

－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[®]皮下注 100mg オートインジェクターオンボ[®]皮下注 200mg オートインジェクターオンボ[®]皮下注 100mg シリンジオンボ[®]皮下注 200mg シリンジ

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

Omvo[®] Subcutaneous Injection AutoinjectorsOmvo[®] Subcutaneous Injection Syringes

この度、弊社製品「オンボ[®]皮下注(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及びオンボ[®]皮下注 200mg 製剤の追加
- ・オンボ[®]皮下注 100mg 製剤の処方の変更
- ・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 3.1 組成 3.2 製剤の性状 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 11.1 重大な副作用 14.1 薬剤投与前の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 16.1 血中濃度 16.2 吸収 16.3 分布 16.5 排泄 17.1 有効性及び安全性に関する試験 22. 包装 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及びオンボ [®] 皮下注 200mg 製剤の追加に伴い、各項の記載を更新しました。
3.1 組成 3.2 製剤の性状	[変更]	改訂 2: オンボ [®] 皮下注 100mg 製剤の処方の変更に伴い、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 3: 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 3.1 組成 3.2 製剤の性状 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 11.1 重大な副作用 14.1 薬剤投与前の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 16.1 血中濃度 16.2 吸収 16.3 分布 16.5 排泄 17.1 有効性及び安全性に関する試験 22. 包装 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及びオンボー皮下注 200mg 製剤の追加に伴い、各項の記載を更新しました。

●改訂 2

3.1 組成 3.2 製剤の性状

<改訂理由>

皮下注射治療に伴う疼痛には、注射液中の有効成分、pH、緩衝液組成、等張化剤等の要因が寄与する可能性が考えられています¹⁾。これらの要因のうち、クエン酸緩衝液が注射部位疼痛の主要因である可能性があることから²⁾、注射部位疼痛を軽減し製剤への忍容性を改善するために、クエン酸無添加製剤を開発し、オンボー皮下注 100mg 製剤に対して承認事項一部変更申請を行い、承認を得ました。

1) Laursen T, et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(2):218-221

2) Nash P, et al.: Rheumatol Ther. 2016;3(2):257-270

●改訂 3

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</u>を十分に勘案すること。[5.1、5.2 参照]			
3.1 組成			3.1 組成			
販売名	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	販売名	オンボー皮下注 100mg	オンボー皮下注 200mg	
有効成分	1 シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え) 100mg		オート インジ ェクタ ニ	シリ ン ジ	オート インジ ェクタ ニ	シリ ン ジ
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	2.35mg	1 シリンジ中ミリキズマブ(遺伝子組換え)			
	無水クエン酸	0.385mg	100mg		200mg	
	塩化ナトリウム	8.77mg	L-ヒス チジン	0.13mg	0.25mg	
(略)	ポリソルベート 80	0.30mg	L-ヒス チジン 塩酸塩 水和物	0.88mg	1.75mg	
			塩化ナ トリウ ム	2.92mg	5.84mg	
			D-マン ニト ール	33.0mg	66.0mg	
			ポリソ ルベ ート 80	0.30mg	0.60mg	
			(略)			
3.2 製剤の性状			3.2 製剤の性状			
販売名	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	販売名	オンボー皮下注 100mg	オンボー皮下注 200mg	
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)		オート インジ ェクタ ニ	シリ ン ジ	オート インジ ェクタ ニ	シリ ン ジ
pH	5.0～6.0		性状・剤形			
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約 1.0～1.3		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～ <u>5.8</u>	
			浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)			
			約 1.0～1. <u>5</u>			
4.効能又は効果 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療 で効果不十分な場合に限る)			4.効能又は効果 <u>オンボー皮下注 100mg オートインジェクター</u> <u>オンボー皮下注 100mg シリンジ</u> ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存			

改訂前	改訂後
	<p>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> オンボー皮下注 200mg オートインジェクター オンボー皮下注 200mg シリンジ <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></p>
<p>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]</p>	<p>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] <u>〈クローン病〉</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]</p>
<p>6. 用法及び用量 ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを4週間隔で皮下投与する。</p>	<p>6. 用法及び用量 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 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを4週間隔で皮下投与する。 <u>〈クローン病〉</u> <u>ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了4週間後から、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週間隔で皮下投与する。</u> オンボー皮下注 200mg オートインジェクター オンボー皮下注 200mg シリンジ <u>〈クローン病〉</u> <u>ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了4週間後から、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週間隔で皮下投与する。</u></p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.3 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。 7.1 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤3回投与により</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 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。 7.2 100mg 製剤と 200mg 製剤の生物学的同等性は示されていない。200mg 製剤はクローン病のみに使用すること。 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> 7.3 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤3回投与により</p>

改訂前	改訂後																		
<p>治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。</p> <p>（略）</p> <p>7.2 ミリキズマブ（遺伝子組換え）200mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。</p>	<p>治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。</p> <p>（略）</p> <p>7.4 ミリキズマブ（遺伝子組換え）200mg を投与するために、本剤 <u>100mg 製剤 2 本</u> を皮下に投与すること。</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>7.5 ミリキズマブ（遺伝子組換え）治療開始から 24 週間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。</p> <p>7.6 本剤の皮下投与による治療中に効果が減弱し、再度のミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の 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 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。また、本剤の皮下投与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。本剤の皮下投与による治療中の 2 回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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。</p> <p>7.7 ミリキズマブ（遺伝子組換え）300mg を投与するために、1 回につき本剤 <u>100mg 製剤 1 本と本剤 200mg 製剤 1 本の合計 2 本</u> を任意の順で皮下に投与すること。</p>																		
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）</p> <p>（略）</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重篤な感染症（<u>0.2%</u>）</p> <p>（略）</p>																		
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="135 1469 762 1890"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>1～10%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>注射部位反応</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</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> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>（略）</p>	副作用分類	1～10%未満	0.1～1%未満	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応		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>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="801 1469 1428 1921"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>1～10%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>注射部位反応</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td>上気道感染(急性副鼻腔炎、<u>COVID-19</u>、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> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>（略）</p>	副作用分類	1～10%未満	0.1～1%未満	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応		感染症及び寄生虫症	上気道感染(急性副鼻腔炎、 <u>COVID-19</u> 、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	1～10%未満	0.1～1%未満																	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応																		
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	1～10%未満	0.1～1%未満																	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応																		
感染症及び寄生虫症	上気道感染(急性副鼻腔炎、 <u>COVID-19</u> 、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>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p>14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目</p>	<p>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>14.1.1 投与前に異物や変色が認められないことを目</p>																		

改訂前	改訂後
<p>視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>14.1.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくこと。</p>	<p>視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。</p> <p><u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> 14.1.2 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。</p> <p><u>〈クローン病〉</u> 14.1.3 投与 45 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。</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 ヶ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) 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]</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> <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> ミリキズマブを 12 ヶ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) <u>〈クローン病〉</u> <u>ミリキズマブを 12 ヶ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> <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> <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> 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) 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]</p> <p><u>〈クローン病〉</u> <u>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]</u></p>

改訂前	改訂後
<p>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 を単回皮下投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は投与 3 日後に最高濃度に達した後、約 11 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 210µg・day/mL (29%) 及び 11.8µg/mL (39%) であった⁵⁾。本剤の薬物動態は線形であり、本剤 120～250mg^{注)}を潰瘍性大腸炎患者又は健康成人に皮下投与したときの曝露量は用量に比例して増加した⁶⁾。 (略) 注) ミリキズマブの承認された用法及び用量は点滴静注製剤 300mg を 4 週ごとに静脈内投与後、本剤 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、日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（121 例及び 1008 例）に、本剤を用法及び用量に従って投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は皮下投与開始後 8 週目までに定常状態に達した。本剤を 4 週ごとに皮下投与したとき、顕著な蓄積は認められなかった。日本人潰瘍性大腸炎患者（121 例）におけるミリキズマブの AUC_{τ,ss} 及び C_{max,ss} の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 205µg・day/mL (43%) 及び 12.4µg/mL (36%) と推定された⁶⁾。</p>	<p>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 を単回皮下投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は投与 3 日後に最高濃度に達した後、約 11 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 210µg・day/mL (29%) 及び 11.8µg/mL (39%) であった⁷⁾。本剤の薬物動態は線形であり、本剤 120～300mg^{注)}を潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者又は健康成人に皮下投与したときの曝露量は用量に比例して増加した^{8)・10)}。 (略) 注) ミリキズマブの承認された用法及び用量は、<u>潰瘍性大腸炎では点滴静注製剤 300mg を 4 週ごとに静脈内投与後、本剤 200mg を 4 週ごとに皮下投与、クローン病では点滴静注製剤 900mg を 4 週ごとに静脈内投与後、本剤 300mg を 4 週ごとに皮下投与</u>である。</p> <p>16.1.2 反復投与 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u> 母集団薬物動態解析より、日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（121 例及び 1008 例）に、本剤を用法及び用量に従って投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は皮下投与開始後 8 週目までに定常状態に達した。本剤を 4 週ごとに皮下投与したとき、顕著な蓄積は認められなかった。日本人潰瘍性大腸炎患者（121 例）におけるミリキズマブの AUC_{τ,ss} 及び C_{max,ss} の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 205µg・day/mL (43%) 及び 12.4µg/mL (36%) と推定された⁸⁾。 <u>〈クローン病〉</u> <u>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 224µg・day/mL (42%) 及び 14.0µg/mL (34%) と推定された¹⁰⁾。</u></p>
<p>16.2 吸収 ミリキズマブは皮下投与後 2～3 日で最高濃度に達した。母集団薬物動態解析より、絶対的バイオアベイラビリティは約 44% と推定された。皮下投与部位の違いによる本剤の吸収への顕著な影響は認められなかった⁶⁾。</p>	<p>16.2 吸収 <u>母集団薬物動態解析より、ミリキズマブは皮下投与後 3～7 日で最高濃度に達し、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値 (CV%) は潰瘍性大腸炎患者で約 44% (34%)、クローン病患者で約 36% (31%) と推定された。皮下投与部位の違いによる本剤の吸収への顕著な影響は認められなかった^{8)・10)}。</u></p>
<p>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は 4.83L と推定された⁶⁾。</p>	<p>16.3 分布 <u>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)・10)}。</u></p>

改訂前	改訂後																												
<p>16.5 排泄 母集団薬物動態解析より、全身クリアランスは0.0229L/hr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⁶⁾。</p>	<p>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)・10)}。</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 (AMBG 試験:維持療法) (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^{注1)} が得られた被験者の割合は表 1) のとおりであった⁷⁾。 (略) 表 1) 40 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 rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)^{注2)}</th> <th rowspan="2">プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値</th> </tr> <tr> <th>本剤 200mg</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>182/365 (49.9)</td> <td>45/179 (25.1)</td> <td>23.2 (15.2,31.2) <0.001^{注3)、注4)}</td> </tr> <tr> <td>日本人集団</td> <td>23/47 (48.9)</td> <td>7/25 (28.0)</td> <td>16.2 (-6.8,39.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>mITT 解析対象集団 注 2) 欠測データはノンレスポンドーとして補完 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、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 4) 有意水準両側 0.05 (略)</p>		臨床的寛解(%) ^{注2)}		プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値	本剤 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 ^{注3)、注4)}	日本人集団	23/47 (48.9)	7/25 (28.0)	16.2 (-6.8,39.2)	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相試験 (AMBG 試験:維持療法) (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^{注1)} が得られた被験者の割合は表 1) のとおりであった¹¹⁾。 (略) 表 1) 40 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 rowspan="2"></th> <th colspan="2">臨床的寛解(%)^{a)}</th> <th rowspan="2">プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値</th> </tr> <tr> <th>本剤 200mg</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>182/365 (49.9)</td> <td>45/179 (25.1)</td> <td>23.2 (15.2,31.2) <0.001^{b)、c)}</td> </tr> <tr> <td>日本人集団</td> <td>23/47 (48.9)</td> <td>7/25 (28.0)</td> <td>16.2 (-6.8,39.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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完 b) <u>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</u> c) 有意水準両側 0.05 (略)</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p>17.1.2 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、ミリキズマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤 900mg を 4 週ごとに 3 回点滴静注し、その後本剤 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</p>		臨床的寛解(%) ^{a)}		プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値	本剤 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)
		臨床的寛解(%) ^{注2)}			プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値																								
	本剤 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 ^{注3)、注4)}																										
日本人集団	23/47 (48.9)	7/25 (28.0)	16.2 (-6.8,39.2)																										
	臨床的寛解(%) ^{a)}		プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値																										
	本剤 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)																										

改訂前

改訂後

を8週ごとに皮下投与^{注2)}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3)}にはプラセボ投与を継続し、非改善例^{注4)}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3)}が認められかつ52週時点の内視鏡的改善^{注5)}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3)}が認められかつ52週時点の CDAI による臨床的寛解^{注6)}が認められた被験者の割合は表3)のとおりであった¹²⁾。

注2) 本邦における承認外用法・用量である

注3) 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4) 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5) 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6) CDAI 合計スコアが150未満

表3) 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 ^{a, d)}	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)} (%)	220/57 9 (38.0)	18/199 (9.0)	107/287 7 (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)} (%)	263/57 9 (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 ^{g)}	25.8 (18.8,32.7) ⁱ⁾ <0.000001		—

改訂前	改訂後															
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)												
<p>PAS</p> <p>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</p> <p>b) SES-CD 合計スコアのベースラインからの 50%以上の低下</p> <p>c) CDAI 合計スコアが 150 未満</p> <p>d) 欠測データはノンレスポnderとして補充</p> <p>e) ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 900mg を 4 週ごとに 3 回点滴静注し、その後本剤 300mg を 4 週ごとに皮下投与</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>h) 99.5%信頼区間は (20.6,36.8)</p> <p>i) 99.5%信頼区間は (15.9,35.6)</p> <p>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 4) 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。</p> <p>表 4) 52 週までの有害事象の発現頻度</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ミリキズマブ^{a)} (N=630)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ (N=211)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象</td> <td style="text-align: center;">78.6% (495 例)</td> <td style="text-align: center;">73.0% (154 例)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">10.3% (65 例)</td> <td style="text-align: center;">17.1% (36 例)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至った有害事象</td> <td style="text-align: center;">5.1% (32 例)</td> <td style="text-align: center;">9.5% (20 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤</p>						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)
	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><u>900mg を 4 週ごとに 3 回点滴静注し、その後本剤 300mg を 4 週ごとに皮下投与</u></p>
<p>22.包装 〈オンボー皮下注 100mg オートインジェクター〉 1mL×2 オートインジェクター 〈オンボー皮下注 100mg シリンジ〉 1mL×2 シリンジ</p>	<p>22.包装 〈オンボー皮下注 100mg オートインジェクター <u>潰瘍性大腸炎用</u>〉 1mL×2 オートインジェクター 〈オンボー皮下注 100mg シリンジ <u>潰瘍性大腸炎用</u>〉 1mL×2 シリンジ 〈オンボー皮下注 100mg 及び 200mg オートインジェクター <u>クローン病用</u>〉 1mL×1 オートインジェクター及び 2mL×1 オートインジェクター 〈オンボー皮下注 100mg 及び 200mg シリンジ <u>クローン病用</u>〉 1mL×1 シリンジ及び 2mL×1 シリンジ</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>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(AMBG 試験: 維持療法)(2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.9)</p> <p>8) 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>23.主要文献 (略)</p> <p><u>5) Wu S, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2023; 29(3): 384-395</u></p> <p><u>6) So J, et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2017; 23(11): 2061-2068</u></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> <p>9) 社内資料: ミリキズマブの臨床薬理に関する概括評価</p> <p>10) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析(AMAM 試験)</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: 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)</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®」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-N012(R0)

2025 年 3 月作成