

オンボ[®]点滴静注 300mgOmvoh[®] Intravenous Infusion

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 30500AMX00118

販売開始 2023年6月

1. 警告

1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活性化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

** 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1、5.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

[1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

[1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	オンボ点滴静注300mg		
性状・剤形	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)		
pH	5.0～6.0		
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1.0～1.3		

**4. 効能又は効果

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈潰瘍性大腸炎〉

5.1 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈クローン病〉

**5.2 過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

**6. 用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回300mgを4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与することができる。

また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回300mgを4週間隔で3回点滴静注することができる。

〈クローン病〉

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.2 本剤の3回目又は6回目投与の4週後に治療効果が得られた場合には、維持療法としてミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤の6回目投与の4週後までに治療効果が得られない場合には、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。

7.3 ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。

〈クローン病〉

- **7.4** 本剤の3回目投与の4週後にミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（皮下投与用製剤による治療の用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤による治療開始から24週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。
- **7.5** ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱し、再度の本剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。再度の本剤の3回投与の4週後に治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による治療中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。皮下投与用製剤による治療中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2** 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]
- 8.3** 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。
- 8.4** 他の生物製剤又はJAK阻害剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.5** 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中にALT上昇又はAST上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。
- 8.6** 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者**
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者**
結核の発現に十分に注意すること。[1.1、2.2、8.2参照]
- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サル

を用いた発生毒性試験において、本剤の胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.1%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	1～5%未満	0.1～1%未満
免疫系障害		注入に伴う過敏反応
** 感染症及び寄生虫症		上気道感染(急性副鼻腔炎、COVID-19、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染)
臨床検査		ALT上昇、AST上昇
神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1** 本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 14.1.2** バイアル内の薬液は無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈すること、異物が認められないことを確認すること。
- **14.1.3** 希釈液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のいずれかを用いること。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。効能ごとに以下の希釈方法に従って調製を行うこと。効能ごとに希釈方法及び液量が異なることに留意する。

(1) 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎患者に投与する場合、本剤1バイアル（15mL、300mg）を用いる。本剤1バイアルから薬液15mLを注射針（18～21ゲージ推奨）を用いて抜き取り、50～250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈すること。

(2) クローン病

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

14.1.4 点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしないこと。

14.1.5 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け2～8℃で保存し、48時間以内に使用すること。48時間のうち5時間までは、25℃を超えない温度で保存することができる。

14.2 薬剤投与時の注意

〈潰瘍性大腸炎〉

14.2.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈クローン病〉

**14.2.2 本剤は、90分以上かけて点滴静注すること。

〈効能共通〉

14.2.3 本剤投与終了後は、本剤と同じ点滴速度で点滴ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にてフラッシュすること。

**15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

〈潰瘍性大腸炎〉

ミリキズマブを12ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3% (88/378例) でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち93.2% (82/88例) は中和抗体であった。日本人患者では、53.2% (25/47例) でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち92.0% (23/25例) は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。

〈クローン病〉

ミリキズマブを12ヵ月間投与されたクローン病患者のうち、12.7% (79/622例) でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち98.7% (78/79例) は中和抗体であった。日本人患者では、9.1% (1/11例) でミリキズマブに対する抗体が産生され、それは中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

〈潰瘍性大腸炎〉

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験 (第II相及び第III相試験) の併合解析の結果 (例数:1442例、総曝露期間:2250.9人年)、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は0.7/100人年 (発現割合:1.1%、16/1442例) であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率 (0.33~1.34/100人年) の範囲内であった^{2)、3)}。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は0.2/100人年 (発現割合:0.3%、4/1442例) であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率 (0.28~0.33/100人年) と同程度であった^{3)、4)}。[1.1、8.6参照]

〈クローン病〉

クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験 (第II相及び第III相試験) の併合解析の結果 (例数:1178例、総曝露期間:2004.2人年)、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は0.2/100人年 (発現割合:0.3%、4/1178例) であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、クローン病患者で報告されている悪性腫瘍の発現率 (0.27~1.49/100人年) の範囲内であった^{5)、6)}。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は0.0/100人年 (発現割合:0.1%、1/1178例) であった。[1.1、8.6参照]

16. 薬物動態

**16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び外国人健康成人 (各3例) に本剤200mg^{註)}を単回静脈内投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は約10日の消失半減期で低下した。AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値 (CV%) は、それぞれ539µg・day/mL (12%) 及び78.8µg/mL (13%) であった。本剤60~2400mg^{註)}を健康成人に静脈内投与したときの曝露量は用量に比例して増加した⁷⁾。

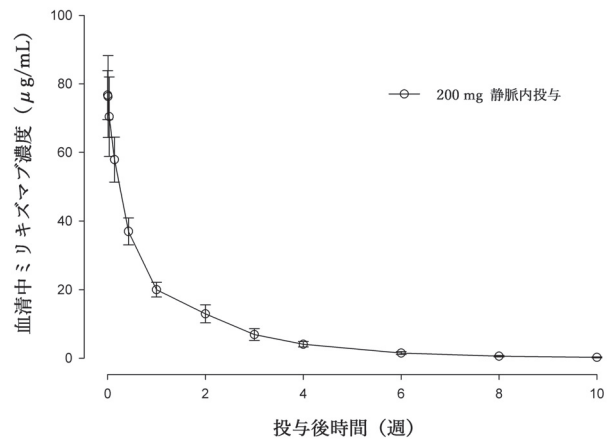


図1) 健康成人に本剤200mg^{註)}を単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移 (平均値±SD、6例:日本人及び外国人各3例)

注) ミリキズマブの承認された用法及び用量は、潰瘍性大腸炎では本剤300mgを4週ごとに静脈内投与後、ミリキズマブ皮下投与用製剤200mgを4週ごとに皮下投与、クローン病では本剤900mgを4週ごとに静脈内投与後、ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与である。

16.1.2 反復投与

〈潰瘍性大腸炎〉

母集団薬物動態解析より、日本人潰瘍性大腸炎患者 (121例) に本剤を用法及び用量に従って静脈内投与したとき、血清中ミリキズマブのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ664µg・day/mL (31%) 及び110µg/mL (14%) と推定された⁸⁾。

〈クローン病〉

母集団薬物動態解析より、日本人クローン病患者 (12例) に本剤を用法及び用量に従って静脈内投与したとき、血清中ミリキズマブのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ1860µg・day/mL (34%) 及び345µg/mL (14%) と推定された⁹⁾。

**16.3 分布

母集団薬物動態解析より、ミリキズマブを投与したときの分布容積の幾何平均値 (CV%) は潰瘍性大腸炎患者で4.83L (21%)、クローン病患者で4.40L (14%) と推定された^{8)、9)}。

16.4 代謝

ミリキズマブは、ヒト化IgG4モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路により低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される。

**16.5 排泄

母集団薬物動態解析より、全身クリアランス及び消失半減期の幾何平均値 (CV%) は潰瘍性大腸炎患者でそれぞれ0.0229L/hr (34%) 及び約9.3日 (40%)、クローン病患者でそれぞれ0.0202L/hr (38%) 及び約9.3日 (26%) と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった^{8)、9)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.1 国際共同第III相試験 (AMAN試験:寛解導入療法)

既存治療薬 [コルチコステロイド系薬剤、免疫調節剤、生物製剤 (抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体) 又はJAK阻害剤のうち少なくとも1剤] に対して、効果不十分、効果減弱又は忍容性不良の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者1281例 (日本人137例を含む) を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを4週ごとに3回点滴静注した。主要評価項目である12週時点で臨床的寛解^{註1)} が得られた被験者の割合は表1) のとおりであった。

注1) 排便回数サブスコア0又は1かつ寛解導入試験のベースラインからの1ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア0、かつ内視鏡所見サブスコア0又は1 (脆弱性を除く)

表1) 12週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

	臨床的寛解 (%) ^{a)}		プラセボとの差 (99.875%信頼区間) p値
	本剤300mg	プラセボ	
全体集団	210/868 (24.2)	39/294 (13.3)	11.1 (3.2,19.1) 0.00006 ^{b)、c)}
日本人集団	33/102 (32.4)	1/35 (2.9)	30.0 (11.5,48.5)

mITT解析対象集団

a) 欠測データはノンレスポンドーとして補充

b) 生物製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、ベースラインでのmodified Mayoスコア (7未満、7以上)、地域 (北米、欧州又はその他) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

c) 有意水準両側0.00125

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表2) のとおりであった。主な副作用は本剤群958例において、頭痛1.4% (13例)、そう痒症0.8% (8例)、上咽頭炎0.6% (6例)、輸注関連過敏反応0.4% (4例) であった。

表2) 有害事象の発現頻度

	本剤300mg (N=958)	プラセボ (N=321)
有害事象	44.5% (426例)	46.1% (148例)
重篤な有害事象	2.8% (27例)	5.3% (17例)
治験薬投与中止に至った有害事象	1.6% (15例)	7.2% (23例)

17.1.2 国際共同第III相試験 (AMBG試験・維持療法)

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の寛解導入試験を終了した患者を対象とした並行群間比較試験を実施した。寛解導入試験で本剤の投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を無作為に割り付け、ミリキズマブ200mg又はプラセボを4週間隔で皮下投与した。mITT解析対象集団544例(日本人72例を含む)において、40週(寛解導入試験での投与期間を含めると52週)時点で臨床的寛解^{注2)}が得られた被験者の割合は表3)のとおりであった¹⁾。

注2) 排便回数サブスコア又は1かつ寛解導入試験のベースラインからの1ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア0、かつ内視鏡所見サブスコア0又は1(脆弱性を除く)

表3) 40週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

	臨床的寛解(% ^{a)})		プラセボとの差 (95%信頼区間) p値
	ミリキズマブ 200mg	プラセボ	
全体集団	182/365 (49.9)	45/179 (25.1)	23.2 (15.2,31.2) <0.001 ^{b),c)}
日本人集団	23/47 (48.9)	7/25 (28.0)	16.2 (-6.8,39.2)

mITT解析対象集団

a) 欠測データはノンレスポンドとして補充

b) 生物製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域(北米、欧州又はその他)、寛解導入試験12週時の臨床的寛解の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

c) 有意水準両側0.05

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表4)のとおりであった。主な副作用はミリキズマブ群389例において、注射部位疼痛4.1%(16例)、注射部位反応2.6%(10例)、注射部位紅斑2.1%(8例)であった。

表4) 有害事象の発現頻度

	ミリキズマブ200mg (N=389)	プラセボ (N=192)
有害事象	64.5% (251例)	68.8% (132例)
重篤な有害事象	3.3% (13例)	7.8% (15例)
治験薬投与中止に至った有害事象	1.5% (6例)	8.3% (16例)

効果減弱時の再導入

維持療法中に効果の減弱が認められた被験者には、非盲検下で本剤300mgを4週ごとに3回点滴静注した。

ミリキズマブ200mg群で効果の減弱が認められ、本剤による再導入を受けた被験者のうち、再導入後に症候的改善^{注3)}及び症候的寛解^{注4)}を達成した被験者の割合は、63.2%(12/19例)及び36.8%(7/19例)であった。副作用は19例中1例に白血球減少症、好中球減少症、2型糖尿病が認められた。

注3) 排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計がベースラインから30%以上低下

注4) 排便回数サブスコアが1以下かつベースラインから1以上低下、直腸出血サブスコアが0

(クローン病)

*17.1.3 国際共同第III相試験 (AMAM試験)

既存治療薬[コルチコステロイド系薬剤、免疫調節剤又は生物製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)のうち少なくとも1剤]に対して、効果不十分、効果減弱又は不耐の中等症から重症の活動性クローン病患者1152例(日本人28例を含む)を対象とした二重盲検、プラセボ及び実薬対照、treat-through試験を実施した。

ミリキズマブ、ウステキヌマブ、又はプラセボを最長52週間投与した。ミリキズマブ群では、本剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与した。ウステキヌマブ群では、ウステキヌマブ6mg/kgを1回点滴静注し、その後90mgを8週ごとに皮下投与^{注5)}した。プラセボ群では、プラセボを点滴静注及び皮下投与し、12週時点で改善例^{注6)}にはプラセボ投与を継続し、非改善例^{注7)}にはミリキズマブを投与した。

PAS(1065例、うち日本人26例を含む)において、主要評価項目である12週時点のCrohn's Disease Activity Index(CDAI)の排便回数及び腹痛スコアの2項目で定義した患者報告アウトカム(PRO)による臨床的改善^{注6)}が認められかつ52週時点の内視鏡的改善^{注8)}が認められた被験者の割合、及び12週時点のPROによる臨床的改善^{注6)}が認められかつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解^{注9)}が認められた被験者の割合は表5)のとおりであった。なお、12週時点の臨床的寛解^{注9)}及び内視鏡的改善^{注8)}を達成した被験者の割合^{注10)}は、ミリキズマブ群で37.7%(218/579例)及び32.5%(188/579例)、プラセボ群で25.1%(50/199例)及び12.6%(25/199例)、ウステキヌマブ群で37.3%(107/287例)及び32.1%(92/287例)であった¹²⁾。

注5) 本邦における承認外用薬・用量である

注6) 排便回数及び/又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない

注7) 排便回数、腹痛スコアのいずれもベースラインから30%以上の減少が認められない、又はいずれかがベースラインから悪化している

注8) Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) 合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

注9) CDAI合計スコアが150未満

注10) 欠測データはノンレスポンドとして補充

表5) 12週時点のPROによる臨床的改善^{a)}かつ52週時点の内視鏡的改善^{b)}が認められた被験者の割合、並びに12週時点のPROによる臨床的改善^{a)}かつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解^{c)}が認められた被験者の割合^{d)}

	ミリキズマブ ^{e),f)}	プラセボ	ウステキヌマブ	
全体集団	12週時点のPROによる臨床的改善 ^{a)} かつ52週時点の内視鏡的改善 ^{b)} (%)	220/579 (38.0)	18/199 (9.0)	107/287 (37.3)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)(%) p値 ^{g)}	28.7 (23.0,34.4) ^{h)} <0.000001		-
	12週時点のPROによる臨床的改善 ^{a)} かつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解 ^{c)} (%)	263/579 (45.4)	39/199 (19.6)	117/287 (40.8)
日本人集団	12週時点のPROによる臨床的改善 ^{a)} かつ52週時点の内視鏡的改善 ^{b)} (%)	4/10 (40.0)	0/4 (0.0)	7/12 (58.3)
	12週時点のPROによる臨床的改善 ^{a)} かつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解 ^{c)} (%)	7/10 (70.0)	1/4 (25.0)	5/12 (41.7)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)(%) p値 ^{g)}	25.8 (18.8,32.7) ⁱ⁾ <0.000001		-

PAS

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

b) SES-CD合計スコアのベースラインからの50%以上の低下

c) CDAI合計スコアが150未満

d) 欠測データはノンレスポンドとして補充

e) 本剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与

f) プラセボ群に割り付けられた12週時点の非改善例で、ミリキズマブ投与に移行した被験者は含まない

g) 生物製剤の治療不良歴の有無、ベースラインのSES-CD合計スコア(12未満、12以上)、指示変数(ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上)を層別因子とした、Mantel-Haenszel推定量による信頼区間及びCochran-Mantel-Haenszel検定によるp値、有意水準両側0.005、グラフィカルアプローチによる多重性調整

h) 99.5%信頼区間は(20.6,36.8)

i) 99.5%信頼区間は(15.9,35.6)

各投与群における12週までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表6)のとおりであった。主な副作用は本剤群630例において、リンパ球数減少1.3%(8例)、頭痛1.1%(7例)、体重増加1.0%(6例)、白血球減少症1.0%(6例)、疲労1.0%(6例)であった。

表6) 12週までの有害事象の発現頻度

	本剤900mg (N=630)	プラセボ (N=211)
有害事象	51.7% (326例)	56.4% (119例)
重篤な有害事象	5.9% (37例)	9.0% (19例)
治験薬投与中止に至った ^{a)} 有害事象	2.4% (15例)	4.7% (10例)

a) 12週までの治験薬の投与中止

各投与群における52週までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表7)のとおりであった。主な副作用はミリキズマブ群630例において、注射部位反応3.8%(24例)、注射部位疼痛3.0%(19例)、注射部位紅斑1.9%(12例)、リンパ球数減少1.9%(12例)、体重増加1.9%(12例)であった。

表7) 52週までの有害事象の発現頻度

	ミリキズマブ ^{a)} (N=630)	プラセボ (N=211)
有害事象	78.6% (495例)	73.0% (154例)
重篤な有害事象	10.3% (65例)	17.1% (36例)
治験薬投与中止に至った有害事象	5.1% (32例)	9.5% (20例)

a) 本剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与


****17.1.4 国際共同第III相長期継続投与試験 (AMAX試験)**

ミリキズマブの国際共同第II相試験 (AMAC試験) 第3期に移行又はAMAM試験を完了した中等症から重症の活動性クローン病患者996例 (日本人37例を含む) を対象とした非盲検長期継続投与試験を実施した。

AMAM試験の被験者のうち、AMAM試験52週時点で内視鏡的改善が認められなかった被験者には、再導入として本剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与した。その他の被験者には、ミリキズマブ皮下投与用製剤300mgを4週ごとに皮下投与した。

AMAM試験のミリキズマブ初回投与後2~24週のいずれかの時点でPROによる臨床的改善が認められたものの、52週時点では臨床的改善が消失した被験者21例及びAMAM試験のミリキズマブ初回投与後12週時点でPROによる臨床的改善が認められたものの、52週時点では臨床的改善が消失した被験者10例のうち、それぞれ9例 (42.9%) 及び4例 (40.0%) において、AMAX試験の12週の再導入投与終了時点でPROによる臨床的改善が認められた。

再導入期間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象^{注11)} の発現頻度はそれぞれ156/418例 (37.3%)、10/418例 (2.4%) 及び9/418例 (2.2%) であった。データカットオフ^{注12)} までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ685/996例 (68.8%)、97/996例 (9.7%) 及び34/996例 (3.4%) であった。

注11) 12週までの治験薬の投与中止

注12) データカットオフ時点までの投与期間の中央値は、69.79週であった。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序

ミリキズマブは、抗インターロイキン (IL) -23ヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIL-23のp19サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23受容体との相互作用を阻害する。他のIL-12ファミリーメンバー (IL-12、IL-27及びIL-35) との交叉反応性は認められていない¹³⁾。

18.2 薬理作用

マウス脾臓細胞において、ミリキズマブはヒトIL-23及びヒトIL-2刺激によるIL-17産生を抑制した。また、ヒト末梢血単核細胞において、ミリキズマブは抗ヒトCD3抗体、抗ヒトCD28抗体及びヒトIL-23刺激によるIL-17産生を抑制した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ミリキズマブ (遺伝子組換え) [Mirikizumab (Genetical Recombination)] [JAN]

本 質: ミリキズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 α (p19) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなる。H鎖の223、229及び230番目のアミノ酸残基は、それぞれPro、Ala及びAlaに置換されており、C末端のLysは除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 4鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
- 20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
- 20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

15mL×1バイアル

23. 主要文献

- *1) 社内資料: ミリキズマブの毒性試験(2023年3月27日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 2) Biancone L, et al.: J. Crohns. Colitis. 2016; 10(8): 913-924
- 3) Taborrelli M, et al.: PLoS One. 2020; 15(6): e0235142
- 4) van den Heuvel TR, et al.: Int. J. Cancer. 2016; 139(6): 1270-1280
- **5) Wu S, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2023; 29(3): 384-395
- **6) So J, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2017; 23(11): 2061-2068
- *7) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象としたミリキズマブの第I相試験(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
- *8) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAN試験、AMBG試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.3)
- **9) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAM試験)
- *10) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相試験(AMAN試験: 寛解導入療法)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.8)
- *11) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相試験(AMBG試験: 維持療法)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.9)
- **12) 社内資料: クローン病患者を対象とした国際共同第III相試験(AMAM試験)
- *13) 社内資料: ミリキズマブの薬理試験(2023年3月27日承認、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
 東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
 TEL 03-5229-3906 0120-189-522
 FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号