

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

## 電子添文改訂のお知らせ

2025年3月

製造販売元 日本イーライリリー株式会社

販売 持田製薬株式会社

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤

ミリキズマブ(遺伝子組換え)注射液

# オンボ<sup>®</sup>点滴静注 300mg

Omvo<sup>®</sup> Intravenous Infusion

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

この度、弊社製品「オンボ<sup>®</sup>点滴静注(ミリキズマブ(遺伝子組換え))」の電子添文を改訂致しましたのでお知らせ致します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### ◆主な改訂内容

- ・「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)」の効能又は効果の追加
- ・Company Core Data Sheet(CCDS、企業中核データシート)の変更に基づく改訂

項目	内容	
1. 警告 4. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意 6. 用法及び用量 7. 用法及び用量に関連する注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.2 薬剤投与時の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 16.1 血中濃度 16.3 分布 16.5 排泄 17.1 有効性及び安全性に関する試験 23. 主要文献	[追記] [変更]	改訂 1: 「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)」の効能又は効果の追加に伴い、各項の記載を更新しました。
11.2 その他の副作用	[変更]	改訂 2: 最新のCCDSに従い、「上気道感染」に含める事象に「COVID-19」を追加しました。

## ◆電子添文改訂の解説

### ●改訂 1

1. 警告 4. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意 6. 用法及び用量 7. 用法及び用量に関連する注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.2 薬剤投与時の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 16.1 血中濃度 16.3 分布 16.5 排泄 17.1 有効性及び安全性に関する試験 23. 主要文献
--

#### <改訂理由>

「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)」の効能又は効果の追加に伴い、各項の記載を更新しました。

### ●改訂 2

11.2 その他の副作用
--------------

#### <改訂理由>

最新の CCDS※に従い、「上気道感染」に含める事象に「COVID-19」を追加しました。

※CCDS(Company Core Data Sheet)とは:

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われます。

[ \_\_\_\_\_ : 改訂箇所]

改訂前	改訂後
1.警告 (略) 1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。[5.参照]	1.警告 (略) 1.3 本剤の治療を開始する前に、 <u>適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。</u> [5.1、5.2 参照]
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)	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) ○ <u>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)</u>
5.効能又は効果に関連する注意  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]	5.効能又は効果に関連する注意 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> 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]

改訂前	改訂後
	<p><u>〈クローン病〉</u>  <u>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]</u></p>
<p><b>6.用法及び用量</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p><b>6.用法及び用量</b></p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u>  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。</p> <p>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。</p> <p><u>〈クローン病〉</u>  通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、<u>1回 900mg を4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。</u></p> <p>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、<u>1回 900mg を4週間隔で3回点滴静注することができる。</u></p>
<p><b>7.用法及び用量に関連する注意</b></p> <p><b>7.3</b> 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。</p> <p><b>7.1</b> 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）。</p> <p>（略）</p> <p><b>7.2</b> 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。</p> <p>（略）</p>	<p><b>7.用法及び用量に関連する注意</b></p> <p><u>〈効能共通〉</u>  <b>7.1</b> 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。</p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u>  <b>7.2</b> 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）。</p> <p>（略）</p> <p><b>7.3</b> 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。</p> <p>（略）</p> <p><u>〈クローン病〉</u>  <b>7.4</b> 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</p>

改訂前	改訂後																		
	<p>を検討すること。</p> <p><b>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。</b></p>																		
<p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="135 835 764 1256"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>1～5%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>注入に伴う過敏反応</td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>上気道感染(急性副鼻腔炎、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)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略)</p>	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、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)	<p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="794 835 1433 1288"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>1～5%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>注入に伴う過敏反応</td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>上気道感染(急性副鼻腔炎、<b>COVID-19</b>、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)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略)</p>	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、 <b>COVID-19</b> 、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)
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、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)																	
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、 <b>COVID-19</b> 、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)																	
<p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p><b>14.1.3</b> 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。本剤のバイアル内の全量（15mL、300mg）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。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。</p>	<p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p><b>14.1.3</b> 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。<u>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。</u></p> <p><b>(1) 潰瘍性大腸炎</b> 潰瘍性大腸炎患者に投与する場合、本剤 <u>1</u> バイアル（15mL、300mg）を用いる。本剤 <u>1</u> バイアルから薬液 <u>15mL</u> 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。</p> <p><b>(2) クロウン病</b> クローン病患者に投与する場合、本剤 <u>3</u> バイアル（合計 <u>45mL</u>、<u>900mg</u>）を用いる。<u>100～250mL</u> 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 <u>45mL</u> を抜き取る。次に、本剤 <u>3</u> バイアルから薬液 <u>15mL</u> ずつ、合計 <u>45mL</u>（<u>900mg</u>）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。</p>																		

改訂前	改訂後
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>14.2.2 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。</p>	<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>14.2.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>14.2.2 本剤は、90分以上かけて点滴静注すること。</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>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。</p>
<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1</p> <p>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。 (略)</p> <p>15.1.2</p> <p>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。 (略)</p>	<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 <u>免疫原性</u></p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>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。 (略)</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>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。 <u>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。</u></p> <p>15.1.2 <u>悪性腫瘍発現頻度</u></p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>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。 (略)</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>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<sup>5)</sup>。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]</p>
<p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与 (略)</p>	<p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与 (略)</p>

改訂前	改訂後																						
<p>注) ミリキズマブの承認された用法及び用量は本剤 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 週ごとに皮下投与である。</p> <p>16.1.2 反復投与</p> <p>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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> 及び <math>C_{max,ss}</math> の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ <math>664\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}</math> (31%) 及び <math>110\mu\text{g/mL}</math> (14%) と推定された<sup>6)</sup>。</p>	<p>注) ミリキズマブの承認された用法及び用量は、<u>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。</u></p> <p>16.1.2 反復投与</p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> 及び <math>C_{max,ss}</math> の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ <math>664\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}</math> (31%) 及び <math>110\mu\text{g/mL}</math> (14%) と推定された<sup>8)</sup>。</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> 及び <math>C_{max,ss}</math> の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ <math>1860\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}</math> (34%) 及び <math>345\mu\text{g/mL}</math> (14%) と推定された<sup>9)</sup>。</p>																						
<p>16.3 分布</p> <p>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は 4.83L と推定された<sup>6)</sup>。</p>	<p>16.3 分布</p> <p>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 <u>4.83L (21%)</u>、クローン病患者で <u>4.40L (14%)</u> と推定された<sup>8)・9)</sup>。</p>																						
<p>16.5 排泄</p> <p>母集団薬物動態解析より、全身クリアランスは <math>0.0229\text{L/hr}</math> であり、消失半減期は約 9.3 日と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった<sup>6)</sup>。</p>	<p>16.5 排泄</p> <p>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 <u><math>0.0229\text{L/hr}</math> (34%) 及び約 9.3 日 (40%)</u>、クローン病患者でそれぞれ <u><math>0.0202\text{L/hr}</math> (38%) 及び約 9.3 日 (26%)</u> 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<sup>8)・9)</sup>。</p>																						
<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験:寛解導入療法)</p> <p>(略)</p> <p>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<sup>注1)</sup>が得られた被験者の割合は表 1) のとおりであった<sup>7)</sup>。</p> <p>(略)</p> <p>表 1) 12 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)<sup>注2)</sup></th> <th rowspan="2">プラセボとの差 (99.875% 信頼区間) p 値</th> </tr> <tr> <th></th> <th>本剤 300mg</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>210/868</td> <td>39/294</td> <td>11.1</td> </tr> </tbody> </table>		臨床的寛解(%) <sup>注2)</sup>		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	39/294	11.1	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験:寛解導入療法)</p> <p>(略)</p> <p>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<sup>注1)</sup>が得られた被験者の割合は表 1) のとおりであった<sup>10)</sup>。</p> <p>(略)</p> <p>表 1) 12 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)<sup>a)</sup></th> <th rowspan="2">プラセボとの差 (99.875% 信頼区間) p 値</th> </tr> <tr> <th></th> <th>本剤 300mg</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>210/868</td> <td>39/294</td> <td>11.1</td> </tr> </tbody> </table>		臨床的寛解(%) <sup>a)</sup>		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	39/294	11.1
	臨床的寛解(%) <sup>注2)</sup>		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	39/294	11.1																				
	臨床的寛解(%) <sup>a)</sup>		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	39/294	11.1																				

<b>改訂前</b>			
	(24.2)	(13.3)	(3.2,19.1) 0.00006 <sup>注3)、注4)</sup>
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 注2) 欠測データはノンレスポonderとして補完 注3) 生物学的製剤不応の有無、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 注4) 有意水準両側 0.00125 (略)			
<b>17.1.2 国際共同第 III 相試験 (AMBG 試験:維持療法)</b>			
(略)			
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 <sup>注5)</sup> が得られた被験者の割合は表 3) のとおりであった <sup>8)</sup> 。			
注5) 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 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(%) <sup>注6)</sup>		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 <sup>注7)、注8)</sup>
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 注6) 欠測データはノンレスポonderとして補完 注7) 生物学的製剤不応の有無、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 注8) 有意水準両側 0.05 (略)			
<b>効果減弱時の再導入</b> 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、			

<b>改訂後</b>			
	(24.2)	(13.3)	(3.2,19.1) 0.00006 <sup>b)、c)</sup>
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onderとして補完 b) 生物学的製剤不応の有無、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 (略)			
<b>17.1.2 国際共同第 III 相試験 (AMBG 試験:維持療法)</b>			
(略)			
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 <sup>注2)</sup> が得られた被験者の割合は表 3) のとおりであった <sup>11)</sup> 。			
注2) 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 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(%) <sup>a)</sup>		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 <sup>b)、c)</sup>
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onderとして補完 b) 生物学的製剤不応の有無、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 (略)			
<b>効果減弱時の再導入</b> 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、			

改訂前	改訂後
<p>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<sup>注 9)</sup> 及び症候的寛解<sup>注 10)</sup> 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。</p> <p>注 9) 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</p> <p>注 10) 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</p>	<p>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<sup>注 3)</sup> 及び症候的寛解<sup>注 4)</sup> 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。</p> <p>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</p> <p>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</p>
	<p>〈クローン病〉</p> <p><b>17.1.3 国際共同第 III 相試験 (AMAM 試験)</b></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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<sup>注 5)</sup> 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<sup>注 6)</sup> にはプラセボ投与を継続し、非改善例<sup>注 7)</sup> にはミリキズマブを投与した。</u></p> <p><u>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<sup>注 6)</sup> が認められかつ 52 週時点の内視鏡的改善<sup>注 8)</sup> 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<sup>注 6)</sup> が認められかつ 52 週時点の CDAI による臨床的寛解<sup>注 9)</sup> 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<sup>注 9)</sup> 及び内視鏡的改善<sup>注 8)</sup> を達成した被験者の割合<sup>注 10)</sup> 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<sup>12)</sup>。</u></p> <p><u>注 5) 本邦における承認外用法・用量である</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>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</u></p>

改訂前	改訂後			
	<p>かがベースラインから悪化している</p> <p><u>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</u></p> <p><u>注 9) CDAI 合計スコアが 150 未満</u></p> <p><u>注 10) 欠測データはノンレスポnderとして補完</u></p>			
	<p><u>表 5) 12 週時点の PRO による臨床的改善<sup>a)</sup> かつ 52 週時点の内視鏡的改善<sup>b)</sup> 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<sup>a)</sup> かつ 52 週時点の CDAI による臨床的寛解<sup>c)</sup> が認められた被験者の割合<sup>d)</sup></u></p>			
		ミ リ キ ズ マ ブ <sup>e), f)</sup>	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 <sup>a)</sup> かつ 52 週時点の内視鏡的改善 <sup>b)</sup> (%)	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 <sup>g)</sup>	28.7 (23.0,34.4) <sup>h)</sup> <0.000001		—
	12 週時点の PRO による臨床的改善 <sup>a)</sup> かつ 52 週時点の CDAI による臨床的寛解 <sup>c)</sup> (%)	263/579 (45.4)	39/199 (19.6)	117/287 (40.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)(%) p 値 <sup>g)</sup>	25.8 (18.8,32.7) <sup>h)</sup> <0.000001		—
日本人集団	12 週時点の PRO による臨床的改善 <sup>a)</sup> かつ 52 週時点の内視鏡的改善 <sup>b)</sup> (%)	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 <sup>a)</sup> かつ 52 週時点の CDAI による臨床的寛解 <sup>c)</sup> (%)	7/10 (70.0)	1/4 (25.0)	5/12 (41.7)
	<p><u>PAS</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>b) SES-CD 合計スコアのベースラインからの 50%以上の低下</u></p> <p><u>c) CDAI 合計スコアが 150 未満</u></p> <p><u>d) 欠測データはノンレスポnderとして補完</u></p> <p><u>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</u></p>			

## 改訂前

## 改訂後

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)	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)

改訂前	改訂後
	<p>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</p> <p><u>17.1.4 国際共同第 III 相長期継続投与試験 (AMAX 試験)</u></p> <p><u>ミリキズマブの国際共同第 II 相試験 (AMAG 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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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<sup>注 11)</sup> 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<sup>注 12)</sup> 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。</u></p> <p><u>注 11) 12 週までの治験薬の投与中止</u></p> <p><u>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。</u></p>
<p>23.主要文献 (略)</p> <p>5) 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)</p> <p>6) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析(2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.3)</p>	<p>23.主要文献 (略)</p> <p>5) Wu S, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2023; 29(3): 384-395</p> <p>6) So J, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2017; 23(11): 2061-2068</p> <p>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)</p> <p>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)</p>

改訂前	改訂後
<p>7) 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)</p> <p>8) 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)</p> <p>9) 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)</p>	<p>9) 社内資料: <u>ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAM 試験)</u></p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>12) 社内資料: <u>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)</u></p> <p>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)</p>

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

最新の電子添文は弊社ホームページ(<https://www.mochida.co.jp/>)にも掲載しております。

また、以下の GS1 バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」よりご確認いただけます。



製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

販売

持田製薬株式会社

〒160-8515 東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番

®: 登録商標

OMV-N010(R0)

2025 年 3 月作成