

潰瘍性大腸炎の新規治療薬ミリキズマブ (抗 IL-23 p19 抗体) の臨床試験成績

小林 拓¹⁾ 松岡 克善²⁾ 石塚 智子³⁾
吉澤 健一⁴⁾ 日比 紀文¹⁾

要 約

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、主に大腸粘膜にびらんや潰瘍を形成する原因不明の慢性炎症性疾患である。持続性・反復性の下痢、血便、腹痛を特徴とし、特に便意切迫感や便失禁などの強い苦痛を伴う症状は、患者の社会活動を制限し生活の質 (quality of life : QOL) を低下させる。ミリキズマブは、大腸粘膜の炎症に関与するサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットを標的としたヒト化イムノグロブリン G4 モノクローナル抗体であり、新規作用機序をもつ UC 治療薬として開発が進められている薬剤である。中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした2つのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同 (日本を含む)、第3相試験 (LUCENT-1 試験 [寛解導入期] および LUCENT-2 試験 [寛解維持期]) では、排便回数、直腸出血、便意切迫感などの臨床症状や疾患活動性に関する評価項目、大腸の炎症を評価する内視鏡的・組織学的評価項目、さらに健康関連 QOL の評価項目で、寛解導入期、寛解維持期、いずれの治療期でも一貫した有効性が示された。加えて、投与開始後早期に症状のコン

トロールおよび疾患活動性の改善が認められ、52 週まで維持された。また、ミリキズマブの安全性プロファイルは許容可能で、リスクは臨床的ベネフィットを上回らないことが示された。本稿ではこれら2つの臨床試験成績を概説する。

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、主に大腸粘膜にびらんや潰瘍を形成する、原因不明のびまん性非特異性の炎症性疾患である¹⁾。2014 年の疫学調査では、日本での人口 10 万人あたりの UC 罹患率は 172.9 人と報告されており、過去 20 年で大幅に上昇している²⁾。UC に特徴的な症状は、下痢、持続性または反復性の血便、便意切迫感、腹痛である^{1,3)}。若年者に発症し慢性の経過をたどることにより、就学、就業、家庭生活などに影響を及ぼすことが多く¹⁾、便意切迫感や便失禁などの症状はさまざまな社会活動の制限、生活の質 (quality of life : QOL) の低下に大きくかかわる³⁾。

UC の病因は不明であるが、免疫学的機序の関与が考えられる¹⁾。UC 患者の腸粘膜、血液中では、インターロイキン (interleukin : IL)-23 および T helper 17 (Th17) 細胞関連のサイトカ

Key words : Ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎), Mirikizumab (ミリキズマブ), Biologic therapy (生物学的療法), Interleukin-23 Subunit p19, Monoclonal antibodies (モノクローナル抗体)

¹⁾北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター ²⁾東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

³⁾日本イーライリリー株式会社研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部*

⁴⁾日本イーライリリー株式会社信頼性保証本部 * : 本総説作成時の所属

インの増加が認められており⁴⁾、なかでも、IL-23 や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α などのサイトカインが病態形成に大きく関与していると考えられている^{5,6)}。

UC 患者にとって、寛解を達成しかつ長期に維持し再燃を防ぐことは主要な治療目標であり⁷⁾、患者の重症度や罹患範囲、QOL の状態を考慮して治療を実施する¹⁾。中等症から重症の活動性 UC の寛解導入療法では、5-アミノサリチル酸製剤やステロイドを用いる¹⁾。ステロイドの減量に伴って増悪または再燃が起こるステロイド依存例には免疫調節薬を併用し、ステロイドを徐々に減量・中止する¹⁾。また、これらの治療薬が無効、効果不十分、または不耐である場合には次のステップの治療として、血球成分除去療法、TNF- α 、 $\alpha_4\beta_7$ -インテグリン、IL-12/23 p40 をターゲットとした生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害薬、および免疫抑制薬などが選択される¹⁾。ステロイド治療による寛解導入療法で臨床的寛解を達成した患者では、次のステップとして免疫調節薬を用いることが多いが、生物学的製剤や JAK 阻害薬による治療では、寛解導入後も原則として同じ薬剤を継続投与する¹⁾。昨今 UC に対する治療選択肢は増加したものの、依然として、既承認の治療薬で治療反応がない患者や効果減弱が認められる患者が存在することから^{8~10)}、異なる作用機序を有する薬剤の開発が期待されている。

ミリキズマブは、大腸粘膜の炎症に関与するサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットを標的としたヒト化イムノグロブリン G4 モノクローナル抗体であり¹¹⁾、新しい作用機序をもつ UC の治療薬候補として開発が進められている。本稿では、中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験である LUCENT-1 試験(寛解導入期, NCT03518086) および LUCENT-2 試験 (寛解維持期, NCT03524092) で確認されたミリキズマブの有効性および安全性を概説する。

I UC の治療標的としての IL-23 と ミリキズマブの作用機序

IL-23 は、IL-12 ファミリーに属する炎症性サイトカインで¹²⁾、UC 患者の腸粘膜で炎症を引き起こし、炎症性サイトカインの産生源である Th17 細胞の分化、増殖、生存および自然免疫系に影響を及ぼすことが知られている^{5,6,13)}。これらの知見は、IL-23 受容体および IL-23 経路を効果的に遮断する薬剤は UC の治療薬候補と考えられること、および IL-23 を治療標的とすることの妥当性を示している。

IL-23 を治療標的とした薬剤に、IL-12 および IL-23 に共通のサブユニットである IL-12 p40 に対する抗体製剤のウステキヌマブがある (図 1)¹⁴⁾。日本では 2017 年に既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病の導入療法および維持療法、2020 年に既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC の寛解導入療法および維持療法として承認されている¹⁵⁾。また、IL-12 p40 抗体のほかに、IL-23 に特有のサブユニットである IL-23 p19 を標的としたモノクローナル抗体の臨床開発も進められている。

ミリキズマブは、ヒトサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットに特異的に結合し¹¹⁾、IL-23 と IL-23 受容体との相互作用を阻害する (図 1)。IL-12 サイトカインファミリーに属する他のサイトカイン (IL-12, IL-27, および IL-35b) との交差反応は認められない。

現在、ミリキズマブ以外にも炎症性腸疾患に対する抗 IL-23 p19 モノクローナル抗体として複数の薬剤 (リサンキズマブ、グセルクマブ、brazikumab) の開発が進められているが (図 1)、UC に対する有効性ははまだ報告されていない。

II ミリキズマブの臨床試験成績

1 LUCENT-1 および LUCENT-2 試験の概要

LUCENT-1 試験および LUCENT-2 試験は、それぞれ UC の治療目標である臨床的寛解の導入および臨床的寛解の維持におけるミリキズマ

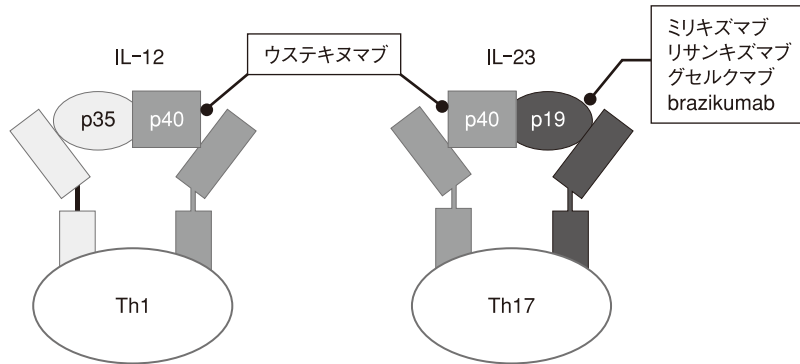


図1 IL-12 および IL-23 を治療標的とした潰瘍性大腸炎の薬剤の開発
 IL : interleukin, Th : helper T
 Misselwitz B, et al. Digestion 2020;101 Suppl 1:69-82.¹⁴⁾ を参考に筆者作成。

ブの有効性の評価を目的に実施された国際共同第3相試験で、いずれも多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較のデザインで実施された(図2)¹⁶⁾。

LUCENT-1試験は12週間の寛解導入試験で、18歳以上80歳以下の中等症から重症の活動性UC(ベースライン前14日以内にmodified Mayoスコア[modified Mayo score:MMS]が4~9かつ内視鏡所見サブスコアが2以上)を有し、従来の経口治療薬(コルチコステロイドまたは免疫調節薬)、生物学的製剤(抗TNF抗体または抗インテグリン抗体)、またはトファシチニブに対して効果不十分、効果減弱、または忍容性不良の患者を対象とした¹⁶⁾。これまでに抗IL-12/23 p40または抗IL-23 p19抗体製剤の投与経験がある患者、UC治療として生物学的製剤3剤以上で治療反応性が認められなかった患者は除外した。対象患者は、ミリキズマブ300mgまたはプラセボに3:1の比でランダム化層別割付けされ、盲検下で4週ごとに3回静脈内投与を受けた¹⁶⁾。

LUCENT-2試験は40週間の寛解維持試験で、LUCENT-1試験を完了した患者を対象とした。LUCENT-1試験の12週時に、ミリキズマブの投与により臨床的改善(MMSがベースラインから2ポイント以上かつ30%以上の低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイ

ント以上の低下もしくは直腸出血サブスコアが0または1)を達成した患者は、ミリキズマブ200mgまたはプラセボに2:1の比でランダム化層別割付けされ、4週ごとに皮下投与を受けた¹⁶⁾。LUCENT-1試験でプラセボを投与され臨床的改善が認められた患者には、盲検下でプラセボが割り付けられた。LUCENT-1試験でミリキズマブの寛解導入療法により臨床的改善を達成した患者は、LUCENT-2試験の0週時からコルチコステロイドを漸減することとし、臨床症状の再発はないもののコルチコステロイド漸減に耐容できなかった患者では、コルチコステロイドの漸減を中断またはLUCENT-1試験開始時の用量まで増量可能とした。なお、LUCENT-1試験の12週時点で臨床的改善を達成しなかった患者には、非盲検下でミリキズマブ300mgを4週ごとに3回静脈内投与した(非盲検継続導入投与期)¹⁶⁾。その結果、臨床的改善を達成した場合には、非盲検下でミリキズマブ200mgを4週ごとに7回皮下投与した(非盲検寛解維持投与期)¹⁶⁾。また、LUCENT-2試験の寛解維持投与中に効果減弱が確認された患者には、非盲検下でミリキズマブ300mgを4週ごとに3回静脈内投与した(再導入投与期)¹⁶⁾。

有効性の主要評価項目(表1)は、臨床的寛解を達成した患者の割合とし、LUCENT-1試験では12週時、LUCENT-2試験ではLUCENT-1

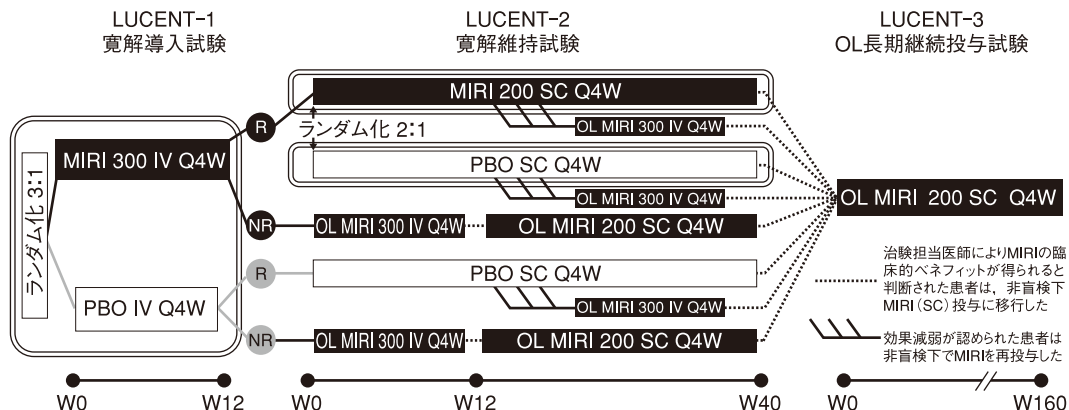


図2 LUCENT-1, LUCENT-2, および LUCENT-3 試験のデザイン

LUCENT-1 試験のランダム化の層別因子は、生物学的製剤またはトファシチニブに対する治療反応性不良の状況、ベースラインのコルチコステロイドの使用状況、ベースラインの疾患活動性、および地域とした。

LUCENT-1 試験の12週時に、MIRI 寛解導入療法により臨床的改善（MMSがベースラインから2ポイント以上かつ30%以上の低下、かつRBサブスコアがベースラインから1ポイント以上の低下もしくはRBサブスコアが0または1）を達成した患者（レスポナー：R）は、LUCENT-2 試験でMIRIまたはPBOのいずれかにランダム化された。LUCENT-2 試験のランダム化の層別因子は、寛解導入期の寛解状態、生物学的製剤またはトファシチニブに対する治療反応性不良の状況、ベースラインのコルチコステロイドの使用状況、および地域とした。

LUCENT-1 試験の12週時に、寛解導入療法で臨床的改善を達成しなかった患者（ノンレスポナー：NR）は、非盲検下でMIRI 寛解導入療法を受け（12週間）、その結果、臨床的改善を達成した場合には、非盲検下でMIRIの寛解維持療法を受けた。また、LUCENT-2 試験の寛解維持投与中に効果減弱が確認された患者は、非盲検下でMIRIの再導入投与を受けた。効果減弱は、以下の1）、2）の両方を満たすものと定義した。1）連続した2回の来院（7日以上の間隔を空ける）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LUCENT-2 試験のベースラインから2ポイント以上増加、2）12週時以降に中央測定機関の読影によりESが2または3。治験担当医師によりMIRIの臨床的ベネフィットが得られると判断された患者は、OL長期継続投与試験（LUCENT-3 試験）に組み入れられた。

二重線枠は、本稿で紹介した主要な解析の治療群を示す。

ES：endoscopic subscore, IV：intravenous, MIRI：mirikizumab, MIRI 200：mirikizumab 200 mg, MIRI 300：mirikizumab 300 mg, MMS：modified Mayo score, NR：nonresponder, OL：open-label, PBO：placebo, Q4W：every 4 weeks, R：responder, RB：rectal bleeding, SC：subcutaneous, SF：stool frequency, W：week D’Haens G, et al. *N Engl J Med* 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

試験の12週時にミリキズマブで臨床的改善を達成した患者を対象として40週時（LUCENT-1 試験開始から52週時）に評価した¹⁶⁾。臨床的寛解は、Mayoスコアに基づく評価で、1）排便回数サブスコアが0または1、かつベースラインからの1ポイント以上の低下、2）直腸出血サブスコアが0、3）内視鏡所見サブスコアが0または1（脆弱性を除く）のすべてが達成されていることと定義した¹⁶⁾。重要な副次評価項目（表1）は、各試験で事前に設定した多重検定手順の一部となっている副次評価項目と定義し

た¹⁶⁾。また、その他の副次評価項目として、炎症性腸疾患に特化した患者評価の健康関連QOL測定指標であるInflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)も設定した¹⁶⁾。

統計解析手法には、ファミリーワイズの第1種の過誤の確率の制御のため、多重性の調整にグラフィカルアプローチを使用した（図3）¹⁶⁾。主要評価項目および重要な副次評価項目について、全体の両側有意水準をLUCENT-1 試験では0.00125、LUCENT-2 試験では0.05とした。グラフィカルアプローチに含まれない評価項目

表 1 LUCENT-1 試験および LUCENT-2 試験の有効性評価項目 (1)

	LUCENT-1 試験 寛解導入期 (12 週間)	LUCENT-2 試験 寛解維持期 (40 週間)
主要評価項目	12 週時に臨床的寛解を達成した患者の割合	40 週時に臨床的寛解を達成した患者の割合 ^a
重要な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 週時に代替臨床的寛解を達成した患者の割合 ・ 12 週時に臨床的改善を達成した患者の割合 ・ 12 週時に内視鏡的改善を達成した患者の割合 ・ 4 週時に症候的寛解を達成した患者の割合 ・ 12 週時に症候的寛解を達成した患者の割合 ・ 生物学的製剤またはトファシチニブに対する治療反応性が不良な患者集団を対象として、12 週時に臨床的改善を達成した患者の割合 ・ 12 週時に粘膜の組織学および内視鏡的改善が認められた患者の割合 ・ 便意切迫感に関する NRS スコアの BL からの変化量 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 週時に代替臨床的寛解を達成した患者の割合^a ・ LUCENT-1 試験の 12 週時に臨床的寛解を達成した患者で、40 週時に臨床的寛解を達成した患者の割合 ・ 40 週時に内視鏡的改善を達成した患者の割合^a ・ 40 週時に外科手術なしのステロイドフリー寛解を達成した患者の割合^a ・ 40 週時に好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学および内視鏡的改善を達成した患者の割合^a ・ 便意切迫感に関する NRS スコアの LUCENT-1 試験の BL からの変化量^a ・ 40 週時に便意切迫感に関する NRS 0 または 1 を達成した患者の割合^a
その他の副次評価項目 (QOL)	12 週時の IBDQ の BL からの変化量	40 週時の IBDQ の BL からの変化量

評価指標の説明

Mayo スコア	臨床的指標および内視鏡的指標を組み合わせた潰瘍性大腸炎重症度の評価指標。4 つのサブスコア (SF サブスコア, RB サブスコア, ES, 医師による全般的評価) で構成される。各サブスコアは 0~3 の範囲で、Mayo スコアの合計は 0~12 の範囲で得点が高いほど重症である。
MMS	Mayo スコアの SF サブスコア, RB サブスコア, ES の合計で、最高点は 9。
臨床的寛解	Mayo スコアに基づく評価で、以下のすべてが達成されていること： <ul style="list-style-type: none"> ・ SF サブスコアが 0 または 1, かつ BL から 1 ポイント以上の低下 ・ RB サブスコアが 0 ・ ES が 0 または 1 (脆弱性を除く)
代替臨床的寛解	Mayo スコアに基づく評価で、以下のすべてが達成されていること： <ul style="list-style-type: none"> ・ SF サブスコアが 0 または 1 ・ RB サブスコアが 0 ・ ES が 0 または 1 (脆弱性を除く)
臨床的改善	Mayo スコアに基づく評価で、以下のすべてが達成されていること： <ul style="list-style-type: none"> ・ MMS が BL から 2 ポイント以上かつ 30% 以上の低下 ・ RB サブスコアが BL から 1 ポイント以上の低下, もしくは RB スコアが 0 または 1
内視鏡的改善	Mayo スコアに基づく評価で、ES が 0 または 1 (脆弱性を除く)
症候的寛解	Mayo スコアに基づく評価で、以下のすべてが達成されていること： <ul style="list-style-type: none"> ・ SF サブスコアが 0 または 1, かつ BL から 1 ポイント以上の低下 ・ RB サブスコアが 0

^a : LUCENT-1 試験の 12 週時にミリキズマブ投与で臨床的改善を達成した患者を対象とした。

BL : baseline, ES : endoscopic subscore, IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MMS : modified Mayo score,

NRS : numeric rating scale, RB : rectal bleeding, SF : stool frequency

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

表 1 LUCENT-1 試験および LUCENT-2 試験の有効性評価項目 (2)

評価指標の説明	
粘膜の組織学的および内視鏡的改善	以下のすべてが達成されていること： ・組織学的改善：Geboes スコアに基づき Grade 3.1 以下（陰窩 5% 未満の好中球浸潤，陰窩破壊，びらん，潰瘍，肉芽組織なし） ・内視鏡的改善：ES=0 または 1（脆弱性を除く）
好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的および内視鏡的改善	以下のすべてが達成されていること： ・組織学的改善：Geboes スコアに基づき Grade 2B.0 以下（粘膜固有層および上皮への好中球浸潤，陰窩破壊，びらん，潰瘍，肉芽組織なし） ・内視鏡的改善：ES=0 または 1（脆弱性を除く）
便意切迫感に関する NRS スコア	便意切迫感に関する NRS は，過去 24 時間の排便に対する切迫感（突然または即時の必要性）の程度を評価する患者による評価ツール。0（便意切迫感なし）から 10（考えられる最も悪い便意切迫感）の 11 ポイントで，7 日間に電子日記に記録されたすべてのデータを平均して算出する。
便意切迫感に関する NRS 0 または 1 の達成	BL の便意切迫感に関する NRS が 3 ポイント以上で，便意切迫感に関する NRS が 0 または 1
外科手術なしのステロイドフリー寛解	以下のすべてが達成されていること： ・40 週時の臨床的寛解 ・28 週時の症候的寛解 ・40 週事前に 12 週間以上コルチコステロイドの使用なし
IBDQ	炎症性腸疾患に特化した患者評価の健康関連 QOL 測定指標である。32 の質問項目に 7 段階のリッカートスケールで回答し（合計スコアの範囲は 32～224），スコアが高いほど健康関連 QOL が高いことを意味する。

BL：baseline，ES：endoscopic subscore，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，NRS：numeric rating scale，QOL：quality of life
D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

(その他の副次評価項目)では多重性の調整を行わなかった¹⁶⁾。主要評価項目および重要な副次評価項目は，便意切迫感に関する numeric rating scale (NRS) スコアのベースラインからの変化量を除いてすべて二値変数であり，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて層別因子を調整した¹⁶⁾。欠測データの補完にはノンレスポonder補完法を用いた¹⁶⁾。また，便意切迫感に関する NRS スコアのベースラインからの変化量は，重要な副次評価項目の中で唯一の順序変数であり，mixed-effects model for repeated measures (MMRM) を用いて解析した¹⁶⁾。MMRM では，投与群，ベースライン値，時期，時期とベースライン値の交互作用，時期と投与群の交互作用，および Cochran-Mantel-Haenszel 検定で使用した因子と同じ共変量を

モデルに含めた¹⁶⁾。

2 患者背景

LUCENT-1 試験（寛解導入期）では，1162 名（modified Intent-to-Treat [mITT] 集団）がプラセボ群（294 名）またはミリキズマブ群（868 名）に割り付けられた¹⁶⁾。LUCENT-2 試験（寛解維持期）では，LUCENT-1 試験のミリキズマブ投与で臨床的改善が認められた 544 名（mITT 集団）が，プラセボ群（179 名）またはミリキズマブ群（365 名）に割り付けられた¹⁶⁾。

LUCENT-1 試験の患者背景は，ミリキズマブ群，プラセボ群の両群間で均衡がとれていた（表 2）。平均年齢は 41～43 歳であり，約 6 割が男性であった。MMS 7～9 が約 5 割，内視鏡所見サブスコア 3 が約 7 割と，患者の過半数が MMS または内視鏡所見で重症の UC 患者で

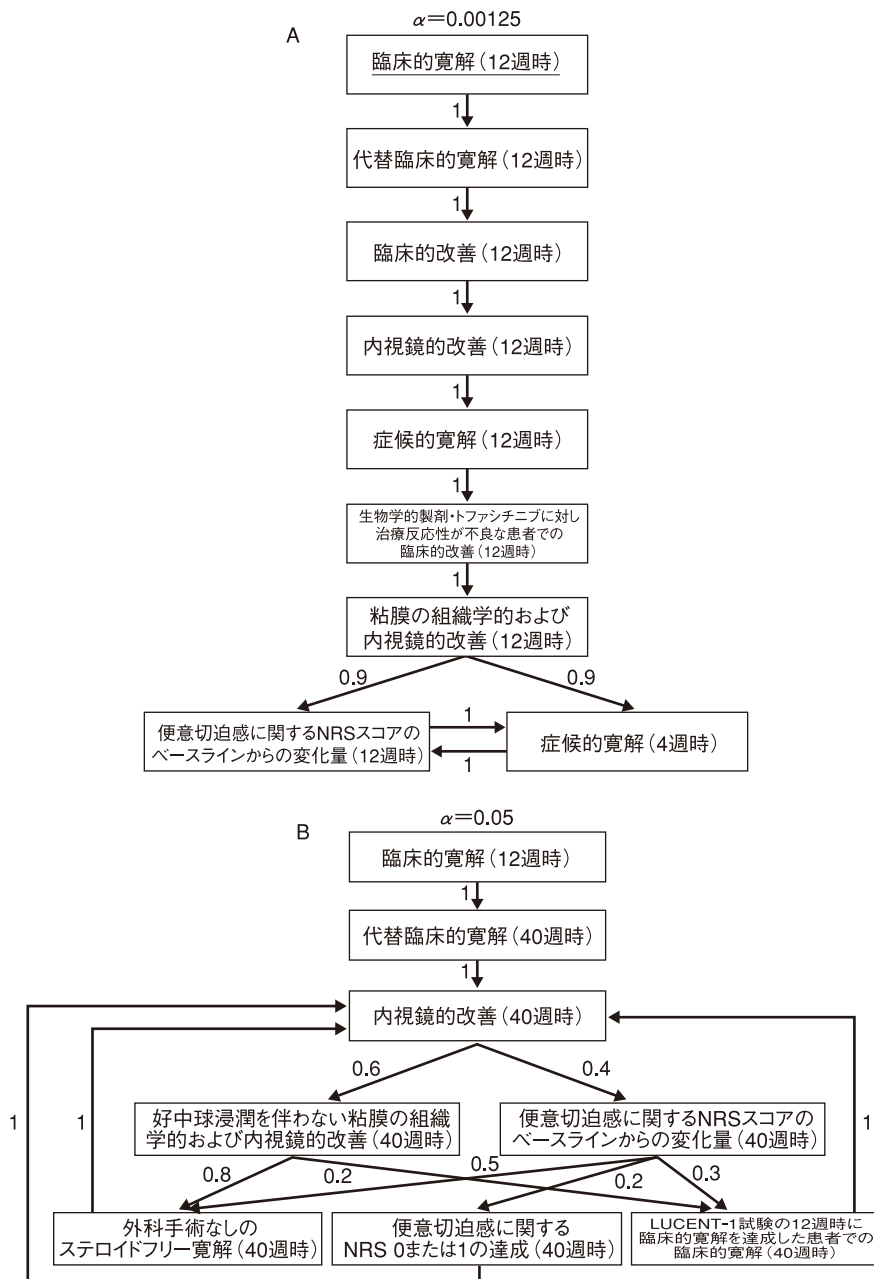


図3 グラフィカルアプローチによる多重性調整の手順

A : LUCENT-1 試験

B : LUCENT-2 試験

NRS : numeric rating scale

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

表 2 患者背景 (LUCENT-1 試験, modified ITT 集団)

	プラセボ <i>n</i> =294	ミリキズマブ 300 mg IV <i>n</i> =868
年齢 (歳), 平均値 (標準偏差)	41.3 (13.8)	42.9 (13.9)
男性	165 (56.1)	530 (61.1)
BMI		
$\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$, $< 25 \text{ kg/m}^2$	149 (50.7)	451 (52.0)
$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	117 (39.8)	362 (41.7)
罹病期間 (年), 平均値 (標準偏差)	6.9 (7.0)	7.2 (6.7)
病変範囲		
左側大腸炎型	188 (64.2)	544 (62.7)
Mayo スコア		
中等症 (6~9)	186 (66.0)	519 (62.9)
重症 (10~12)	93 (33.0)	297 (36.0)
MMS		
中等症 (4~6)	138 (47.1)	404 (46.5)
重症 (7~9)	155 (52.9)	463 (53.3)
Mayo 内視鏡所見サブスコア 3 (重症)	200 (68.3)	574 (66.1)
前治療時に治療反応性不良 ^a		
生物学的製剤またはトファシニブ	118 (40.1)	361 (41.6)
抗 TNF 抗体	97 (33.0)	325 (37.4)
ベドリズマブ	59 (20.1)	159 (18.3)
トファシニブ	6 (2.0)	34 (3.9)
ベースラインでの潰瘍性大腸炎に対する併用薬 ^a		
コルチコステロイド	113 (38.4)	351 (40.4)
免疫調節薬	69 (23.5)	211 (24.3)
アミノサリチル酸	217 (73.8)	646 (74.4)
便意切迫感に関する NRS スコア, 中央値 (Q1-Q3)	7.0 (5.0-8.0)	6.0 (5.0-8.0)
便中カルプロテクチン ($\mu\text{g/g}$), 中央値 (Q1-Q3)	1471.5 (626.5-2944.5)	1559.0 (634.0-3210.0)
C-反応性タンパク (mg/L), 中央値 (Q1-Q3)	4.2 (1.2-9.5)	4.1 (1.5-9.6)

特記のない限り *n* (%) を示す。

modified ITT 集団: ランダム化後試験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者。なお, ポーランドおよびトルコで発生した電子臨床アウトカム評価エラーの影響を受けた患者は除外した。

^a: 複数回答あり

BMI: body mass index, ITT: Intent-to-Treat, IV: intravenous, MMS: modified Mayo score, NRS: numeric rating scale, Q1: first quartile, Q3: third quartile, TNF: tumor necrosis factor
D'Haens G, et al. *N Engl J Med* 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成

あった。また, ベースラインでコルチコステロイドを併用していた患者は約 4 割であった。

3 有効性

LUCENT-1 試験 (寛解導入期) で, 12 週時, 主要評価項目の臨床的寛解を達成した患者の割合は, プラセボ群 (13.3%) と比べてミリキズマブ群 (24.2%) で高く, 統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$) (図 4A)¹⁶⁾。また, 主観

的な症候を評価する項目, 疾患活動性の臨床的兆候を評価する項目を含むすべての重要な副次評価項目で, ミリキズマブの一貫した有効性が示された (図 4A, 4B, 4C)¹⁶⁾。投与開始後早期に症候的寛解および便意切迫感の改善が認められた (図 4B, 4C)¹⁶⁾。生物学的製剤またはトファシニブを 1 種類以上使用して治療反応性が不良であった患者では, これらの使用歴のな

い患者と同様、臨床的寛解およびすべての重要な副次評価項目を達成した患者の割合が、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で数値的に高かった(図 4D)。さらに、12 週時に IBDQ スコアが 170 ポイント以上であった患者の割合は、プラセボ群 (39.8%) と比較してミリキズマブ群 (57.5%) で高かった(図 4E)¹⁶⁾。

LUCENT-2 試験(寛解維持期)で、40 週時、主要評価項目の臨床的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群 (25.1%) と比べてミリキズマブ群 (49.9%) で高く、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$) (図 5A)¹⁶⁾。また、すべての重要な副次評価項目でミリキズマブの一貫した有効性が示され、寛解導入期から寛解維持期を通して便意切迫感の改善が維持された(図 5A, 5B)¹⁶⁾。便意切迫感に関する NRS スコアのベースラインからの変化では、ミリキズマブ群では寛解導入時からの改善を維持していた一方で、プラセボ群では便意切迫感の重症度が悪化した(図 5B)¹⁶⁾。生物学的製剤また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患者では、これらの使用歴のない患者と同様、臨床的寛解およびすべての重要な副次評価項目を達成した患者の割合がプラセボ群と比較してミリキズマブ群で数値的に高かった(図 5C)。40 週時に IBDQ スコアが 170 ポイント以上であった患者の割合は、プラセボ群 (43.0%) と比較してミリキズマブ群 (72.3%) で高かった(図 5D)¹⁶⁾。

なお、LUCENT-1 試験で臨床的改善を達成せず、LUCENT-2 試験では非盲検下でミリキズマブの継続導入療法を受けた 272 名において、LUCENT-2 試験の 12 週時まで臨床的改善を達成した患者の割合は 53.7%、臨床的寛解が認められた患者の割合は 11.4%であった。144 名がミリキズマブの寛解維持療法に移行し、うち 40 週時に臨床的改善の維持が認められた患者の割合は 72.2%、臨床的寛解を達成した患者の割合は 36.1%であった¹⁶⁾。

4 安全性

LUCENT-1 試験の treatment-emergent

adverse event (TEAE) の発現割合は両群で同程度であった(表 3)¹⁶⁾。死亡は認められず、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べミリキズマブ群で数値的に低かった(表 3)¹⁶⁾。注目すべき有害事象について、日和見感染¹⁷⁾および重篤な感染症の発現割合は両群ともに低かった(表 3)。うつ病の発現割合は両群ともに低く、自殺・自傷行為は認められなかった(表 3)。肝関連事象の発現割合は両群間で同程度であった。治験薬投与日に発現した過敏症反応の発現割合はミリキズマブ群で高かったが、重篤な過敏症およびアナフィラキシー反応は認められなかった¹⁶⁾。寛解導入期終了時、追跡調査期、および継続導入期に、計 4 名(いずれもミリキズマブ群)で結腸直腸癌が認められた¹⁶⁾。これらは、粘膜炎症の影響で試験開始時の内視鏡検査では病変を発見できなかった可能性もある¹⁶⁾。脳心血管イベントはミリキズマブ群で 1 名、プラセボ群 2 名に認められたが(表 3)、主要心血管イベントの報告はなかった¹⁶⁾。

LUCENT-2 試験(LUCENT-1 試験のミリキズマブ寛解導入療法により臨床的改善を達成した患者を評価対象)の TEAE の発現割合は両群で同程度であった(表 3)¹⁶⁾。ミリキズマブ群での死亡は認められず、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べてミリキズマブ群で数値的に低かった(表 3)¹⁶⁾。注目すべき有害事象について、日和見感染¹⁷⁾はミリキズマブ群で発現割合が高かった(表 3)¹⁶⁾。最もよく認められた日和見感染は帯状疱疹であった¹⁶⁾。帯状疱疹が発現した患者で、コルチコステロイドまたは免疫調節薬の使用に一定の傾向は認められなかった¹⁶⁾。重篤な感染症の発現割合は両群で同程度であった(表 3)。うつ病はミリキズマブ群で 4 名(表 3)、非盲検寛解維持投与期にミリキズマブノンレスポnderで 2 名に認められた¹⁶⁾。プラセボ群ではうつ病は認められなかった¹⁶⁾。ミリキズマブ群の 1 名で自殺企図が報告されたが、本患者はこれまでも自殺企図が複数回あり、ミリ

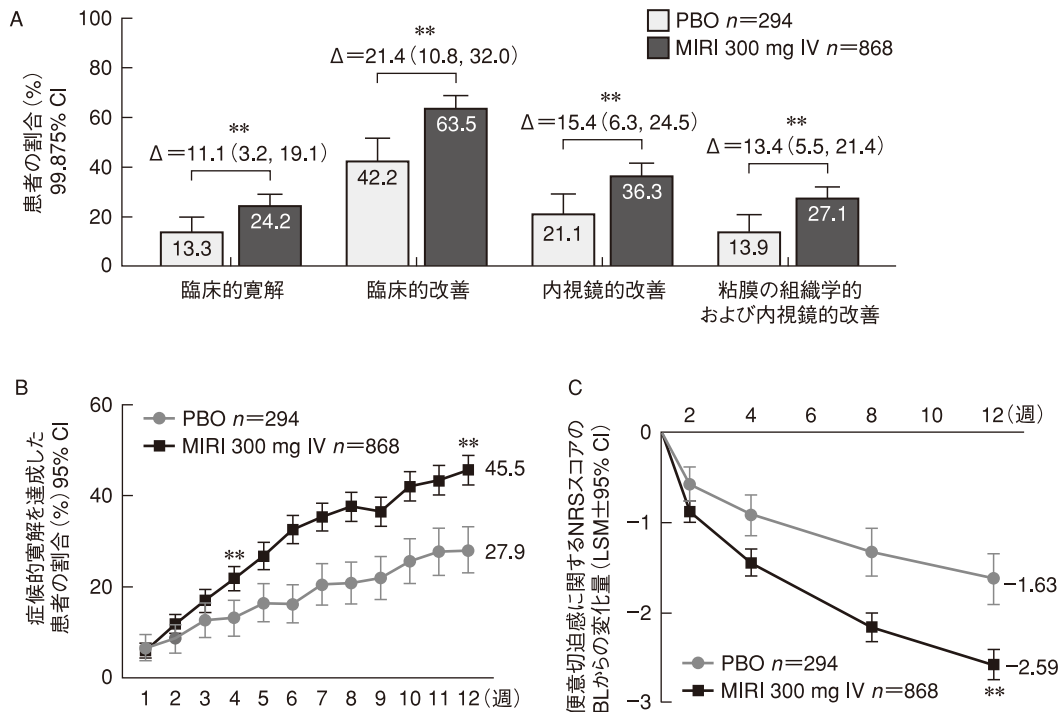


図4 LUCENT-1試験(寛解導入期)の有効性評価(1)

A: 12週時の臨床的寛解, 臨床的改善, 内視鏡的改善, ならびに粘膜の組織学的および内視鏡的改善を達成した患者の割合

ΔはMIRI群とPBO群の群間差(括弧内は99.875%CI), ** $p < 0.001$ vs PBO

B: 症候的寛解を達成した患者の割合の推移

** $p < 0.001$ vs PBO (p 値は多重性調整を実施した時点のみ提示)

C: 便意切迫感に関するNRSスコアのBLからの変化量の推移

** $p < 0.001$ vs PBO (p 値は多重性調整を実施した時点のみ提示)

BL: baseline, CI: confidence interval, IV: intravenous, LSM: least squares mean, MIRI: mirikizumab, NRS: numeric rating scale, PBO: placebo

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

キズマブとの関連はないと考えられた¹⁶⁾。肝関連事象の発現割合は両群で同程度であった(表3)。なお、非盲検継続導入投与期にアラニンアミノトランスフェラーゼおよび総ビリルビンの上昇が認められ、肝機能検査値異常を説明できる病因を有さないHy's Law基準に該当した患者がミリキズマブ群で1名認められたが、ミリキズマブの投与中止後に肝酵素値上昇は回復した¹⁶⁾。ミリキズマブ群で重篤な過敏症およびアナフィラキシー反応は認められなかった¹⁶⁾。悪性腫瘍の発現割合は低く、ミリキズマブ群の日

本人患者1名で胃癌が認められた¹⁶⁾。脳心血管イベントはミリキズマブ群では認められず、プラセボ群で1名(虚血性脳梗塞)に認められた(表3)¹⁶⁾。

おわりに

ミリキズマブは、中等症から重症の活動性UC患者を対象とした国際共同臨床試験において、排便回数、直腸出血、および便意切迫感等の症状、疾患活動性の標準的な臨床的評価項目、大腸の炎症の内視鏡的および組織学的な評

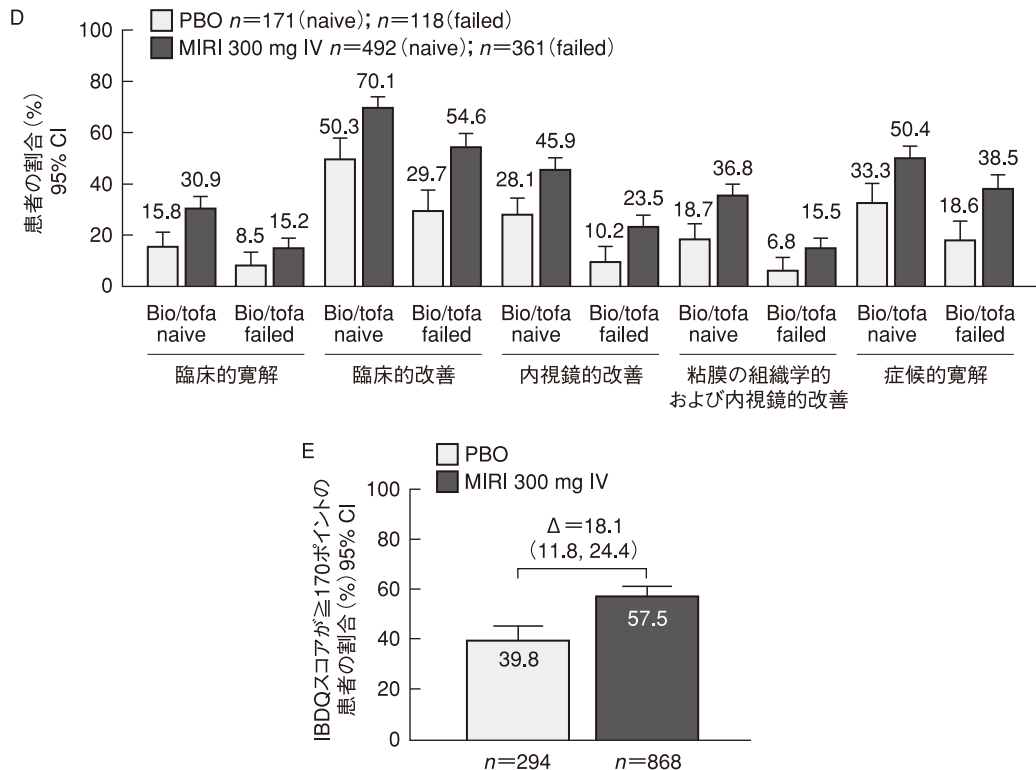


図4 LUCENT-1試験(寛解導入期)の有効性評価(2)

D: 生物学的製剤 (Bio) またはトファシチニブ (tofa) の使用歴別の臨床的寛解, 臨床的改善, 内視鏡的改善, 粘膜の組織学および内視鏡的改善, ならびに症候的寛解を達成した患者の割合 (12週時)

naiveはBio/tofaの使用歴のない患者, failedはBio/tofaを1種類以上使用して治療反応性が不良であった患者を示す。

E: 12週時にIBDQスコアが170ポイント以上の患者の割合

Δ はMIRI群とPBO群の群間差(括弧内は95%信頼区間)

Bio: biologic therapy, CI: confidence interval, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV: intravenous, MIRI: mirikizumab, PBO: placebo, tofa: tofacitinib

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

価項目, さらに健康関連QOLの評価項目で, 寛解導入, 寛解維持, いずれの治療期でも改善を示した。また, ミリキズマブの第3相試験における安全性プロファイルは, UC患者に対するミリキズマブの第2相試験¹¹⁾と同様で, クロウン病患者に対する他の抗IL-23 p19抗体製剤の安全性^{18,19)}とも同様であった。重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現割合は, プラセボ群と比較してミリキズマブ群で数値的に低く, 重篤な感染症の発現割合はミリキズマブ群とプラセボ群で同程度であった。IL-

12サイトカインファミリーに属する他のサイトカインとの交差反応は認められないことから, 病原体に対する正常な免疫反応への影響は最小限にできると考えられるものの, 日常診療下でミリキズマブを使用する際には重篤な感染症に注意が必要である。主要心血管イベント, 悪性腫瘍, 高度の肝障害の発現割合はミリキズマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。しかしながら, 発現頻度の低いまたは発現までに時間を要すると考えられる事象については, 日常診療下で注視する必

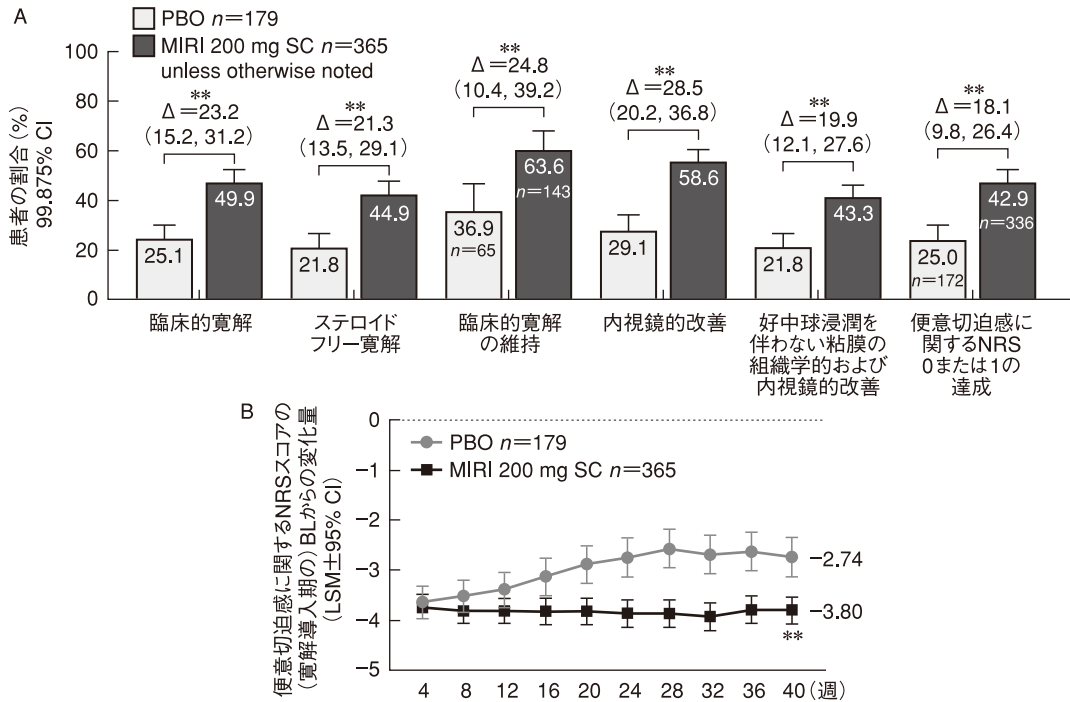


図5 LUCENT-2 試験 (寛解維持期) の有効性評価 (1)

A: 40週時の臨床的寛解, ステロイドフリー寛解, 臨床的寛解の維持, 内視鏡的改善, 好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学および内視鏡的改善, ならびに便意切迫感に関するNRS 0または1の達成を達成した患者の割合

ΔはMIRI群とPBO群の群間差 (括弧内は95%CI), ** $p < 0.001$ vs PBO

B: 便意切迫感に関するNRSスコアの (寛解導入期の)BLからの変化量の推移

** $p < 0.001$ vs PBO (p 値は多重性調整を実施した時点のみ提示)

BL: baseline, CI: confidence interval, LSM: least squares mean, MIRI: mirikizumab, NRS: numeric rating scale, PBO: placebo, SC: subcutaneous

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

要がある。

これらの臨床成績で良好なベネフィットリスクバランスが示されたことから, ミリキズマブは, 新規作用機序の治療薬として, 中等症から重症の活動性 UC 患者にとって有用な治療選択肢になることが期待される。

現在, ミリキズマブの長期有効性および安全性の評価を目的として, 第2相試験(NCT02589665)およびLUCENT-2試験を完了後, 治験担当医師によってミリキズマブの臨床的ベネフィットが得られると判断された患者を対象に, 非盲検下でミリキズマブ 200 mg を4週ごとに皮下投与

する国際共同第3相長期継続投与試験(LUCENT-3試験, NCT03519945) (図2)を実施中である。また, UC 以外では, クロウン病患者を対象とした多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ・実薬比較, 国際共同第3相試験 (NCT 03926130) および長期継続投与試験 (NCT 04232553) を実施中である。

【利益相反】 筆者である小林拓は, アッヴィ合同会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, ファイザー株式会社, およびヤンセンファーマ株式会社より講演料を, アッヴィ合同会社, Activaid 株式会社, アルフレッサファーマ株式会社, 株式会社JMDC, ギリアド・

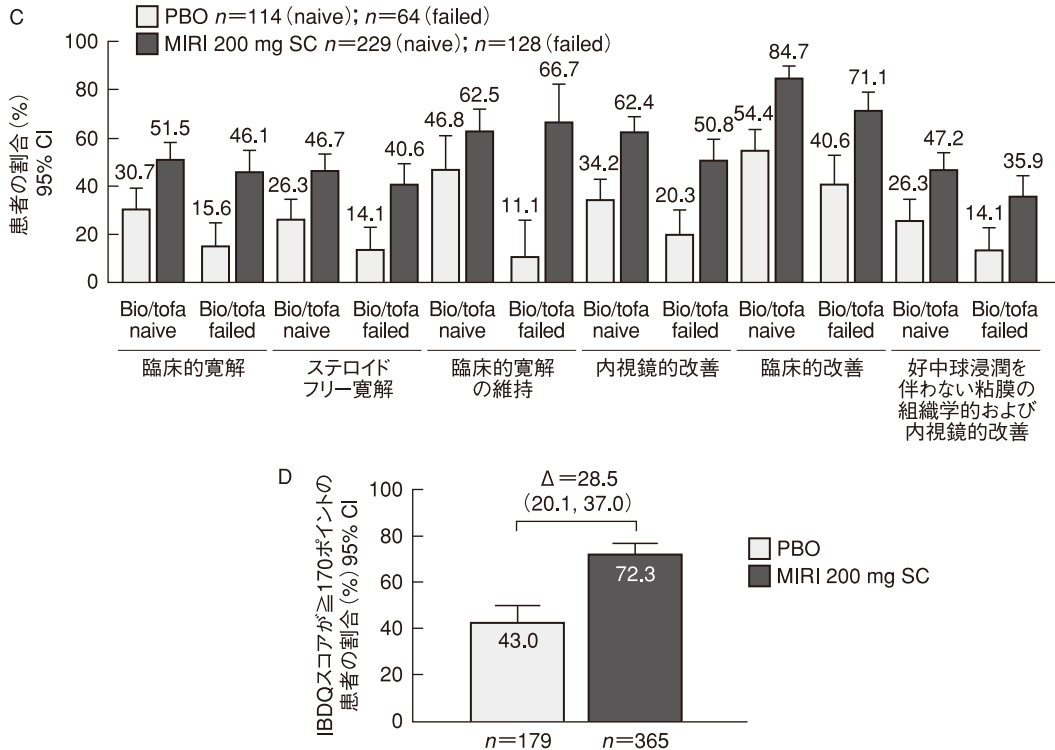


図5 LUCENT-2試験（寛解維持期）の有効性評価（2）

C：生物学的製剤（Bio）またはトファシニブ（tofa）の使用歴別の臨床的寛解，ステロイドフリー寛解，臨床的寛解の維持，内視鏡的改善，臨床的改善，ならびに好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的および内視鏡的改善を達成した患者の割合（40週時）

naiveはBio/tofaの使用歴のない患者，failedはBio/tofaを1種類以上使用して治療反応性が不良であった患者を示す。

D：40週時にIBDQスコアが170ポイント以上の患者の割合

Δ はMIRI群とPBO群の群間差（括弧内は95%信頼区間）

Bio：biologic therapy，CI：confidence interval，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，MIRI：mirikizumab，PBO：placebo，SC：subcutaneous，tofa：tofacitinib

D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

サイエンシズ株式会社，武田薬品工業株式会社，日本イーライリリー株式会社，日本化薬株式会社，ファイザー株式会社，フェリング・ファーマ株式会社，プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，持田製薬株式会社，およびヤンセンファーマ株式会社より研究費・助成金等を，ゼリア新薬工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，および日本化薬株式会社より奨学寄付金等を受領し，アルフレッサファーマ株式会社，株式会社JIMRO，杏林製薬株式会社，ゼリア新薬工業株式会社，ミヤリサン製薬株式会社，および持田製薬株式会社より寄付講座の提供を受けている。松岡克善は，アッヴィ合同会社，EAファーマ株式会社，キッセイ薬品工業株式会社，ギ

リアド・サイエンシズ株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，ファイザー株式会社，持田製薬株式会社，およびヤンセンファーマ株式会社より講演料を，ヤンセンファーマ株式会社より研究費・助成金等を，アッヴィ合同会社，EAファーマ株式会社，田辺三菱製薬株式会社，日本化薬株式会社，および持田製薬株式会社より奨学寄付金等を受領している。日比紀文は，アッヴィ合同会社，EAファーマ株式会社，株式会社JIMRO，サンド株式会社，ゼリア新薬工業株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，ファイザー株式会社，持田製薬株式会社，およびヤンセンファーマ株式会社より講演料を，アッヴィ合同会社，

表3 安全性の概要 (LUCENT-1 試験・LUCENT-2 試験, 安全性解析対象集団)

	LUCENT-1 試験・寛解導入期		LUCENT-2 試験・寛解維持期 (ミリキズマブレスポンダー)	
	プラセボ n=321	ミリキズマブ 300 mg IV n=958	プラセボ n=192	ミリキズマブ 200 mg SC n=389
TEAE	148 (46.1)	426 (44.5)	132 (68.8)	251 (64.5)
重篤な有害事象	17 (5.3)	27 (2.8)	15 (7.8)	13 (3.3)
投与中止に至った有害事象	23 (7.2)	15 (1.6)	16 (8.3)	6 (1.5)
死亡 ^a	0	0	1 (0.5)	0
TEAE ^b				
上咽頭炎	10 (3.1)	39 (4.1)	11 (5.7)	28 (7.2)
関節痛	4 (1.2)	20 (2.1)	8 (4.2)	26 (6.7)
潰瘍性大腸炎	24 (7.5)	17 (1.8)	40 (20.8)	26 (6.7)
注射部位疼痛	—	—	6 (3.1)	17 (4.4)
頭痛	9 (2.8)	32 (3.3)	2 (1.0)	16 (4.1)
発疹	2 (0.6)	5 (0.5)	0	14 (3.6)
発熱	3 (0.9)	14 (1.5)	5 (2.6)	13 (3.3)
貧血	19 (5.9)	32 (3.3)	9 (4.7)	8 (2.1)
注目すべき有害事象				
感染症	45 (14.0)	145 (15.1)	44 (22.9)	93 (23.9)
重篤な感染症	2 (0.6)	7 (0.7)	3 (1.6)	3 (0.8)
日和見感染 ^c	1 (0.3)	5 (0.5)	0	5 (1.3)
脳心血管イベント ^d	2 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.5)	0
悪性腫瘍 ^e	0	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.3)
うつ病 ^f	2 (0.6)	4 (0.4)	0	4 (1.0)
自殺・自傷行為 ^g	0	0	0	1 (0.3)
肝関連事象	5 (1.6)	15 (1.6)	4 (2.1)	12 (3.1)
治験薬投与日に発現した過敏症反応 ^h	1 (0.3)	10 (1.0)	2 (1.0)	7 (1.8)
注入部位反応または注射部位反応 ⁱ	1 (0.3)	4 (0.4)	8 (4.2)	34 (8.7)

データはn (%)を示す。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者。なお、LUCENT-2試験はミリキズマブレスポンダー(LUCENT-1試験のミリキズマブ寛解導入療法により臨床的改善 [modified Mayo score がベースラインから2ポイント以上かつ30%以上の低下, かつ, 直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイント以上の低下もしくは直腸出血サブスコアが0または1]を達成した患者)を対象とした。

a: 寛解維持期にCOVID-19による死亡が1名(プラセボ群)で報告された。また、本集計の対象期間外である寛解導入期の追跡調査期に、2名(ミリキズマブ群)の死亡(心突然死、播種性血管内凝固が各1名)が報告された。

b: 寛解導入期または寛解維持期に、いずれかの群で3%以上に発現したTEAE。寛解維持期でのミリキズマブ群で発現割合順に示した。

c: 日和見感染はWinthrop KK, et al, 2015¹⁷⁾に基づき、特定のMedDRA用語を使用して日和見感染とみなされる感染を特定した。寛解導入期には、プラセボ群で帯状疱疹(1名)、ミリキズマブ群で食道カンジダ症(1名)、サイトメガロウイルス大腸炎(2名)、帯状疱疹(1名)、腸結核(1名)が認められた。寛解維持期には、ミリキズマブ群で口腔カンジダ症(1名)、帯状疱疹(4名)が認められた。寛解導入期のサイトメガロウイルス大腸炎1名、寛解維持期の帯状疱疹1名は高度であったが、その他は軽度または中等度でミリキズマブの投与中止に至ったものはなかった。

d: 寛解導入期に主要心血管イベントの発現はなかった。寛解維持期にプラセボ群で虚血性脳卒中が1名に報告された。

e: 寛解導入期にミリキズマブ群で認められた2名はいずれも結腸腺癌であった。寛解維持期にプラセボ群で基底細胞癌(1名)、ミリキズマブ群で胃癌(1名)が認められた。寛解導入期後の追跡調査期に認められた1名の結腸直腸癌は表中には含まれない。

f: 自殺・自傷行為は除く。

g: 自殺企図(1名)は、診療録からうつ病の既往とこれまでに自殺企図があったことが確認され、治験薬との関連はないと考えられた。

h: 治験薬投与から24時間以内または時間が不明な場合は治験薬投与日。寛解導入期に重篤な過敏症やアナフィラキシー反応は認められなかった。「過敏症反応」はアレルギー性または過敏性病因の可能性が高い全身性イベントを説明するための包括的な用語として使用された。寛解導入期および寛解維持期での分析には、SMQ(狭域語)でアナフィラキシー反応、過敏症、および血管浮腫が用いられた。寛解維持期にプラセボ群でアナフィラキシーが1名に認められた。

i: 注入部位反応は寛解導入期の、注射部位反応は寛解維持期の注目すべき有害事象。

COVID-19: coronavirus disease 2019, IV: intravenous, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SC: subcutaneous, SMQ: standardized MedDRA queries, TEAE: treatment-emergent adverse events
D'Haens G, et al. N Engl J Med 2023;388:2444-55.¹⁶⁾より作成。

Activaid 株式会社, アルフレッサファーマ株式会社, 株式会社 JMDC, ギリアド・サイエンシズ株式会社, 武田薬品工業株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本化薬株式会社, ファイザー株式会社, フェリング・ファーマ株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 持田製薬株式会社, およびヤンセンファーマ株式会社より研究費・助成金等を, アッヴィ合同会社, ゼリア新薬工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, および日本化薬株式会社より奨学寄付金等を受領し, アルフレッサファーマ株式会社, 株式会社 JIMRO, 杏林製薬株式会社, ゼリア新薬工業株式会社, ミヤリサン製薬株式会社, および持田製薬株式会社より寄付講座の提供を受けている。吉澤健一は日本イーライリリー株式会社の社員, 石塚智子は元社員である。また, 吉澤健一はイーライリリー社の株式を保有している。

【謝 辞】 本総説の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し, 投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。Good Publication Practice を遵守のうえ, 本総説のライティング・投稿サポートには, ProScribe 株式会社 (Envision Pharma Group) の海老名寛子が関与した。

文 献

- 1) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (久松班) 令和3年度分担研究報告書, 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 (令和3年度改訂版). <http://www.ibd-japan.org/pdf/doc15.pdf> (2022年10月27日閲覧).
- 2) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54:1070-7.
- 3) Hibi T, Ishibashi T, Ikenoue Y, Yoshihara R, Nihei A, Kobayashi T. Ulcerative colitis: disease burden, impact on daily life, and reluctance to consult medical professionals: results from a Japanese internet survey. *Inflamm Intest Dis* 2020;5:27-35.
- 4) Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1090-100.
- 5) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14⁺ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J Clin Invest* 2008;118:2269-80.
- 6) Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008;57:1682-9.
- 7) Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol* 2021;56:489-526.
- 8) Fiorino G, D'Amico F, Italia A, Gilardi D, Furfaro F, Danese S. JAK inhibitors: novel developments in management of ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;32-3, 89-93.
- 9) Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:182-97.
- 10) Singh S, George J, Boland BS, Vande Castele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12:635-43.
- 11) Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:537-49. e10.
- 12) Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol* 2012;42:2263-73.
- 13) Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
- 14) Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, Brand S. Emerging treatment options in inflammatory bowel disease: Janus kinases, stem cells, and more. *Digestion* 2020;101 Suppl 1:69-82.
- 15) ヤンセンファーマ株式会社. ステララ®皮下注 45 mg シリンジ・点滴静注 130 mg 医薬品インタビューフォーム. 2021年11月(第16版). https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/800155_3999431G1025_1_016_1F.pdf (2022年10月27日閲覧).
- 16) D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2023;388:2444-55.
- 17) Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*

2015;74:2107-16.

- 18) Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial.

Lancet 2022;399:2031-46.

- 19) D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet 2022;399:2015-30.

Clinical Trial Results of Mirikizumab (an Anti-IL-23 p19 Antibody), a New Treatment for Ulcerative Colitis

Taku Kobayashi¹⁾, Katsuyoshi Matsuoka²⁾, Tomoko Ishizuka³⁾,
Kenichi Yoshizawa⁴⁾ and Toshifumi Hibi¹⁾

¹⁾Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato University, Kitasato Institute Hospital, Tokyo, Japan

²⁾Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan

³⁾Eli Lilly Japan K. K., Japan Drug Development and Medical Affairs, Kobe, Japan*

⁴⁾Eli Lilly Japan K. K., Quality & Patient Safety, Kobe, Japan

*Affiliation during this review article preparation

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of unknown cause that mainly forms erosions and ulcers in the colonic mucosa. UC is characterized by symptoms such as persistent/recurrent diarrhea, bloody stools, and abdominal pain. Severe distressing symptoms, such as bowel urgency and fecal incontinence, restrict patients' social activities and reduce their quality of life (QOL). Mirikizumab is a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody being developed as a treatment for UC that targets the p19 subunit of interleukin-23, a cytokine involved in colonic mucosal inflammation, using a novel mechanism of action. Two randomized, double-blind, placebo-controlled, global (including Japan) phase 3 studies in patients with moderately to severely active UC (LUCENT-1 study [induction phase] and LUCENT-2 study [maintenance phase]) demonstrated consistent efficacy of mirikizumab in both the induction and maintenance phases across the following: clinical symptomatic/disease activity endpoints, including stool frequency, rectal bleeding, and bowel urgency; endoscopic/histological endpoints to evaluate colon inflammation; and health-related QOL endpoints. In addition, symptom control and improvement in disease activity were observed early after the start of administration and maintained for up to 52 weeks. The overall safety profile of mirikizumab was acceptable, and the risks did not appear to outweigh the clinical benefits. Here, we provide an overview of the results of the two clinical trials.

<2023年4月11日 受稿>