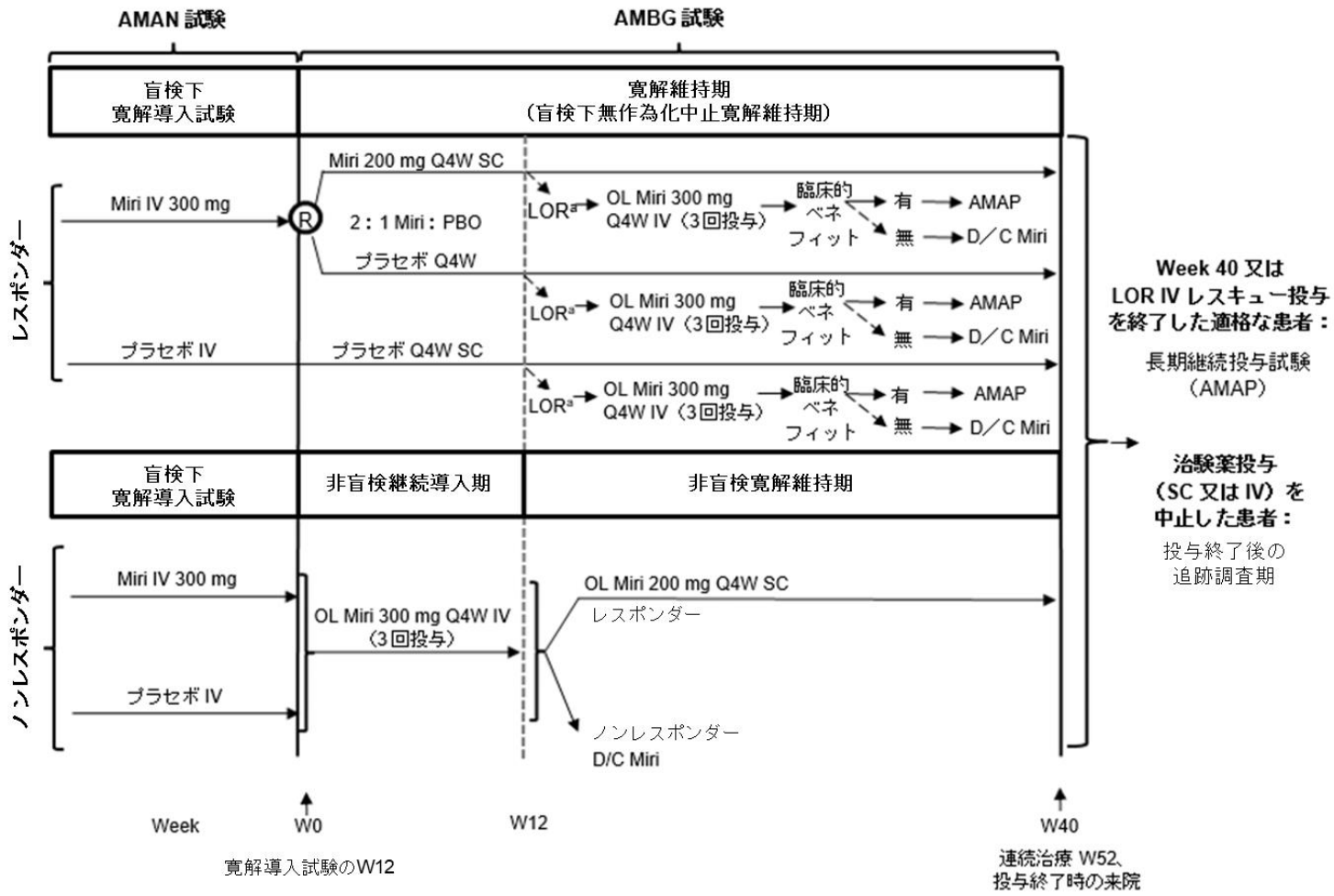
ミリキズマブ導入レスポンダー及びプラセボ導入レスポンダーのうち寛解維持期中に LOR が確認された被験者は、非盲検再導入期に移行し、非盲検下でミリキズマブの再導入投与（300 mg IV Q4W）を 3 回受けた。プラセボ導入レスポンダーの場合は、非盲検再導入期でのミリキズマブ投与が初めてのミリキズマブ投与となった。

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

- 追跡調査期

AMAP 試験に参加しなかった被験者は、追跡調査期（最終投与が IV 投与であった被験者：16 週間、SC 投与であった被験者：12 週間）に移行した。



略号：D/C = 投与中止、IV = 静脈内投与、LOR = 効果減弱、Miri = mirikizumab、OL = 非盲検、PBO = プラセボ、Q4W = 4 週ごと、R = 無作為化、SC = 皮下投与、W = Week。

a = Week 12 以降及び Week 28 以前の LOR

図 2.7.6.9-1　　試験デザイン（AMBG 試験）

被験者数

- 計画例数：1044 例
- 登録例数：1178 例
- Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：1177 例
- modified ITT（mITT）解析対象集団：1073 例
- 安全性解析対象集団：1177 例
- 完了例数：518 例

主な組み入れ基準

以下の 2 条件の両方に該当する、中等症から重症の活動性 UC 患者を選択した。

- AMAN 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与され、試験を完了した患者
- AMAN 試験の完了時に必要なすべての MMS 評価を有する患者

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項に記載した。

投与期間

40 週間（AMAN 試験での寛解導入投与を含めると 52 週間）

評価項目

＜有効性＞

- 主要評価項目

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を達成した被験者のうち、Week 40 時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

- 重要な副次評価項目
  - 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を達成した被験者のうち、Week 40 時点で代替臨床的寛解が認められた被験者の割合
  - 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を達成した被験者のうち、Week 40 時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合
  - 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を達成した被験者のうち、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が認められた被験者の割合
  - 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を達成した被験者での、Week 40 時点の便意切迫感に関する NRS の AMAN 試験のベースラインからの変化
  - 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を達成した被験者のうち、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が認められた被験者の割合

- 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を達成し、AMAN 試験のベースラインで便意切迫感に関する NRS スコアが 3 以上の被験者のうち、Week 40 時点で便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 が認められた被験者の割合
- AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて Week 12 時点で臨床的寛解を達成した被験者のうち、Week 40 時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

- 有効性評価項目に関連する用語の定義

本試験の有効性評価項目の各用語の定義を下に示す。

用語	定義
臨床的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● SF サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつ AMAN 試験のベースラインからの 1 ポイント以上の低下 ● RB サブスコアが 0 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
代替臨床的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● SF サブスコアが 0 又は 1 ● RB サブスコアが 0 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
内視鏡的改善	MMS に基づく評価で以下が達成されていること。 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
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 スコアに基づき、Grade 2B.0 以下） ● MMS に基づく内視鏡的改善：ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
コルチコステロイドフリー寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● Week 40 時点での臨床的寛解 ● Week 28 時点での症候的寛解 ● Week 40 の前 12 週間以上にわたりコルチコステロイド系薬剤の使用なし
便意切迫感に関する NRS 0 又は 1	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 スコアが 0 又は 1

- 試験計画時からの評価項目の変更

AMBG 試験治験総括報告書（CSR）（第 5.3.5.1.3 項）治験実施計画書（a）（2019 年 9 月 12 日承認）から以下の評価項目を変更し、AMBG 試験 CSR 統計解析計画書（Statistical Analysis Plan：SAP）第 2 版（2019 年 12 月 12 日承認）又は第 3 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認）に規定した。

評価項目	変更内容
代替臨床的寛解	代替臨床的寛解は、治験実施計画書（a）には記載していない。米国食品

	医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）より、臨床的寛解の定義に含まれる SF サブスコアについて「ベースラインから 1 ポイント以上の低下」は必須ではないとの指導を受けたことから、従来の臨床的寛解とは別に代替臨床的寛解を定義し、重要な副次評価項目（多重性を制御する）として SAP 第 2 版に規定した。
コルチコステロイドフリー寛解	コルチコステロイドフリー寛解は、治験実施計画書（a）ではベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者でのみ評価することとしていたが、SAP 第 2 版でミリキズマブの寛解導入投与を受け臨床的改善を達成したすべての被験者で評価することと規定した。
好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善	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は、治験実施計画書（a）では「粘膜治癒」と記載され、その他の副次評価項目に含まれていたが、「好中球の浸潤を伴わない組織学的改善」の代わりに重要な副次評価項目（多重性を制御する）として SAP 第 2 版に規定した。「好中球の浸潤を伴わない組織学的改善」は、治験実施計画書（a）では重要な有効性副次評価項目として記載していたが、その他の副次評価項目（多重性を制御しない）として SAP 第 2 版に規定した。
便意切迫感改善	便意切迫感改善は、治験実施計画書（a）では「Week 40 時点で SAP に定義した便意切迫感改善を達成した被験者の割合」と記載したが、SAP 第 2 版で「便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化」に変更した。
便意切迫感に関する NRS 0 又は 1	便意切迫感に関する NRS 0 又は 1 は、治験実施計画書（a）には記載していないが、重要な有効性副次評価項目（多重性を制御する）として SAP 第 3 版に規定した。

- 本医薬品製造販売承認申請時の評価項目の用語変更

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、第 2.7.6.9 項で用いる評価項目の用語の一部は、治験実施計画書、SAP、及び CSR から以下のように変更した。

治験実施計画書、SAP、及び CSR での評価項目の用語	第 2.7.6.9 項での評価項目の用語
内視鏡的寛解／Endoscopic Remission	内視鏡的改善
組織学的寛解／Histologic Remission	好中球浸潤を伴わない組織学的改善
粘膜の組織学的及び内視鏡的寛解／Histologic-Endoscopic Mucosal Remission	好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善
便意切迫感の寛解／Urgency Remission	便意切迫感に関する NRS 0 又は 1

＜薬物動態＞

血清中ミリキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性（ミリキズマブに対する抗薬物抗体［antidrug antibody ：ADA］）

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団の定義を以下に示す。

解析対象集団	定義
Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団	すべての割り付けられた被験者。各々が割り付けられた投与群に基づいて解析される。
Modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団	正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての割り付けられた被験者。ポーランド及びトルコで生じた電子臨床転帰評価（electronic clinical outcome assessment：eCOA）エラーの影響を受けた被験者を除く。
安全性解析対象集団	正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての割り付けられた被験者。

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が、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た。申請者はこの 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 CSR（第 5.3.5.1.2 項）及び AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）に記載した。

＜被験者数の設定根拠＞

AMAN 試験の被験者約 1160 例の 90%が AMAN 試験を完了すると仮定して、約 1044 例の被験者を本試験に組み入れる計画であった。これらの被験者のうち約 470 例がミリキズマブ導入レスポンダーとして本試験に参加し、その後ミリキズマブ 200 mg SC 投与群（約 313 例）及びプラセボ群（約 157 例）に 2:1 の比で無作為に割り付けることとした。ミリキズマブ導入レスポンダー推定 470 例中、ミリキズマブ群の臨床的寛解例約 180 例がミリキズマブ 200 mg SC 投与群（約 120 例）及びプラセボ群（約 60 例）に無作為に割り付けられると予想された。これは、以下を仮定して算出した。

- AMAN 試験（約 50%が生物学的製剤不良例の混合対象集団）ではミリキズマブ群での臨床的寛解率及び臨床的改善率がそれぞれ 23%及び 60%と予想される。
- AMAN 試験の被験者は 3:1 の比で無作為に割り付けられ、75%がミリキズマブ投与を受ける。
- AMAN 試験から本試験までの間の試験中止率は 10%である。

主要評価項目である Week 40 時点での臨床的寛解は、AMAN 試験でミリキズマブに対して臨床的改善を達成した被験者を対象に評価する計画であった。ミリキズマブ群とプラセボ群の臨床的寛解率がそれぞれ 47%及び 27%と仮定すると、本試験では 470 例のミリキズマブ導入レスポンダーで、両側有意水準 0.05 としてカイ 2 乗検定を用いて評価した場合、95%を超える検出力でミリキズマブがプラセボより優れていることを示すことができると予想された。さらに、この症例数で両側有意水準 0.05 としてカイ 2 乗検定を用いて評価した場合、ミリキズマブ導入レスポンダーにおける Week 40 時点での内視鏡的改善、好中球浸潤を伴わない組織学的改善、及びコルチコステロイドフリー寛解についてもミリキズマブがプラセボよりも優れていることを十分な検出力（80%超）で示すことができると予想された。

＜有効性＞

すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目については事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、両側有意水準 0.05 で全体の第 1 種の過誤の確率を制御した。

主要評価項目の解析では、mITT 解析対象集団に対して、欠測データをノンレスポンダーとして補完する方法（nonresponder imputation：NRI）で取り扱い、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を使用した。

便意切迫感に関する NRS 評価以外の重要な副次評価項目はすべて二値であり、これらの評価項目の主要解析では、mITT 解析対象集団に対して、欠測データを NRI で取り扱い、CMH 検定を実施した。便意切迫感に関する NRS 評価は、mITT 解析対象集団に対して、事前に規定された時点を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures：MMRM）を用いて解析した。

すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目の部分集団解析には、mITT 解析対象集団を用いた。二値変数の評価項目にはロジスティック回帰モデルを使用し、部分集団因子と投与群との交互作用の影響を検討した。部分集団内での治療効果の比較には Fisher の直接確率計算を使用し、95%信頼区間を示した。連続変数の評価項目の交互作用の検討には MMRM を使用し、部分集団内での治療効果の比較には、最小二乗平均値を使用し、95%信頼区間を示した。交互作用の検定には、有意水準 0.1 を用いた。

＜安全性＞

別途規定する場合を除き、発現割合の比較には Fisher の直接確率計算を主に用い、またオッズ比を示した。連続変数の平均値の投与群間の差は、投与群及びベースライン値を共変量として含んだ ANCOVA モデルを使用して評価した。投与群内の比較では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、t 統計量を使用して評価した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。有害事象のうち、ベースライン後に発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

＜薬物動態＞

グラフを用いた視覚的評価及び混合効果モデリング法を用いて評価した。

＜免疫原性＞

ミリキズマブに対する ADA の力価を測定し、中和抗体も評価した。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性の検体とは、ベースラインで ADA が検出された場合はベースラインから 4 倍以上増加した検体と定義し、ベースラインで ADA が検出されなかった場合は抗体価が最小必要希釈度の 2 倍以上に増加した検体と定義した。

2.7.6.9.2 試験成績（全体）

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

ミリキズマブ導入レスポンダー（寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれたミリキズマブ導入レスポンダーは 544 例であり、寛解維持期にプラセボ群又はミリキズマブ群に無作為化された。

- ミリキズマブ群：365 例
  - 365 例の内訳
    - 寛解維持期完了：324 例（88.8%）
    - 投与中止：22 例（6.0%）
    - 非盲検再導入期への移行：19 例（5.2%）
  - AMAP 試験への移行：308 例（84.4%）
- プラセボ群：179 例
  - 179 例の内訳
    - 寛解維持期完了：109 例（60.9%）
    - 投与中止：30 例（16.8%）
    - 非盲検再導入期への移行：40 例（22.3%）
  - AMAP 試験への移行：103 例（57.5%）

プラセボ導入レスポンダー（寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれたプラセボ導入レスポンダーは 124 例であり、寛解維持期で継続してプラセボ投与を受けた。

- 124 例の内訳
  - 寛解維持期完了：85 例（68.5%）
  - 投与中止：15 例（12.1%）
  - 非盲検再導入期へ移行した被験者：24 例（19.4%）
- AMAP 試験へ移行した被験者：73 例（58.9%）

導入ノンレスポンダー（非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれた導入ノンレスポンダーは合計 405 例（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー272 例、プラセボ導入ノンレスポンダー133 例）であった。

- 非盲検継続導入期
  - 完了：230 例（56.8%）
    - ミリキズマブ導入ノンレスポンダー：144 例（52.9%）
    - プラセボ導入ノンレスポンダー：86 例（64.7%）
  - 投与中止：175 例（43.2%）
    - ミリキズマブ導入ノンレスポンダー：128 例（47.1%）
    - プラセボ導入ノンレスポンダー：47 例（35.3%）
- 非盲検寛解維持期
  - 完了：215 例（53.1%）
    - ミリキズマブ導入ノンレスポンダー：134 例（49.3%）
    - プラセボ導入ノンレスポンダー：81 例（60.9%）
  - 投与中止：15 例（3.7%）

- ✧ ミリキズマブ導入ノンレスポンダー：10 例（3.7%）
- ✧ プラセボ導入ノンレスポンダー：5 例（3.8%）

- AMAP 試験へ移行した被験者：205 例（50.6%）
  - ミリキズマブ導入ノンレスポンダー：128 例（47.1%）
  - プラセボ導入ノンレスポンダー：77 例（57.9%）

LOR が確認された被験者（非盲検再導入期）

寛解維持期中に LOR が確認され非盲検再導入期に移行した被験者は、合計 83 例であった。

- 非盲検再導入期完了：75 例
  - ミリキズマブ導入レスポンダー（ミリキズマブ群）：15 例
  - ミリキズマブ導入レスポンダー（プラセボ群）：36 例
  - プラセボ導入レスポンダー：24 例

2.7.6.9.2.2 被験者背景

本項では、主要評価項目及び重要な副次評価項目の対象被験者である、ミリキズマブ導入レスポンダーの被験者背景を示す。その他の被験者の背景は AMBG 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table AMBG.4.2 及び Table AMBG.4.3 に示した。

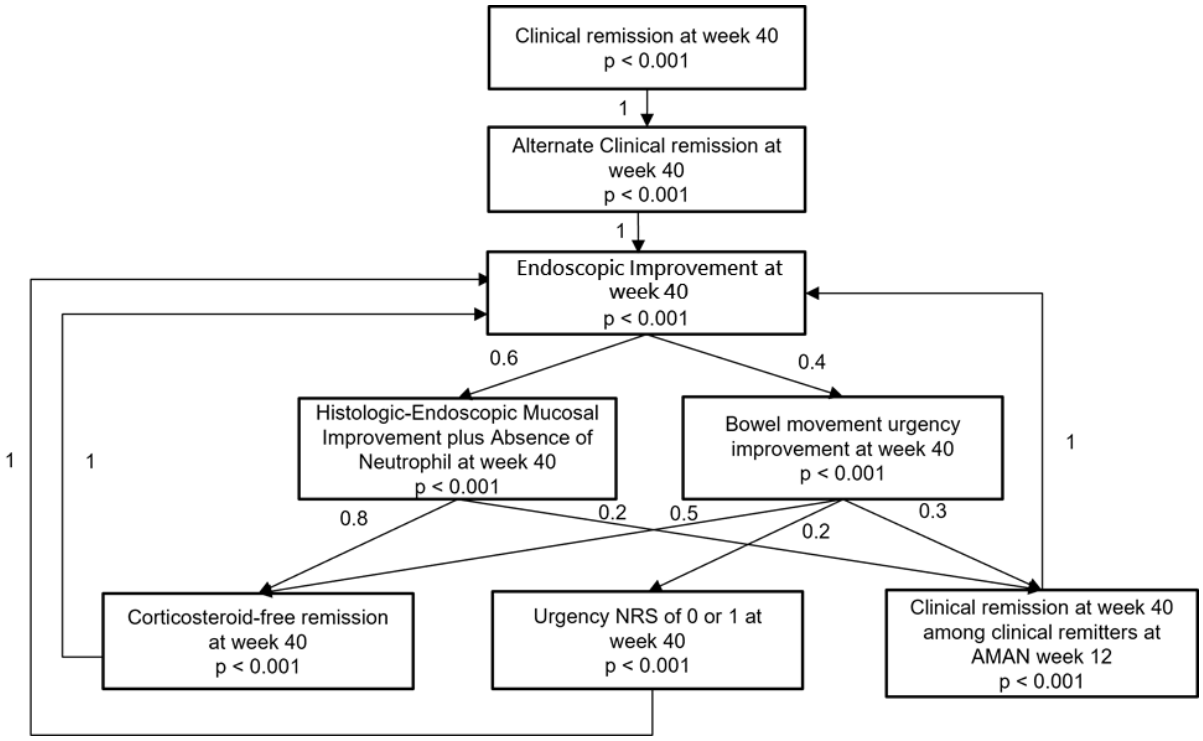
人口統計学特性及び疾患特性は投与群間で均衡が取れていた。

平均年齢は 42.7 歳であり、58.5%が男性で、BMI の平均値は 24.8 kg/m^2 であった。UC の重症度は 52.6%が重症（MMS 7～9）、47.4%が中等症（MMS 4～6）であり、MMS の平均値は 6.5 であった。ベースラインでの疾患部位は、64.9%が左側大腸炎型、34.4%が全大腸炎型、0.7%が直腸炎型であった。

2.7.6.9.2.3 有効性

2.7.6.9.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性検定の結果

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で統計学的に有意な差が認められた。グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性の結果を図 2.7.6.9-2 に示す。



Abbreviations: NRS = numeric rating scale.

図 2.7.6.9-2　グラフィカル多重検定の結果（AMBG 試験）

2.7.6.9.2.3.2　主要評価項目

ミリキズマブ導入レスポンダーでは、ミリキズマブ群でプラセボ群と比較して主要評価項目である Week 40 に臨床的寛解を達成した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.9-1）。

表 2.7.6.9-1　Week 40 時点の臨床的寛解の結果（ミリキズマブ導入レスポンダー）（NRI、mITT 解析対象集団、寛解維持期）（AMBG 試験）

	Miri Induction Responders	
Maintenance Regimen	**Placebo SC Q4W N = 179**	**Miri 200 mg SC Q4W N = 365**
Response, n (%)	45 (25.1)	182 (49.9)
Common risk difference vs. placebo, % (95% CI)	–	23.2 (15.2, 31.2)
p-value vs. placebo[a]	–	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the mITT Population; n = number of patients within each specific category; NRI = nonresponder imputation; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; vs. = versus.

a Common risk difference and Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test were both adjusted by prior biologic or tofacitinib failure (yes/no), corticosteroid use (yes/no) at AMAN baseline, regions (North America/Europe/Other), and Clinical Remission status (yes/no) at Study AMAN Week 12.

生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴別の Week 40 時点での臨床的寛解

生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴がない被験者集団、及び生物学的製剤又はトファシチニブを 1 種類以上使用して治療反応性が不良であった被験者集団のいずれでも、ミリキズマブ

導入レスポンダーのうち Week 40 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かった（表 2.7.6.9-2）。

表 2.7.6.9-2　生物学的製剤及びトファシチニブの使用歴別の Week 40 時点での臨床的寛解の結果（ミリキズマブ導入レスポンダー）（NRI、mITT 解析対象集団、寛解維持期）（AMBG 試験）

	Miri Induction Responders		Risk difference (95% CI)
	Placebo SC Q4W N = 179	Miri 200 mg SC Q4W N = 365	
	n/Ns (%)	n/Ns (%)	
Biologic and tofacitinib naïve subgroup	35/114 (30.7)	118/229 (51.5)	20.8 (10.2, 31.5)
At least 1 biologic or tofacitinib failed subgroup	10/64 (15.6)	59/128 (46.1)	30.5 (18.1, 42.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; Miri = mirikizumab; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the mITT Population; Ns = number of patients within the specific subgroup; NRI = nonresponder imputation; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

Note: Nine patients in total (1 Miri responder on Placebo SC and 8 Miri responders on Miri 200 mg SC) had been exposed to, but had not failed, biologics or tofacitinib.

2.7.6.9.2.3.3　重要な副次評価項目

すべての重要な副次評価項目について、プラセボ群に対してミリキズマブ群で統計学的に有意に高い有効性反応が認められた（表 2.7.6.9-3）。

表 2.7.6.9-3　重要な副次評価項目の結果（ミリキズマブ導入レスポンダー）（mITT 解析対象集団、寛解維持期）（AMBG 試験）

	Placebo SC Q4W (N=179)	Miri 200 mg SC Q4W (N=365)	p-Value
Alternate Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN [a]			
Response, n (%)	47 (26.3)	189 (51.8)	
Common Risk difference (95% CI)[b]	24.1 (16.0, 32.2)		<.001
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Remission with mirikizumab in Study AMAN [c]			
Response, n/N (%)	24/65 (36.9)	91/143 (63.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.8 (10.4, 39.2)		<.001
Endoscopic Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN [d]			
Response, n (%)	52 (29.1)	214 (58.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	28.5 (20.2, 36.8)		<.001

Corticosteroid-Free Remission Without Surgery at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN [e]			
Response, n (%)	39 (21.8)	164 (44.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	21.3 (13.5, 29.1)		<.001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN [f]			
Response, n (%)	39 (21.8)	158 (43.3)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	19.9 (12.1, 27.6)		<.001
Urgency NRS improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN			
LSM Change from Baseline (SE)	-2.74 (0.202)	-3.80 (0.139)	
LSM Difference (95% CI)	-1.06 (-1.51, -0.6)		<.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			
Response, n/N (%)	43/172 (25.0)	144/336 (42.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	18.1 (9.8, 26.4)		<.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 Alternate Clinical Remission is defined as follows: SF subscore = 0 or 1; 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 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).

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).

2.7.6.9.2.3.4 非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、及び非盲検再導入期の結果

非盲検継続導入期

プラセボ導入ノンレスポンダーは本試験の非盲検継続導入期に初めてミリキズマブ投与（300 mg IV Q4W）を受け、AMBG 試験の Week 12 時点で 64.7%（86/133）が臨床的改善を達成し、20.3%（27/133）が臨床的寛解を達成した。

ミリキズマブ導入ノンレスポンダーは本試験の非盲検継続導入期にミリキズマブ継続導入投与（300 mg IV Q4W）を受け、AMBG 試験の Week 12 時点で 53.7%（146/272）が臨床的改善を達成し、11.4%（31/272）が臨床的寛解を達成した。

非盲検寛解維持期

非盲検継続導入期に臨床的改善を達成し非盲検寛解維持期（ミリキズマブ 200 mg Q4W SC 投与）に移行した被験者のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で、プラセボ導入ノンレスポンダーの 83.7%（72/86）が臨床的改善を維持し、39.5%（34/86）が臨床的寛解を達成した。

非盲検継続導入期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のうち、AMBG 試験の Week 40 時点で、ミリキズマブ導入ノンレスポンダーの 72.2%（104/144）が臨床的改善を維持し、36.1%（52/144）が臨床的寛解を達成した。

非盲検再導入期

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では、寛解維持期に LOR が確認されてミリキズマブ再導入投与（300 mg IV Q4W、3 回）を受けた被験者のうち 63.2%（12/19）が症候的改善を達成し、36.8%（7/19）が症候的寛解を達成した。

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では、寛解維持期に LOR が確認されてミリキズマブ再導入投与を受けた被験者のうち 77.5%（31/40）が症候的改善を達成し、60.0%（24/40）が症候的寛解を達成した。

2.7.6.9.2.4 薬物動態

寛解維持期のミリキズマブ 200 mg SC Q4W 投与で確認された薬物動態は、第 2 相 I6T-MC-AMAC（AMAC）試験及び第 3 相 AMAN 試験と同様であった。ミリキズマブのトラフ濃度は、Week 4、12、24、及び 40 で類似しており、複数回投与後の蓄積性はないと考えられた。

2.7.6.9.2.5 安全性

寛解維持期、非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、及び非盲検再導入期で確認された安全性プロファイルは、先行試験で確認されたミリキズマブの安全性プロファイルと一致していた。非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、及び非盲検再導入期の因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.9-2、付録表 2.7.6.9-3、及び付録表 2.7.6.9-4 に示す。

本項では、寛解維持期の安全性の結果を示す。

2.7.6.9.2.5.1 治験薬の曝露状況

寛解維持期の平均曝露期間及び総曝露期間は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ導入レスポンダー
  - ミリキズマブ群：平均曝露期間 38.4 週間、総曝露期間 286.0 人年
  - プラセボ群：平均曝露期間 32.4 週間、総曝露期間 119.4 人年
- プラセボ導入レスポンダー：平均曝露期間 33.6 週間、総曝露期間 87.0 人年

2.7.6.9.2.5.2 有害事象

寛解維持期での有害事象の要約を表 2.7.6.9-4 に、因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.9-1 に示す。

ミリキズマブ導入レスポンダー

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（ミリキズマブ群 64.5%［251/389］、プラセボ群 68.8%［132/192］）。

最も発現割合の高かった TEAE は、ミリキズマブ群では上咽頭炎（7.2%［28/389］）であり、プラセボ群では潰瘍性大腸炎（20.8%［40/192］）であった。

SOC 別の TEAE 発現割合では、ミリキズマブ群と比較してプラセボ群で「胃腸障害」の発現割合が高かった（ミリキズマブ群 21.3%［83/389］、プラセボ群 36.5%［70/192］）。

プラセボ導入レスポンダー

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は 60.7%（82/135）であった。

発現割合の高かった TEAE は、潰瘍性大腸炎（13.3%［18/135］）、上咽頭炎（6.7%［9/135］）、及び貧血（5.9%［8/135］）であった。

SOC 別の TEAE 発現割合では、「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かった（22.2%［30/135］）。

表 2.7.6.9-4 有害事象の要約（安全性解析対象集団、寛解維持期）（AMBG 試験）

Maintenance Regimen	Placebo Induction Responders	Miri Induction Responders	
	Placebo SC Q4W N = 135 n (%)	Placebo SC Q4W N = 192 n (%)	Miri 200 mg SC Q4W N = 389 n (%)
TEAE	82 (60.7)	132 (68.8)	251 (64.5)
Death	0	1 (0.5)	0
SAE	7 (5.2)	15 (7.8)	13 (3.3)
Discontinuation due to AE	1 (0.7)	16 (8.3)	6 (1.5)

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

2.7.6.9.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.9.2.5.3.1 死亡

全期間で認められた死亡例の一覧を付録表 2.7.6.9-5 に示す。

寛解維持期にミリキズマブ導入レスポンダーのプラセボ群 1 例の死亡が報告された。当該被験者は 5[redacted] 歳の男性で、COVID-19 感染症によりプラセボの最終投与から 40 日後に死亡した。治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断された。

この 1 例以外には、非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、非盲検再導入期、及び追跡調査期を含めて死亡はなかった。

2.7.6.9.2.5.3.2 重篤な有害事象

全期間で認められた重篤な有害事象の一覧を付録表 2.7.6.9-6 に示す。

寛解維持期に 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであった（表 2.7.6.9-5）。

ミリキズマブ導入レスポンダー

寛解維持期に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群で 3.3%（13/389）、プラセボ群で 7.8%（15/192）であった（表 2.7.6.9-4）。重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎を発現した被験者は、プラセボ群で 6 例（3.1%）であり、ミリキズマブ群ではいなかった。

プラセボ導入レスポンダー

重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎を発現した被験者は 1 例（0.7%）であった。

表 2.7.6.9-5 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団、寛解維持期）（AMBG 試験）

	Placebo Induction Responders	Miri Induction Responders	
Preferred Term	Placebo SC Q4W N = 135 n (%)	Placebo SC Q4W N = 192 n (%)	Miri 200 mg SC Q4W N = 389 n (%)
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	1 (0.7)	6 (3.1)	0

Abbreviations: Miri = mirikizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

2.7.6.9.2.5.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.9.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

ミリキズマブ導入レスポンダー

1 件以上の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（1.5%［6/389］）と比較してプラセボ群（8.3%［16/192］）で高かった（表 2.7.6.9-4）。

治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ群で 0.5%［2/389］、プラセボ群で 5.7%［11/192］であった。

プラセボ導入レスポンダー

1 件以上の有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、潰瘍性大腸炎を発現した 1 例のみであった。

2.7.6.9.2.5.4.2 注目すべき有害事象

ミリキズマブ導入レスポンダーで認められた注目すべき有害事象の結果概要は表 2.7.6.9-6 のとおりであった。

表 2.7.6.9-6　注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団、寛解維持期）（ミリキズマブ導入レスポンダー）（AMBG 試験）

	Miri Induction Responders (Re-randomized)	
AESI	**Placebo SC Q4W N = 192 n (%)**	**Miri 200 mg SC Q4W N = 389 n (%)**
Narrow scope TEAE (Hepatic Safety)	4 (2.1)	12 (3.1)
All infections	44 (22.9)	93 (23.9)
Serious infection	3 (1.6)	3 (0.8)
Opportunistic infection (narrow)	0	5 (1.3)
Immediate hypersensitivity (within 24 hours of administration	2 (1.0)	7 (1.8)
Non-immediate hypersensitivity (SMQ narrow term)	5 (2.6)	27 (6.9)
Injection site reaction (HLT)	8 (4.2)	34 (8.7)
Cerebro-cardiovascular	1 (0.5)	0
MACE	1 (0.5)	0
Malignancies	1 (0.5)	1 (0.5)
Depression (excluding suicide and self-injury)	0	4 (1.0)
Suicide	0	1 (0.3)

Abbreviations: AESI = adverse events of special interest; HLT = high-level term; MACE = major adverse cardiovascular events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients within each specific category; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.9.2.5.5　バイタルサイン及び臨床検査値

ミリキズマブ導入レスポンダーのうち、体重増加が認められた被験者がプラセボ群と比較してミリキズマブ群で多かったことを除き、投与群間でバイタルサインに顕著な傾向や臨床的に意味のある違いは認められなかった。

ミリキズマブ導入レスポンダーでは、白血球数、好中球数、単球数、及び血小板数が減少した被験者がプラセボ群と比較してミリキズマブ群で多かったが、臨床的に意味があるとは考えられなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のそれぞれが基準値上限（ULN）の 3 倍及び 5 倍以上の値に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で高かった。寛解維持期中に Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

2.7.6.9.2.5.6　免疫原性

本試験には先行する AMAN 試験の被験者を組み入れていることから、本試験内のデータのみで免疫原性に関連した特性を明らかにすることはできない。AMAN 試験、本試験、及び AMAP 試験を通じた全体的なアプローチが有意義と考えるため、本試験を含む免疫原性の結果は第 2.7.2.4 項で述べることとする。

2.7.6.9.3 試験成績（日本人）

2.7.6.9.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

ミリキズマブ導入レスポンダー（寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれた日本人被験者のミリキズマブ導入レスポンダーは 72 例であり、寛解維持期にプラセボ群又はミリキズマブ群に無作為化された。

- ミリキズマブ群：47 例
  - 寛解維持期完了：43 例（91.5%）
  - 投与中止：3 例（6.4%）
  - 非盲検再導入期への移行：1 例（2.1%）
- プラセボ群：25 例
  - 寛解維持期完了：17 例（68.0%）
  - 投与中止：4 例（16.0%）
  - 非盲検再導入期への移行：4 例（16.0%）

プラセボ導入レスポンダー（寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれた日本人被験者のプラセボ導入レスポンダーは 8 例であり、寛解維持期で継続してプラセボ投与を受けた。

- 寛解維持期完了：7 例（87.5%）
- 投与中止：0 例
- 非盲検再導入期への移行：1 例（12.5%）

導入ノンレスポンダー（非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期）

mITT 解析対象集団に含まれた日本人被験者の導入ノンレスポンダーは合計 43 例（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー25 例、プラセボ導入ノンレスポンダー18 例）であった。

LOR が確認された被験者（非盲検再導入期）

寛解維持期中に LOR が確認され非盲検再導入期に移行した日本人被験者は、合計 6 例であった。

2.7.6.9.3.2 被験者背景

日本人被験者の平均年齢は 43.0 歳であり、66.7%が男性で、BMI の平均値は 23.40 kg/m^2 であった。UC の重症度は 49.6%が重症（MMS 7～9）、50.4%が中等症（MMS 4～6）であり、MMS の平均値は 8.3 であった。ベースラインでの疾患部位は、52.0%が左側大腸炎型、48.0%が全大腸炎型であった。

2.7.6.9.3.3 有効性

日本人被験者の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.7.6.9-7 に示す。

表 2.7.6.9-7　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（ミリキズマブ導入レスポンダー）（mITT 解析対象集団、寛解維持期、日本人）（AMBG 試験）

	Placebo SC Q4W (N=25)	Miri 200 mg SC Q4W (N=47)
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)
Common Risk difference (95% CI)[b]	16.2 (-6.8, 39.2)	
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)
Common Risk difference (95% CI)[b]	18.8 (-4.1, 41.7)	
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)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	8.9 (-28.1, 46.0)	
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)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	27.0 (4.0, 49.9)	
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)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	13.0 (-10.4, 36.4)	
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)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.5 (2.6, 46.4)	
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)
LSM Difference (95% CI)	-1.02 (-2.07, 0.03)	
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)[g]		
Response, n/N (%)	6/22 (27.3)	16/40 (40.0)
Common Risk Difference (95% CI)[b]	9.2 (-18.0, 36.3)	

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 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).

2.7.6.9.3.4 安全性

2.7.6.9.3.4.1 治験薬の曝露状況

寛解維持期の平均曝露期間及び総曝露量は以下のとおりであった。

- ミリキズマブ導入レスポンダー
  - ミリキズマブ群：平均曝露期間 38.33 週間、総曝露量 34.53 人年
  - プラセボ群：平均曝露期間 32.49 週間、総曝露量 15.56 人年
- プラセボ導入レスポンダー：平均曝露期間 37.41 週間、総曝露量 5.74 人年

2.7.6.9.3.4.2 有害事象

寛解維持期中に日本人被験者で報告された因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.9-7 に示す。

寛解維持期、非盲検継続導入期、非盲検寛解維持期、非盲検再導入期、及び追跡調査期を通して日本人被験者の死亡はなかった。

重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群で 4.3%（2/47）、プラセボ群で 8.0%（2/25）であった。ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群で認められた重篤な有害事象は、胃癌及び鼠径ヘルニアであり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。プラセボ導入レスポンダーでは重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ導入レスポンダーのプラセボ群で 8.0%（2/25）であり、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群及びプラセボ導入レスポンダーではいなかった。

1 件以上の有害事象により治験薬投与を中止した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群で 4.3%（2/47）、プラセボ群で 12.0%（3/25）であり、プラセボ導入レスポンダーではいなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象として最も発現割合の高かった事象は潰瘍性大腸炎であり、ミリキズマブ導入レスポンダーのプラセボ群で 12.0%（3/25）であり、ミリキズマブ群及びプラセボ導入レスポンダーではいなかった。その他にミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ

群では、治験薬投与中止に至った有害事象として注射部位過敏反応及び胃癌（各 1 件）が発現した。

1 件以上の感染症関連事象を発現した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群で 42.6%（20/47）、プラセボ群で 44.0%（11/25）、プラセボ導入レスポンダーで 37.5%（3/8）であった。

1 件以上の注射部位反応関連事象を発現した日本人被験者の割合は、ミリキズマブ導入レスポンダーのミリキズマブ群で 10.6%（5/47）、プラセボ群で 4.0%（1/25）であり、プラセボ導入レスポンダーではいなかった。

2.7.6.9.4 結論

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た被験者を対象として、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で、ミリキズマブの寛解維持投与（200 mg SC Q4W 投与、40 週間）がプラセボ投与と比較して優れていることが示された。AMAN 試験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継続導入投与（300 mg IV Q4W 投与、3 回）、及び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対するミリキズマブの再導入投与（300 mg IV Q4W 投与、3 回）についても臨床的ベネフィットが認められた。

本試験で認められたミリキズマブの安全性プロファイルは、第 2 相試験 AMAC 試験及び第 3 相試験 AMAN 試験と一致していた。

以上のことから、ミリキズマブの良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、中等症から重症の活動性 UC に対する治療選択肢としての可能性が示された。

2.7.6.10 I6T-MC-AMAP 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

本試験（I6T-MC-AMAP［AMAP］試験）は医薬品製造販売承認申請時点で継続中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の簡略化された中間総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、第 2.7.6.10.2 項では、被験者の内訳及び解析対象集団、被験者背景、並びに安全性に係る試験成績を示す。

2.7.6.10.1 試験概要

標題

A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 3)

実施医療機関数及び実施国

351 施設（36 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、モルドバ共和国、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）

試験実施期間

2018 年 7 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～継続中
中間総括報告書のためのデータ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 3 相

目的

- 主要目的

コホート 1（I6T-MC-AMBG［AMBG］試験でミリキズマブの盲検皮下［SC］投与を受けて Week 40 の来院を完了した被験者）を対象として、本試験の Week 52 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合で、ミリキズマブの長期有効性を評価すること

- 副次目的
  - コホート 1（AMBG 試験でミリキズマブの盲検 SC 投与を受けて Week 40 の来院を完了した被験者）を対象に、Week 52 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合を除く評価項目（評価項目の項を参照）でミリキズマブの長期有効性を評価すること
  - コホート 2（コホート 1、及び I6T-MC-AMAC［AMAC］試験でミリキズマブの SC 投与を受けて寛解維持期の Week 52 の来院を完了した被験者）及びコホート 3（コホート 1 又は 2 に含まれないすべての被験者）を対象に、ミリキズマブの長期有効性を評価すること
  - コホート 1 及びコホート 2 を対象に、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に対するミリキズマブの長期投与の影響を評価すること

- コホート 1 を対象に、ヘルスアウトカムに対するミリキズマブの長期的な影響を評価すること

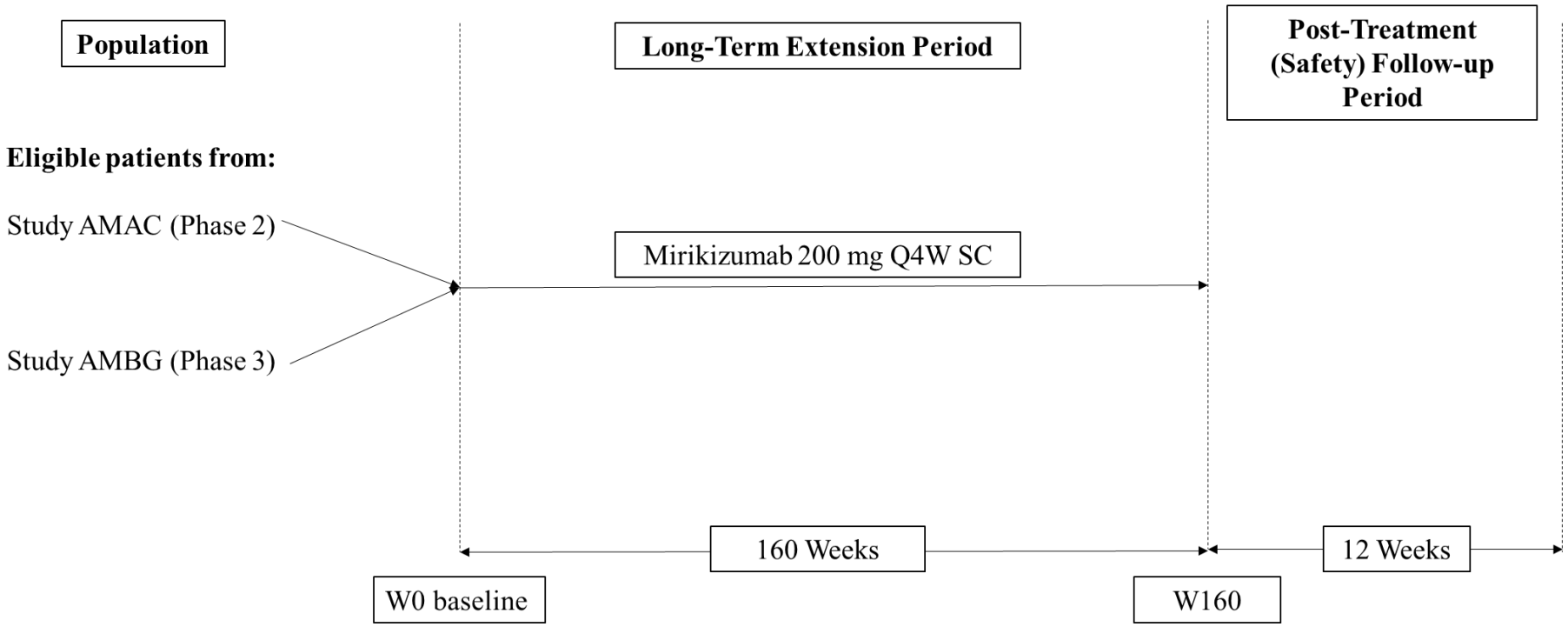
試験デザイン

本試験は、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：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、単一群、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験である。第 2 相試験である AMAC 試験及び第 3 相試験である 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。

本試験のデザインを図 2.7.6.10-1 に示す。本試験では、ミリキズマブ 200 mg を 4 週ごと（Q4W）に SC 投与する。被験者は先行試験の投与状況（盲検ミリキズマブ投与、非盲検ミリキズマブ投与、又は盲検プラセボ投与）に関わらず、非盲検下でミリキズマブ投与を受ける。本試験では、効果減弱（loss of response：LOR）が認められた場合のミリキズマブの再導入投与は実施しない。

本試験では、3 つの被験者コホートを設定した。

- コホート 1：AMBG 試験でミリキズマブ SC 投与を受け、Week 40 の来院を完了した被験者
- コホート 2：コホート 1、及び AMAC 試験でミリキズマブ SC 投与を受けて Week 52 の来院を完了した被験者
- コホート 3：上記以外のすべての被験者



Abbreviations: Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; W = week
Note: 例外的に AMAN 試験から少数例が本試験に移行した（第 2.7.6.10.2.1 項参照）。

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（AMAP 試験）

被験者数

- 計画例数：約 800～960 例
- Modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団：899 例

主な選択基準

AMAC 試験の参加者のうち、以下のいずれかを満たし、治験担当医師の判断によりミリキズマブ投与で臨床的ベネフィットが認められた患者を選択した。

- AMAC 試験の寛解維持期の Week 52 の来院を完了した患者
- AMAC 試験の継続投与期の寛解維持期の Week 40 で内視鏡検査を含む評価を完了した患者

また、AMBG 試験の参加者のうち、以下のいずれかを満たし、治験担当医師の判断によりミリキズマブ投与で臨床的ベネフィットが認められた患者を選択した。

- AMBG 試験中に盲検 SC 投与を受け、LOR が認められることなく Week 40 の来院を完了した患者
- AMBG 試験でミリキズマブの継続導入投与に反応を示した後、ミリキズマブの非盲検 SC 投与を受け、Week 40 の来院を完了した患者
- AMBG 試験で LOR が認められ再導入投与を受けた後、早期中止時来院を完了した患者

主な除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本試験から除外した。

- AMBG 試験に参加したが、治験担当医師により、LOR のために実施された再導入投与の臨床的ベネフィットが得られなかったと判断された、又は継続投与期の寛解導入期におけるミリキズマブ IV 投与後に臨床的改善を達成できなかった患者
- 先行試験で重篤な有害事象が発現した、又は先行試験の基準に照らしてミリキズマブ投与に不適格となるようなその他の症状が本試験の Week 0 の来院前に発現した患者
- 先行試験で治験薬の投与を中止又は中断し、治験担当医師又は治験依頼者により、AMAP 試験に参加してミリキズマブ投与を再開することにより容認できないリスクが生じる可能性があると判断された患者

治験薬の用量及び投与方法

実施医療機関の担当者による投与、又は自己投与（指定されたトレーニングを受けた被験者自身又は介護者が実施）により、非盲検下でミリキズマブ 200 mg を SC 投与した。使用製剤はミリキズマブ 100 mg を含有する単回使用の 1 mL プレフィルドシリンジ又は 1 mL オートインジェクター（AMAP 試験 CSR［第 5.3.5.2.1 項］治験実施計画書補遺第 [redacted] 版に基づく自己投与評価に参加する被験者のみ）であり、2 回連続で注射した。

投与期間

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とした。

評価項目

＜有効性＞

- 有効性主要評価項目

  コホート 1 のうち、Week 52 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合

- 有効性副次評価項目
  - コホート 1 を対象とした評価項目
    - Week 100 又は 160 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合
    - Week 52、100、又は 160 時点で、内視鏡的改善、コルチコステロイド系薬剤からの離脱、及び内視鏡所見サブスコア（endoscopic subscore：ES）= 0 を達成した被験者の割合
    - 排便回数（stool frequency：SF）サブスコア及び直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアの推移
    - 本試験参加時にコルチコステロイド系薬剤を使用していなかった被験者の、UC 治療を目的としたコルチコステロイド系薬剤の初回使用までの期間
    - Week 52、100、又は 160 時点でのコルチコステロイド系薬剤の使用量
  - コホート 2 及び 3 を対象とした評価項目
    - Week 52、100、又は 160 時点で以下を達成した被験者の割合
      - 臨床的寛解
      - 内視鏡的改善及び ES = 0
      - 本試験参加時にコルチコステロイド系薬剤を使用していた被験者でのコルチコステロイド系薬剤からの離脱
    - SF サブスコア及び RB サブスコアの推移
  - コホート 1 及び 2 を対象とした評価項目
    - Week 52、100、又は 160 時点で、好中球浸潤を伴わない組織学的改善及び内視鏡的改善の両方を達成した被験者の割合

- 有効性評価項目に関連する用語の定義

本試験の有効性評価項目の各用語の定義を下に示す。Mayo スコア及び MMS による評価については第 2.7.6.7.1 項（AMAC 試験の試験概要）に示した。

用語	定義
臨床的寛解	MMS に基づく評価で以下のすべてが達成されていること。 ● SF サブスコアが 0、又は SF サブスコアが 1 かつ寛解導入期

	のベースラインからの 1 ポイント以上の低下 ● RB サブスコアが 0 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
内視鏡的改善	MMS に基づく評価で以下が達成されていること。 ● ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）
コルチコステロイド系薬剤からの離脱	AMAP 試験参加時にコルチコステロイド系薬剤を使用していた被験者で、以下のすべてが達成されていること。 ● 臨床的寛解 ● Week 52、100、又は 160 の前 12 週間以上にわたりコルチコステロイド系薬剤の使用なし
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 スコアに基づき、Grade 2B.0 以下） ● MMS に基づく内視鏡的改善：ES が 0 又は 1（脆弱性を除く）

● 本医薬品製造販売承認申請時の評価項目の用語変更

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、第 2.7.6.10 項で用いる評価項目の用語の一部は、治験実施計画書、SAP、及び CSR から以下のように変更した。

治験実施計画書、SAP、及び CSR での評価項目の用語	第 2.7.6.10 項での評価項目の用語
内視鏡的寛解／Endoscopic Remission	内視鏡的改善
組織学的寛解／Histologic Remission	好中球浸潤を伴わない組織学的改善
粘膜の組織学的及び内視鏡的寛解／Histologic-Endoscopic Mucosal Remission	好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善

＜ヘルスアウトカム＞

コホート 1 を対象とした評価項目

- 炎症性腸疾患質問票（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire：IBDQ）及び腹痛スコアの推移
- 便意切迫感に関する数値的評価スケール（Numeric Rating Scale：NRS）スコアの推移
- UC により入院した被験者の割合の推移
- 大腸切除術などの UC に対する外科手術を受けた被験者の割合の推移

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性（ミリキズマブに対する抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］）

＜薬物動態＞

血清中ミリキズマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団の定義を以下に示す。

解析対象集団	定義
ITT 解析対象集団	本治験に組み入れられたすべての被験者。
mITT 解析対象集団	正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、本試験期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。
安全性解析対象集団	mITT 解析対象集団と同一。

＜被験者数の設定根拠＞

先行試験（AMAC 試験及び AMBG 試験を含む）を完了した約 800～960 例が AMAP に組み入れられると推定された。

＜安全性＞

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。有害事象のうち、ベースライン後に発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

＜有効性及びヘルスアウトカム＞

有効性の解析には、別途規定する場合を除き、mITT 解析対象集団を用いる。

分類データを評価する際は、割合のみを用いて要約する。また、Wilson Score 法及びその補助として二項分布の正規近似を用いて、95%信頼区間を記載することもある。ベースライン以降に複数の測定値を有する連続変数については、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model for repeated measures：MMRM）を用いて平均値の推移を推定する。最小二乗平均を報告する際には、95%信頼区間も併せて報告する。

分類変数の解析においては、欠測値の補完にノンレスポンダー補完法（nonresponder imputation：NRI）を用いる。連続変数の主要解析（MMRM）では、ランダム欠損を仮定して欠測値を取り扱う。

＜薬物動態＞

ELISA 法により血清中ミリキズマブ濃度を測定する。

＜免疫原性＞

ミリキズマブに対する ADA の力価を測定し、中和抗体も評価する。Treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性の検体とは、ベースラインで ADA が検出された場合はベースラインから 4 倍以上増加した検体と定義し、ベースラインで ADA が検出されなかった場合は抗体価が最小必要希釈度の 2 倍以上に増加した検体と定義する。

2.7.6.10.2　試験成績

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の mITT 解析対象集団には、データカットオフ時点で 899 例が含まれた。899 例のうち、AMAC 試験からの移行は 141 例、AMBG 試験からの移行は 751 例であり、ポーランド及びトルコで例外的に I6T-MC-AMAN（AMAN）試験から 7 例が本試験に移行した。ポーランド及びトルコで発生した AMAN 試験での eCOA エラー（第 2.7.6.8.1 項）の影響を受けた被験者は、適格性及び有効性を正確に評価できず、AMBG 試験に移行することができなかった。当該被験者がミリキズマブ寛解維持投与を受けることができる機会を提供するため、ポーランド及びトルコで適用した治験実施計画書補遺にて AMAN 試験を完了した被験者が本試験に参加することを可能とした。

試験中止となった被験者の割合は 9.0%（81/899）であり、中止理由は有効性の欠如（25 例）が最も多かった。

2.7.6.10.2.2　被験者背景

平均年齢は 42.9 歳であり、59.5%が男性で、BMI の平均値は 24.9 kg/m^2 であった。UC の平均罹患年数は 8.3 年であった。

2.7.6.10.2.3　安全性

2.7.6.10.2.3.1　治験薬の曝露状況

データカットオフ時点の平均曝露期間（SD）は 395.8（269.3）日であり、総曝露期間は 974.2 人年であった。

2.7.6.10.2.3.2　有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.10-1 に、因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を付録表 2.7.6.10-1 に示す。

ミリキズマブ投与を受けた被験者の TEAE 発現割合は 59.1%（531/899）であった。TEAE の重症度は軽度（31.7%［285/899］）が最も多かった。

SOC 別の TEAE 発現割合では、「感染症および寄生虫症」（24.5%［220/899］）、「胃腸障害」（22.2%［200/899］）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.0%［117/899］）が多く認められた。PT 別の TEAE 発現割合では、潰瘍性大腸炎（10.6%［95/899］）が最も多く、次いで、上咽頭炎（6.6%［59/899］）、及び COVID-19（6.0%［54/899］）が多く認められた。

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（AMAP 試験）

	Mirikizumab 200mg Q4W (N = 899) n (%)
TEAEs	531 (59.1)
TEAE by severity	
Mild	285 (31.7)
Moderate	207 (23.0)
Severe	39 (4.3)

SAEs	40 (4.4)
Death	1 (0.1)
Discontinuation from study treatement due to AE (including death)	22 (2.4)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Q4W = once every 4 weeks.

2.7.6.10.2.3.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.10.2.3.3.1 死亡

死亡例の一覧を付録表 2.7.6.10-2 に示す。

6[redacted]歳の白人男性 1 例が COVID-19 による両側性肺炎で死亡した。治験担当医師により当該事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.10.2.3.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を付録表 2.7.6.10-3 に示す。

重篤な有害事象は 4.4%（40/899）の被験者に認められた。子宮平滑筋腫（0.8%［3/364］）が最も多く、次いで虫垂炎（0.3%［3/899］）であった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.10.2.3.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.10.2.3.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

TEAE により治験薬投与を中止した被験者の割合は、2.4%（22/899）であった（表 2.7.6.10-1）。治験薬投与を中止した理由として最も多かった TEAE は潰瘍性大腸炎（1.6%［14/899］）であった。

2.7.6.10.2.3.5 バイタルサイン及び臨床検査値

バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.10.2.3.6 免疫原性

本試験には先行試験の被験者を組み入れていることから、本試験内のデータのみで免疫原性に関連した特性を明らかにすることはできない。先行試験を含めた全体的なアプローチが有意義と考えるため、本試験を含む免疫原性の結果は第 2.7.2.4 項で述べることとする。

2.7.6.10.3 結論

本試験は、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た長期継続投与試験である。医薬品製造販売承認申請時点で継続中であり、安全性データの解析を中間解析として実施した。

データカットオフ時点までに新たな安全性上の懸念事項は認められず、中等症から重症の UC 患者に対するミリキズマブ（200 mg Q4W SC）の長期投与の忍容性が認められた。