

2023 年度 薬物治療塾 D コース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2023 年 11 月 26 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:オンボール®点滴静注 300mg、オンボール®皮下注 100mg(ミリキズマブ)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2023年6月作成(第1版))、審査報告書 令和5年2月16日(審査報告(1)令和4年12月22日、審査報告(2)令和5年2月15日)、申請資料概要

論文名:Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis N Engl J Med 2023;388:2444-55.

検討理由:

- ・ 既存の治療薬との違いについて知りたい。
- ・ 審査対象の臨床論文より、どのような患者に適しているのか確認したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ミリキズマブ

製品名(医薬品名):オンボール®点滴静注 300mg、オンボール®皮下注 100mg

参照資料: ①IF (2023年6月作成(第1版)) ②審査報告書 令和5年2月16日(審査報告(1)令和4年12月22日、審査報告(2)令和5年2月15日)③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.4 (s.c)	②p.15 6.2 臨床薬理試験 6.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 40%であった。 表 12 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ(薬物動態解析対象集団)から算出: 皮下投与 AUC/静脈投与 AUC × 100 = 217/542 × 100 ≒ 40.0% (日本人集団の値を使用) 投与部位に関して: ③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p.14 2.7.1.3.2 投与部位の違いについての評価 ~ミリキズマブを腹部、大腿部、及び上腕部のいずれに投与しても、投与部位に関係なく曝露量は同程度であることが示された。
Ae (%)	-	①p.60 7. 排泄 (参考) ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられることから、排泄に関する試験は実施しなかった。 →推定 Ae0%
CLtot(mL/min)	0.26	①p.55 VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与試験[海外第 I 相試験(AMAD 試験)](日本人/外国人) ミリキズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ CL(L/day) 0.371⇒0.258 mL/min

Vz(L)	5.34	①p.55 VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与試験[海外第 I 相試験(AMAD 試験)](日本人/外国人) ミリキズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ Vz (L) 5.34
fuP	-	①p.60 5. 分布 (6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし (参考) ミリキズマブの分子量はアルブミンより大きいため、血清タンパク質とは結合しないと予想されることから、タンパク結合に関する試験は実施していない。 →fuB≒1.0
B/P	-	該当資料なし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	モノクローナル抗体のため、内因性のIgGと同じ細網内皮系への取り込みにより消失すると考えられる。 推定 Ae=0%	<30	腎外消失型
Vz'	5.34/0.5=10.68L(最大値)	<20	細胞外分布型
EeR'	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できないが、CLtot 値は非常に小さいため、全体としても、消失依存的な特徴を示すと考えられる。	-	消失能依存型
ER		-	
fuP	血漿タンパクと結合する可能性が低い。fuB≒1.0	0.2-1.0	binding insensitive

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

※fuB≒1.0 のため、総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられる。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd・Vdf	Vp
CLtot・CLtotf	CLinteR
CLsc・CLscf	CLinteR/Fa
AUCiv・AUCivf	D/ CLinteR
AUCsc・AUCscf	Fa・D/CLinteR

CBssave・CBssavef	$(D/\tau)/CL_{intR}$
CBssave(sc)・CBssavef(sc)	$(F_a \cdot D/\tau)/CL_{intR}$
t1/2	$0.693 \cdot V_p / CL_{intR}$

【各パラメータの変動因子による変化】

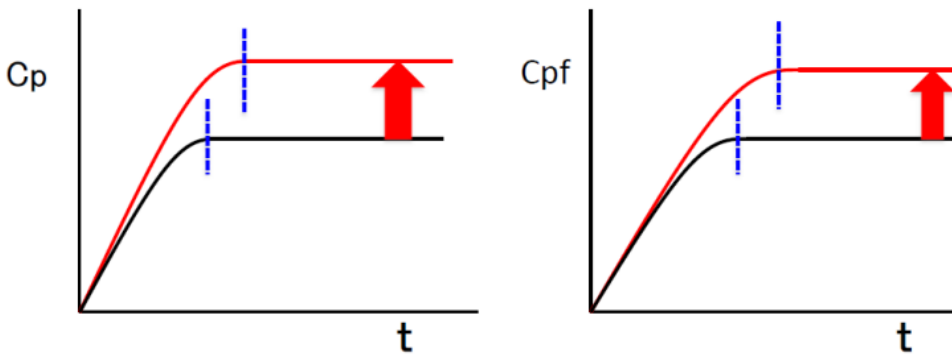
fuB≒1.0 としているため、CL_{intR} の低下のみ検討。総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられるため、各パラメータ変動因子による変化の動きは同じ

パラメータ	総濃度・非結合形濃度 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CL _{intR} ↓
Vd・Vdf	↔
CL _{tot} ・CL _{totf}	↓
CL _{sc} ・CL _{scf}	↓
AUC _{iv} ・AUC _{ivf}	↑
AUC _{sc} ・AUC _{scf}	↑
CBssave・CBssavef	↑
CBssave(sc)・CBssavef(sc)	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CL_{intR} の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 28$ 日

kel = CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出 (PK パラメータを利用)

$$t1/2 = 0.693 / (0.371 / 5.34) \approx 9.97 \text{ (日)}$$

$$\tau = n \cdot t1/2 \text{ より } n \approx 2.8$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^n] \approx 1.17$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

②p.15 6.2.2 国際共同第 III 相導入期試験 UC 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの血清中本薬濃度検討

表 13 導入期に本薬を静脈内投与した時の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

本薬投与量	週	4 週	8 週	12 週
300 mg	例数	930	891	836
	C_{trough}	2.30 (148)	2.69 (132)	3.08 (128)

幾何平均値 (変動係数%)

C_{trough} (投与 8 週時) / C_{trough} (投与 4 週時) = $2.69/2.30 \div 1.2$

➤ 蓄積率は、実データとほぼ同じ

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = 4 * 9.97 \sim 5 * 9.97 = 39.9 \sim 49.9$ 日

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

① p.55 1.VII. 薬物動態に関する項目 血中濃度の推移

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与(母集団薬物動態モデル)(日本人/外国人)

<オンボー皮下注>

反復投与

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。ミリキズマブを 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。

➤ 定常状態到達時間は、実データと同様の傾向であった。

参考: ミリキズマブのパラメータ変動因子に関して

③ 2.7.2 臨床薬理試験 p.33

2.7.2.3.1.9 ミリキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.1.9.1 潰瘍性大腸炎の病態の重症度

ベースラインでの疾患の重症度の指標として、アルブミン、便中カルプロテクチン、MMS、MMS サブスコア、罹病期間、生物学的製剤使用歴の有無、及び CRP の値を用い、ミリキズマブのクリアランスへの影響を検討した結果、アルブミンを除いてこれらの項目はいずれも有意な共変量ではなかった。

一方、アルブミンはミリキズマブのクリアランスの有意な共変量として同定された。UC の病態が重症な被験者ではアルブミン濃度が低くなる傾向があり、アルブミン濃度が低い被験者ではミリキズマブのクリアランスが高くなる(つまり AUC が低くなる)傾向があった。ただし、アルブミン濃度の四分位数によって被験者を層別化したとき、アルブミン濃度グループ間でミリキズマブ曝露量に広い範囲の重複が認められた(図 2.7.2.3-2)。

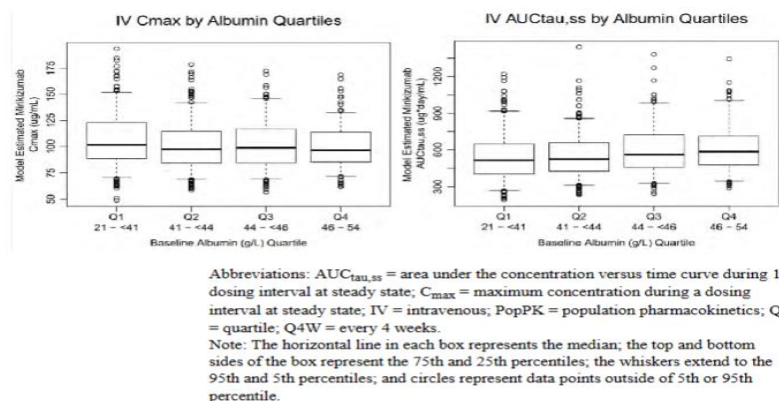


図 2.7.2.3-2 ミリキズマブ 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの曝露量とアルブミン濃度の関係の箱ひげ図 (第 3 相 PopPK 解析)

➤ ミリキズマブは、binding insensitive の薬剤であることから、アルブミンの変化は AUC の変動には寄与しないとパラメータの特徴付けから推定した。一方、UC の病態は、粘膜びらんや潰瘍によるアルブミンの滲出があり(PLE:

protein losing enteropathy)、同様のルートでの抗体製剤の消失が考えられる。アルブミン低下による AUC の低下の原因の一つとして、ミリキズマブの腸管への消失(CLeR↑)とすることができるか。アルブミン濃度の四分位数によって被験者を層別化したとき、アルブミン濃度グループ間でミリキズマブ曝露量に広い範囲の重複が認められており、用量調節は設定されていない。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : ミリキズマブ

製品名 (医薬品名) : オンボー®点滴静注 300 mg・皮下注 100 mgオートインジェクター/シリンジ

論文名 : Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

N Engl J Med 2023;388:2444-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.2445 Methods 上のパラグラフに記載あり。 Mirikizumab～ Phase2試験の mirikizumab の潰瘍性大腸炎に対する効果を踏まえ、phase3試験を行ったことが述べられている。 Phase3 LUCENT-1(寛解導入) LUCENT-2 (維持療法)
Introduction の限界点 ・論文は mirikizumab の phase3 試験の報告である。Phase2 の状況 (投与量や有効性含む) は論文のみで知ることはできない。Protocol に投与量の妥当性について記載があり、300mg の寛解導入 (iv) は phase3 のこの試験が初めてであることを確認した。Phase2 の結果を踏まえた試験であるものの、文章から受ける印象は異なる。 参考 ・Phase2において、mirikizumab 200mg (投与 0,4,8W) の primary endpoint (臨床的寛解 at W12) で、統計学的に有意であったが、600mg では有意ではなかった。(reference No.12、ただし、50mg・200mg 投与群の多重性調整なし)		

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.2445 Methods: Trial Design and Oversight 最初のパラレルに記載あり。 ランダム化、パラレルグループ、プラセボ比較試験 LUCENT-1 : 12W 34 カ国 383 カ所 LUCENT-2 : 40W 34 カ国 367 カ所 割り付け比; Randomization and Trial Regimens に記載あり LUCENT-1 3:1 (mirikizumab:placebo) LUCENT-2

		<p>2:1 (mirikizumab:placebo) LUCENT-1 で臨床反応が得られた被験者のみをランダム化</p> <p>LUCENT-1 で mirikizumab により臨床反応が得られなかった被験者、placebo の被験者の LUCENT-2 における試験デザインは、Appendix p.36 Figure S1 でも確認できる。</p>
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.2445 Methods : Patients 主な組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳～80 歳 ・ 中等症から重症 (modified Mayo score で評価) の活動性潰瘍性大腸炎を有する (スクリーニング時) ・ 従来潰瘍性大腸炎の治療薬 (ステロイド、免疫調節薬)、生物学的製剤、JAK (tofacitinib) に対する治療反応不良 <p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗 IL-12、抗 IL23subunit p40 または p19 抗体への曝露歴 ・ 3 種類以上の生物学的製剤の治療不成功 <p>詳細は、Appendix, protocol</p>
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.2445 Methods : Randomization and Trial Regimens Appendix, protocol</p> <p>併用薬：試験期間中同量で継続 (5-aminosalicylic acid, oral glucocorticoids, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) ステロイドは、緩解導入時に臨床的反応が得られる場合に、維持試験期間中に漸減</p>
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.2446 Methods : Efficacy and Safety Assessments</p> <p>LUCENT-1 (評価：W12 時点) 主要評価項目： 臨床的寛解率) (主な) 副次的評価項目：7 つ</p> <p>LUCENT-2 主要評価項目： 臨床的寛解率 (評価：40W 時点) (主な) 副次的評価項目：7 つ</p> <p>詳細は、Appendix, protocol</p>
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>modified Mayo stool-frequency subscore*で判定</p> <p>Mayo score は、近年の大規模臨床試験にて最も採択されている指標 第二版 炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集 (2023. 11. 18 閲覧) 指標は複数存在する</p>
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	

*modified Mayo stool-frequency subscore : Mayo score を構成するサブスコアのうち、医師による全般的評価を除く排便回数、直腸出血及び内視鏡検査により評価を行う UC の活動性評価指標

があるか。		
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。	■Y ■N □NA	<p>p.2447 Statistical Analysis</p> <p>Appendix Figure S2: Multiple testing procedure for A) LUCENT-1 and B) LUCENT-2 多重性の調整について記載あり Protocol p.75 10.1. Sample Size Determination</p> <p>目標症例数：1160名 LUCENT-1 $\alpha=0.00125$ 検出力>90% LUCENT-2 $\alpha=0.05$ 検出力 おおよそ 80% 論文に記載されている検出力 (>95%)と protocolに記載されている上記の検出力と違いがある。</p>
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	■Y □N □NA	<p>p.2447 Statistical Analysis We assumed~ 23% mirikizumab 8%placebo が、導入 W12 時点で臨床的寛解、 47% mirikizumab 27%placebo が、40W (52W/52W) 時点で臨床的寛解</p> <p>治療反応不良患者が対象であることを考慮すると、臨床的な意味がないとは言えないか。</p>
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	□Y □N ■NA	
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	■Y □N □NA	<p>p.2445 Methods: Trial Design and Oversight</p> <p>内視鏡ビデオ・組織所見の読影は、盲検化されている。</p> <p>Protocol p.47 7.3. Blinding ただし、限られた一部の Lilly のメンバーは情報を知っている。(盲検化を保つためにと記載されている)</p>
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	<p>主要評価項目及び、他の二値エンドポイント： Cochran–Mantel–Haenszel test</p> <p>連続的な有効性項目の比較： MMRM</p> <p>sensitivity analyses： ANCOVA</p> <p>詳細は、Appendix</p>
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	<p>メーカー主導 p.2445 Methods p.2455 論文の最後に記載</p>
<p>Method の限界点 ・ LUCENT-1 の mirikizumab の投与量を 300mg にした理由は論文には記載されていないため、protocol を参</p>		

照する必要がある。

- ・組み入れ人数が、想定される寛解率から設定されているものの、LUCENT-2 に組み込まれる被験者は、LUCENT-1 で臨床反応が得られた被験者であることから、LUCENT-2 への組み入れ数が適正であったかどうかの判断がつけにくい。

- ・3種類以上の生物学的製剤の治療が不成功、或いは、抗 IL-12、抗 IL23subunit p40 または p19 抗体への曝露歴を有する被験者は除外されている。

- ・メーカー主導試験。利害関係の懸念は完全には排除できないかもしれない。

- ・重症度判定基準が複数あるなかで、modified Mayo stool-frequency subscore で重症度判定されている。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2448 Results: Characteristics of the Patients p.2449 Table1 Appendix Figure S3: Patient disposition
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix Figure S3: Patient disposition Table S5: Frequency of missing primary endpoint data (placebo > mirikizumab)
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2448 Results: Characteristics of the Patients LUCENT-1 June 18, 2018.6.18~2021.1.21 LUCENT-2 October 19, 2018.10.19 ~ 2021.11.3
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2449 Table1 Appendix S10 UCは、 ・白人とユダヤ系に多い。 ・発症は若年層が多い。 本試験では、アジア人が 25%程度含まれる。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	mITT：ポーランドとトルコでの電子臨床アウトカム評価の転記ミスがあった被験者を除外
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2450 LUCENT-1 : Figure 1. Primary and Major Secondary End Points in the Induction Trial. (5/7 の Major Secondary End Points の結果が示されている) Appendix S6 (多重性調整なし) Figure 1. A ; 通常 CI は、95%で表示される

		<p>ところだが、99.85%と広域で示されている。 B・C; 95%CI が示されている。</p> <p>p.2451 LUCENT-2 Figure 2. Primary and Major Secondary End Points in the Maintenance Trial. (5/7 の Major Secondary End Points の結果が示されている)</p> <p>その他副次評価項目の結果は Appendix 参照</p>
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。	■Y □N □NA	多重性の調整をした解析結果のみ p 値を記載
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	<p>p.2452 Table 2. Safety during the Induction and Maintenance Trials. (電子臨床アウトカム評価の 転記ミスがあった被験者を含 む) Appendix Table S7~S9</p>

Result の限界点

- ・ 主要評価項目と複数の副次評価項目の結果（図表）が横並びで示されており、評価の際には注意が必要。
- ・ 生物学的製剤又は、JAK（tofacitinib）投与で治療失敗の被験者は、未投与被験者と比較して mirikizumab の効果は低くなる傾向あり。
- ・ mirikizumab 投与期間が長くなると有害事象の発現率が上昇する傾向あり。
- ・ mirikizumab 群で、癌の発生がみられる。
- ・ 肝酵素上昇は、mirikizumab > placebo。 mirikizumab で薬物性肝障害が示唆される被験者あり。
- ・ 注射部位反応は、mirikizumab > placebo
- ・ 日和見感染は、mirikizumab > placebo
- ・ mirikizumab 群で自殺者あり。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	■Y □N □NA	p.2454 Discussion 使用する薬剤が限られている状況下では、わずかな差が臨床的意味を持つのかかもしれないとの意見あり。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	■Y □N □NA	p.2455 最後のパラグラフに簡単に述べられているのみ
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y ■N □NA	<p>p.2454 限界点の代替え(?)として、Mirikizumab による有害事象が述べられている。</p> <p>長期投与に関する情報は、進行中の別試験に譲ることが記載されている。</p>
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	Phase3 の報告としての役割は果たしている。

Discussion の限界点

- ・既に、生物学的製剤は使用できる環境であることから、実臨床では生物学的製剤の効果低下や治療失敗,何らかの理由で投与できなかった患者になると思われる。Study が、生物学的製剤や JAK (tofacitinib) で治療失敗した被験者に限定しているわけではないこと、生物学的製剤や JAK (tofacitinib) で治療失敗した被験者への効果がそれら薬剤未投与被験者に比べ、相対的に低いことに触れられていない。
- ・胃がんの発生が、人種差によるものと主張しているが、mirikizumab を日本人に投与する場合には重要懸念事項となる。
- ・寛解導入試験 12W の短い期間で mirikizumab 群に大腸がんの発生が認められる。原因としてスクリーニングの限界点を述べているが、未解決問題としている。重要な有害事象として認識しておく必要がある。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない