

原 著

クローン病患者でのミリキズマブの有効性・安全性： 第3相試験（VIVID-1試験）全体集団および 日本人集団の主要結果

久松 理一¹・渡辺 守²・山本 千詠³
里井 洋一³・田中 大³・Nathan Morris⁴
Marijana Protic⁴・Rodrigo Escobar⁴・日比 紀文⁵

要 旨

目的：中等症から重症の活動性クローン病（CD）患者を対象にミリキズマブ（Miri）の有効性・安全性を評価した国際共同第3相試験（VIVID-1）の日本人集団での結果を全体集団の結果とともに報告する。

方法：18歳以上のCD患者をMiri群，ウステキヌマブ（UST）群，プラセボ（PBO）群に6：3：2の比で割り付け，52週間投与した。

結果：有効性解析対象集団1065名（Miri群579名，UST群287名，PBO群199名）のうち日本人は26名（Miri群10名，UST群12名，PBO群4名）であった。2つの主要評価項目である12週時に患者報告アウトカム（PRO）による臨床的改善かつ52週時に内視鏡的改善を示した患者の割合は，全体集団でMiri群38.0%，PBO群9.0%，日本人集団でMiri群40.0%，PBO群0%であり，12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にクローン病活動指数（CDAI）による臨床的寛解を示した患者の割合は，全体集団でMiri群45.4%，PBO群19.6%，日本人集団でMiri群70.0%，PBO群25.0%であった。52週間での有害事象は，全体集団でMiri群495/630名，UST群239/309名，PBO群154/211名，日本人集団でMiri群9/11名，UST群13/13名，PBO群4/4名に認められた。

結論：Miriは，全体集団と同様に日本人CD患者でも臨床的に意義のある改善を示し，新たな安全性の懸念は示されなかった。

1：杏林大学医学部 消化器内科学 2：順天堂大学 大学院医学研究科 3：日本イーライリリー株式会社

4：Eli Lilly and Company 5：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

責任著者連絡先：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 田中 大

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28

Tel：078-242-9826 E-mail：tanaka_masaru@lilly.com

キーワード：クローン病，Interleukin-23 Subunit p19，日本人，ミリキズマブ，第3相試験

はじめに

クローン病 (Crohn's disease : CD) は、消化管に慢性炎症が起こる原因不明の免疫介在性疾患である^{1)~3)}。2015年の全国疫学調査で、日本のCD患者数は70700人、人口10万人あたりのCD有病率は55.6と報告され⁴⁾⁵⁾、1991年の推定CD患者数 (7400人)⁶⁾と比較し約10倍増加している。CDの臨床像は病変の部位や範囲にもよるが、下痢、腹痛、便意切迫感などの消化管症状および発熱、体重減少および倦怠感などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。再燃と寛解を繰り返す経過の中で、これらの症状は日常生活に影響を及ぼすと同時に、生活の質 (quality of life : QOL) の低下に関わっている⁷⁾。

欧州、米国でのガイドライン、日本の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班によるCD治療指針では、治療目標として、短期的には臨床症状の改善を、中期的には臨床症状の寛解および炎症マーカーの正常化、長期的には腸管粘膜の治癒および患者報告アウトカム (patient reported outcome : PRO) によるQOLの改善を目指す、treat-to-target (T2T) 戦略が推奨されている^{1)7)~9)}。

現在のところ、CDに対する根治治療法はなく、中等症から重症の活動性CDに対する内科治療は、通常、栄養療法、および5-アミノサリチル酸製剤、コルチコステロイド、チオプリン製剤ならびに生物学的製剤・ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害薬などを用いた薬物療法である⁷⁾。中等症から重症のCD患者は長期にわたって治療する必要があるが、これまでに、CD患者の多くで生物学的製剤およびJAK阻害薬に対して効果不十分、不耐、または無効であることが複数報告されている¹⁰⁾。具体的には、生物学的製剤の抗TNF抗体製剤の治療を受けたCD患者のうち約3分の1が治療反応を示さず、初回抗TNF製剤に

反応した患者でも約3分の1でその後無効または不耐となっている¹⁰⁾。また、米国では、生物学的製剤に治療反応性を示さず治療を中止した患者の割合は最初の3カ月で最大25%、12カ月で最大65%と報告されている¹¹⁾。CDが主に10~20歳代の若年者に好発し¹²⁾、就学・就労が困難となる患者も多いこと¹³⁾¹⁴⁾を考慮すると、患者の生活スタイルや希望に応じて長期に治療継続が可能な薬剤の開発が必要である。

ミリキズマブは、ヒトインターロイキン (interleukin : IL)-23のp19サブユニットに結合し、IL-23とIL-23受容体との結合を阻害するヒト化免疫グロブリンG4 (immunoglobulin G4 : IgG4) モノクローナル抗体で¹⁵⁾¹⁶⁾、日本では、2023年に既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。CDの治療薬としてのミリキズマブの有効性・安全性を評価するため、中等症から重症の活動性CD患者を対象とした国際共同第3相試験 (VIVID-1試験, NCT03926130) が実施された。VIVID-1試験で、ミリキズマブは主要評価項目および主な副次的評価項目でプラセボ群と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した¹⁹⁾。

本稿では、VIVID-1試験の全体集団の結果 (既報)¹⁹⁾とともに、日本人集団での結果を報告する。

I 対象と方法

本試験の試験方法はすでに公表されているため¹⁹⁾、本稿では概要を示す。

1. 試験デザイン

VIVID-1試験は、第3相、国際共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボおよび実薬対照、treat-through試験である (試験期間 : 2019年7月23日~2023年8月23日、データ固定日 : 2023年10月4日)¹⁹⁾。本試験は、最長5週間のスクリーニング期、

12週間の導入期、および40週間の維持期で構成され、治験薬の総投与期間は52週間とした(図1)。対象患者は、ミリキズマブ群(0, 4, 8週時に900mgを静脈内投与、12週時から300mgを4週ごとに皮下投与)、ウステクスマブ群(0週時に6mg/kgを静脈内投与、8週時から90mgを8週ごとに皮下投与)、プラセボ群に6:3:2の比で割り付けられた。12週時にプラセボ群で臨床的改善が認められた患者にはプラセボが、認められなかった患者にはミリキズマブが、盲検下で52週時まで投与された。

本試験の試験実施計画書、患者への説明・同意文書、その他の関連文書は、各実施医療機関の治験審査委員会または独立倫理審査委員会で承認を得た。本試験は、ヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会の国際倫理指針、および医薬品規制調査国際会議のGood Clinical Practice Guidelineに従って実施された。患者からの同意は、試験に関連するあらゆる手順が開始される前に文書で取得した。

2. 対象患者

18歳以上80歳以下で、導入期0週時(ベースライン)の3カ月以上前にCDと確定診断され、免疫調整剤などの従来治療または生物学的製剤に効果不十分(抗IL-12/23p40抗体製剤およびIL-23p19抗体製剤を投与された患者は除外基準に該当)であり、ベースライン時に中等症から重症の活動性CD(1日平均排便回数が4回以上、1日平均腹痛スコアが2以上のいずれか、またはその両方)を有し、無作為化前21日以内に中央判定によるSimple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD)合計スコアが7以上の回腸結腸型CDまたはスコア4以上の回腸局限型CDを有する患者を対象とした。なお、SES-CD合計スコアが回腸結腸型CDでは3以上かつ7未満、回腸局限型CDでは4未満で、回腸、結腸のいずれか、またはその両方に1つ以上の大きな潰瘍があり、「潰瘍のサイズ」の項目でサ

ブスコアが2以上、「潰瘍の面積」の項目でサブスコアが1以上の患者の組み入れは、全体の最大10%まで許容した。

3. 評価項目

本試験では、2つの主要評価項目(co-primary)として、12週時にPROによる臨床的改善(排便回数、腹痛スコアのいずれか、またはその両方が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)かつ52週時に内視鏡的改善(SES-CD合計スコアがベースラインから50%以上減少)を示した患者の割合、および12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にクローン病活動指数(Crohn's Disease Activity Index: CDAI)による臨床的寛解(CDAIスコアが150未満)を示した患者の割合を指標として、プラセボに対するミリキズマブの優越性を評価した。主な副次的評価項目およびその他の副次的評価項目は、補足資料表1に示した。

安全性の評価項目は、treatment-emergent adverse events (TEAE)、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、注目すべき有害事象(感染症、重篤な感染症、日和見感染症、注射部位に関する事象、脳心血管系事象、悪性腫瘍、自殺念慮と自殺関連行動、肝関連の有害事象)、および免疫原性(treatment-emergent anti-drug antibodies: TE-ADA)とした。

4. 統計解析

統計解析の詳細は既報告のため¹⁹⁾、本稿では、サンプルサイズの決定、解析対象集団、全体集団での主要評価項目および主な副次的評価項目の解析方法の要約を示す。

サンプルサイズは1100名とした。Primary analysis set (PAS) 集団には無作為割り付けされた患者の約90%に該当する990名が含まれ、2つの主要評価項目でのプラセボに対するミリキズマブの優越性を示すための検出力は90%を超えると推定された。この検出力は、有意水準 $\alpha=0.005$ とする両側カイ二乗検定お

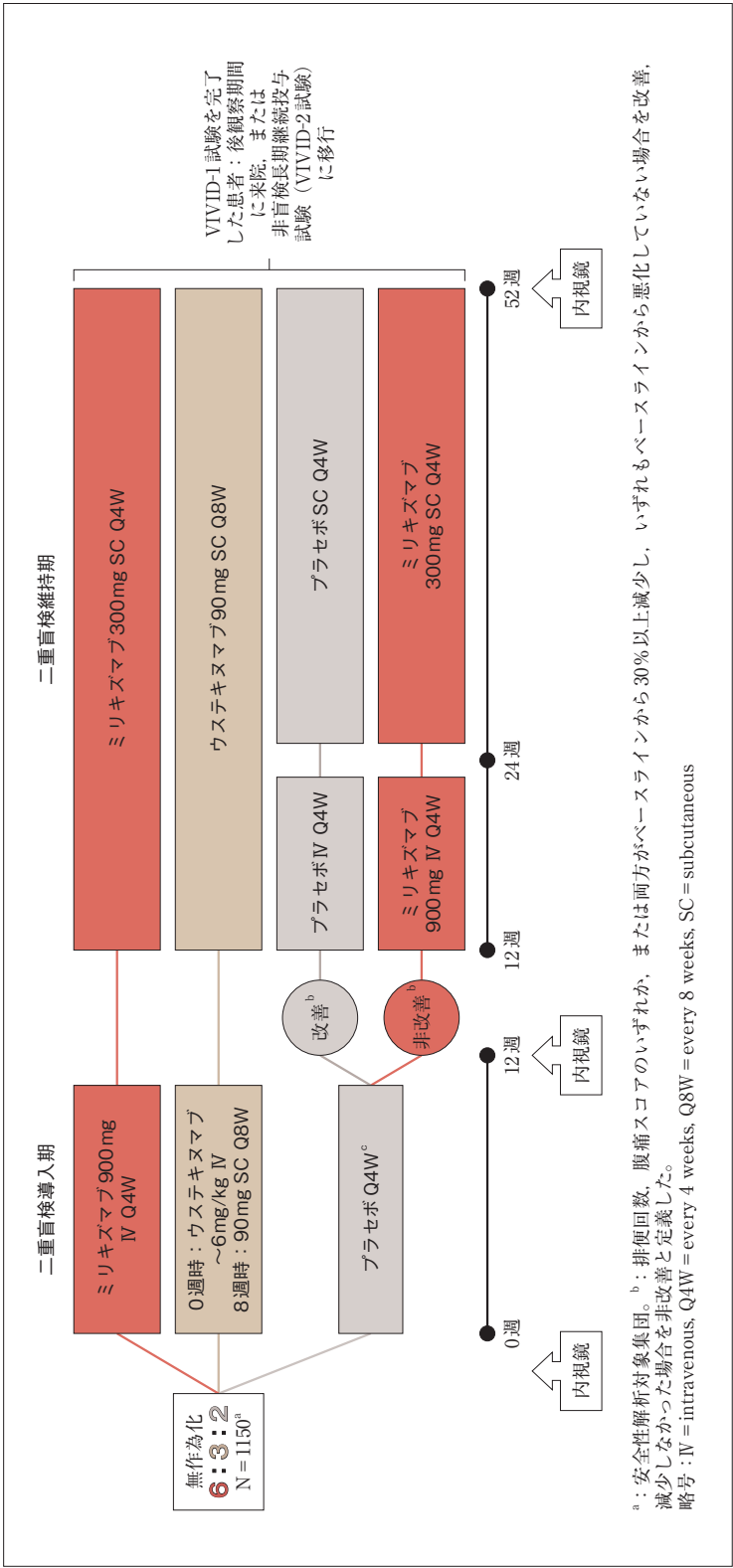


図1 VIVID-1試験デザイン

よび主要評価項目の推定反応率（ミリキズマブが33%，プラセボが10%）に基づき推定した。

有効性の解析には，PAS集団を用いた。PAS集団は，無作為化され，ベースラインのSES-CD合計スコアが回腸結腸型CDでは7以上，回腸局限型CDでは4以上であり，少なくとも1回治験薬を投与された患者とした。安全性の解析には，少なくとも1回の治験薬を投与された患者全員を含めた安全性解析対象集団を用いた。2つの主要評価項目は別々に解析され，いずれも統計学的に有意であった場合に主要評価項目達成とみなされた。主要評価項目のミリキズマブ群とプラセボ群の（優越性の）比較には，層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel（CMH）のカイ二乗検定を用いた。層別因子は生物学的製剤の治療不良歴（あり，なし），ベースラインのコルチコステロイドの使用歴（あり，なし），ベースラインのSES-CD合計スコア（12未満，12以上），ベースラインの排便スコアおよびベースラインの腹痛スコア（それぞれのスコアが7以上および2.5以上，7以上および2.5未満，7未満および2.5以上，7未満および2.5未満），地域（北アメリカ，欧州，その他）とした。各評価項目を達成した患者の割合では，推定値，群間差，および差の95%または99.5%信頼区間を算出した。投与群間の比較には，CMHのカイ二乗検定によるp値を示した。全体集団で，生物学的製剤の治療不良歴の有無によるサブグループ解析を行った。ミリキズマブのウステキヌマブに対する非劣性評価には，非劣性マージンを10%とした2群間の調整リスク差を，Z検定を用いて解析した。副次的評価項目のカテゴリ変数の解析は，主要評価項目の解析と同様にCMH検定を用いた。経時的な連続変数〔便意切迫感に関するnumeric rating scale（NRS）スコア，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigueスコア〕の解析は，

各評価時点でmodified baseline observation carried forward法（mBOCF）を使用した共分散分析を用いた。プラセボ群で12週時に非改善と判定された患者（12週以降のデータ），特定の時点でデータが欠測している患者，特定の時点の前に治験薬の投与を中止した患者，またはCDの併用薬に変更があった患者は，主要評価項目および主な副次的評価項目の二値変数の解析の際に無効と扱われ，その欠測値は，non-responder imputation（NRI）法を用いて補完された。主要評価項目および主な副次的評価項目で，全体での第一種の過誤の確率を制御するため，多重性の調整にはグラフィカルアプローチを使用した¹⁹⁾。

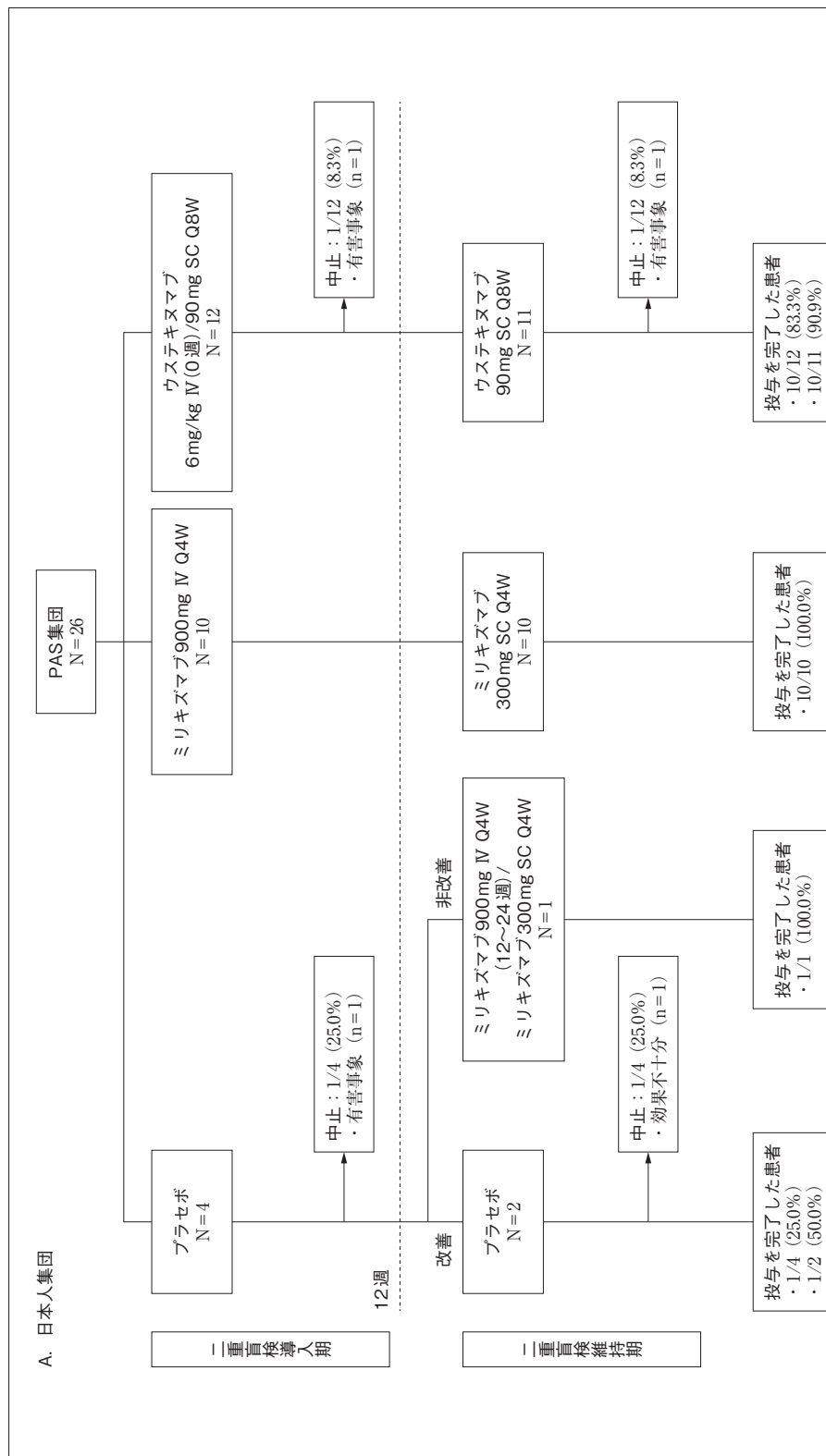
TEAEは，治験薬投与後から試験終了までに発現または重症度が悪化した事象と定義し，有害事象はICH国際医薬用語集（The Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）Version 26.0を用いてコード化した。導入期（0～12週）および投与期間全体（0～52週）の有害事象発現割合を算出した。投与期間全体の有害事象の発現割合は，3つの投与群それぞれの52週時の曝露期間で調整した発現率（exposure-adjusted incidence rates：EAIR）を用いて比較した。

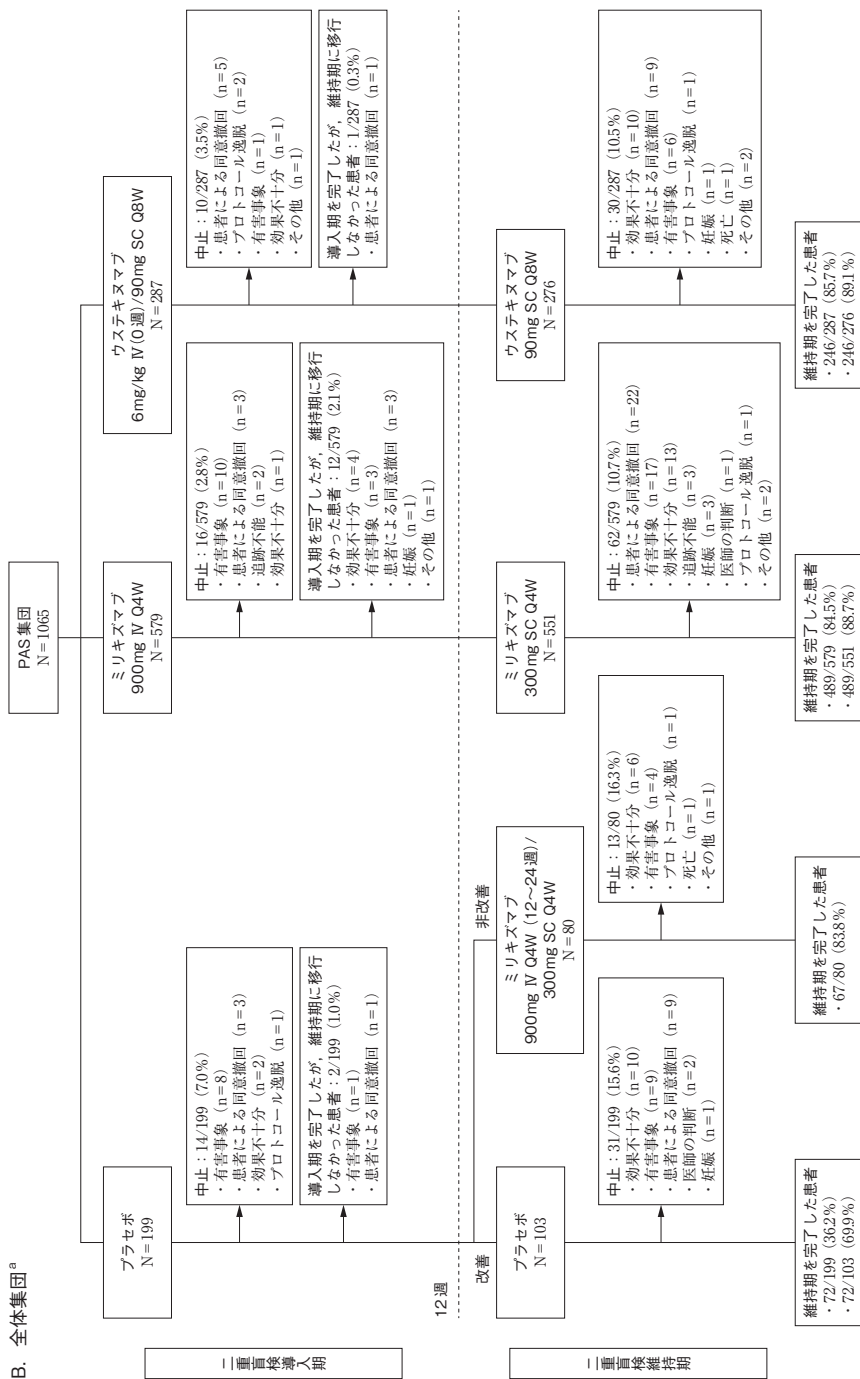
日本人集団のデータは投与群ごとに要約統計量を算出した。日本人集団と全体集団との有効性および安全性の一貫性の評価では，統計学的検定は行わなかった。

Ⅱ 結 果

1. 患者内訳

無作為化された患者は1152名，PAS集団は1065名で，うち日本人は26名（プラセボ群4名，ミリキズマブ群10名，ウステキヌマブ群12名）であった（図2）。24名が導入期を完了し，22名が維持期を完了した（プラセボ群2名，ミリキズマブ群10名，ウステキヌマブ群10名）。プラセボ群の1名は12週時にPROに





日本人集団のプラセボ群およびウスステキスマブ群、および全体集団のプラセボ群、ミリキズマブ群、ウスステキスマブ群の維持期を完了した患者の割合：上段は導入期開始時点の患者数、下段は維持期開始時の患者数を分母として算出した。プラセボ群で導入期終了時に非改善と評価された患者の、維持期終了時の患者の割合は、維持期開始時の患者数を分母として算出した。

^a : 全体集団の結果は Ferrante M, et al Lancet. 2024¹⁰⁾ より作成。

略号 : IV = intravenous, PAS = primary analysis set, Q4W = every 4 weeks, Q8W = every 8 weeks, SC = subcutaneous

図2 患者の内訳

よる臨床的改善が認められなかったため、盲検下でミリキズマブ群に切り替えられた。試験中止の主な理由は有害事象であった（図2）。

2. ベースラインの患者背景

全体集団，日本人集団のベースラインの人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で類似していた（表1）。男性の割合，罹患部位が回腸および大腸であった患者の割合，平均SES-CD合計スコアは，すべての投与群で全体集団に比べて日本人集団で高く，CDAIスコア，1日あたりの平均排便回数，および便秘切迫感に関するNRSスコア（いずれも平均値）は，すべての投与群で全体集団に比べて日本人集団で低かった。CDの平均罹病期間は全体集団で7.4年，日本人集団で10.9年であった。生物学的製剤の治療不良歴があった患者の割合は全体集団で48.5%，日本人集団で80.8%であった。

3. 有効性

2つの主要評価項目について，全体集団では，12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時に内視鏡的改善を示した患者の割合はミリキズマブ群38.0%，プラセボ群9.0%，12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合はミリキズマブ群45.4%，プラセボ群19.6%であり，いずれもプラセボ群に比べてミリキズマブ群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.000001$ ）（図3-A，B）。日本人集団では，12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時に内視鏡的改善を示した患者の割合はミリキズマブ群で40.0%（4/10名），プラセボ群では0%（0/4名）（図3-A），12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合はミリキズマブ群で70.0%（7/10名），プラセボ群で25.0%（1/4名）であった（図3-B）。

全体集団で，生物学的製剤の治療不良歴ありの患者集団では，12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時に内視鏡的改善を示した

患者の割合（プラセボ群6.2%，ミリキズマブ群36.7%），12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合（それぞれ12.4%，43.4%）いずれもプラセボ群と比べてミリキズマブ群で有意に高かった（いずれも $p<0.000001$ ）（図3-A，B）。生物学的製剤の治療不良歴なしの患者集団でも，同様であった。

全体集団では，すべての主な副次的評価項目で，プラセボ群に比べてミリキズマブ群で有意かつ臨床的に意味のある改善効果を示し（図4-B），日本人集団でも主な副次的評価項目を達成した患者の割合は，プラセボ群に比べてミリキズマブ群で高かった（図4-A）。

全体集団では，12週時および52週時のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの平均変化量がプラセボ群に比べてミリキズマブ群で有意に大きく（12週時： $p=0.000005$ ，52週時： $p<0.000001$ ），日本人集団でもプラセボ群と比べてミリキズマブ群で大きかった（図5-A）。

全体集団では，12週時での便秘切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの平均変化量がプラセボ群に比べてミリキズマブ群で統計学的に有意に大きく（ $p<0.0001$ ），その改善は52週時まで維持された（図5-B）。日本人集団でも20週時を除いてプラセボ群に比べてミリキズマブ群で大きかった（図5-B）。

主な副次的評価項目として設定されたウステキヌマブとの比較で，全体集団での52週時にCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合は，ミリキズマブ群で54.1%，ウステキヌマブ群で48.4%であり，ウステキヌマブに対するミリキズマブの非劣性が示された（非劣性の検定： $p<0.0001$ ）（図6-B）。52週時に内視鏡的改善を示した患者の割合はそれぞれ48.4%，46.3%であり，ウステキヌマブに対するミリキズマブの優越性は示されなかった（ $p=0.51$ ）（図6-B）。両指標とも達成した患者の割合はそれぞれ34.4%，27.9%であった

($p=0.04$) (図6-B)。日本人集団では、52週時のCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合は、ミリキズマブ群で80.0%、ウステクシマブ群で41.7%であり、52週時の内視鏡的改善を示した割合はそれぞれ50.0%、66.7%であった (図6-A)。

4. 安全性

1) 導入期

全体集団でのTEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、ミリキズマブ群に比べてプラセボ群で高く、TEAEの重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった (表2)。日本人集団では、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象はそれぞれ3名、2名 (ミリキズマブ群は各0名) に認められ、死亡は認められなかった。投与期全体を通して、全体集団のいずれかの投与群でEAIRが5%以上の有害事象のうち、日本人集団のミリキズマブ群で発現が認められたTEAEは、貧血、頭痛、および下痢 (各1名) であった。注目すべき有害事象では、肝関連事象 (2名) が認められたもののいずれも軽度であり、重篤な感染症、日和見感染症の発現は認められなかった (表2)。

2) 導入期+維持期

全体集団で、TEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率 (/100人年) は、ミリキズマブ群に比べてプラセボ群で高かった。ミリキズマブ群で日和見感染症が7名に認められた。日本人集団でのTEAEの発現率 (/100人年) は、プラセボ群で343.8、ミリキズマブ群で263.6であり、その重症度は軽度または中等度であった。投与中止に至った有害事象は3名 (ミリキズマブ群0名) で、死亡は認められなかった。投与期全体を通して、全体集団のいずれかの投与群でEAIRが5%以上の有害事象のうち、日本人集団のミリキズマブ群で3名以上に認められたTEAEは貧血および頭痛であった。日本人集団のミリキズマブ群で1名に認められた重篤な有害事象

は貧血であった。注目すべき有害事象では、ミリキズマブ群で感染症が3名に認められたものの、重篤な感染症および日和見感染症は認められなかった。また、肝関連事象が3名に認められたもののいずれも軽度であった (表3)。

全体集団、日本人集団ともに、TE-ADAが陽性であった患者の割合は約10%であった (表4)。

III 考 察

中等症から重症の活動性CD患者を対象としたVIVID-1試験で、全体集団では、主要評価項目、主な副次的評価項目、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を含むその他の副次的評価項目で、プラセボに比べてミリキズマブで統計学的に有意な治療効果が認められた¹⁹⁾。安全性プロファイルは許容範囲内であり、新たな安全性シグナルは認められず、潰瘍性大腸炎での既知の安全性プロファイルと一致していた²⁰⁾。日本人患者数は限定的であったものの、日本人集団では全体集団の結果と同様、主要評価項目および主な副次的評価項目で臨床的に意味のあるミリキズマブの有効性が示され、安全性に関する新たな懸念も認められなかった。

全体集団での主要評価項目の達成は、CD患者においてミリキズマブが早期 (12週時) に臨床的に意味のある改善をもたらすとともに、この効果が長期にわたり維持されることを示すものであると考えられ、長期の治療継続が可能な治療薬として、中等症から重症の活動性CD患者にとって有用であることが示唆された。また、ミリキズマブの有効性 (主要評価項目を達成した患者の割合) は、生物学的製剤に対する治療不良歴の有無にかかわらず類似しており、いずれもプラセボに比べて有意に高かった。この結果から、生物学的製剤の治療不良歴ありの患者に対してもミリキズマブが有効であると考えられた。大半の患者 (10

[p.43 (235) につづく]

表1 参加者の背景 (PAS集団)

	日本人集団 (N=26)			全体集団 (N=1065) ^a		
	ブラセボ (N=4)	ミリキズマブ (N=10)	ウステキシマブ (N=12)	ブラセボ (N=199)	ミリキズマブ (N=579)	ウステキシマブ (N=287)
年齢 (歳), 平均値±S.D.	35.0±16.5	35.1±10.8	37.3±13.8	36.3±12.7	36.0±13.2	36.6±12.7
男性, n (%)	4 (100.0)	8 (80.0)	11 (91.7)	118 (59.3)	332 (57.3)	137 (47.7)
体重 (kg), 平均値±S.D.	61.4±14.1	61.8±12.4	69.0±12.3	69.5±19.0	68.0±18.3	66.9±17.6
BMI (kg/m ²), 平均値±S.D.	21.0±4.3	22.1±4.2	23.8±4.7	23.8±5.8	23.2±5.4	23.3±5.5
人種, n (%) ^b	n = 4	n = 10	n = 12	n = 193	n = 571	n = 286
白人	0	0	0	144 (74.6)	408 (71.5)	201 (70.3)
アジア系	4 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	42 (21.8)	148 (25.9)	74 (25.9)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	5 (2.6)	10 (1.8)	8 (2.8)
アメリカインディアンまたは アラスカ先住民	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.7)
複数	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)
居住地域, n (%)						
ヨーロッパおよびその他の地域	0	0	0	117 (58.8)	319 (55.1)	155 (54.0)
アジア	4 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	46 (23.1)	153 (26.4)	75 (26.1)
北アメリカ	0	0	0	27 (13.6)	77 (13.3)	37 (12.9)
中米または南アメリカ	0	0	0	9 (4.5)	30 (5.2)	20 (7.0)
罹病期間 (年), 平均値±S.D.	6.7±2.2	9.7±10.0	13.1±12.5	7.8±7.4	7.4±8.2	7.2±7.7
罹患部位, n (%)						
回腸のみ	0	1 (10.0)	1 (8.3)	19 (9.5)	65 (11.2)	29 (10.1)
大腸のみ	1 (25.0)	3 (30.0)	3 (25.0)	77 (38.7)	225 (38.9)	120 (41.8)
回腸および大腸	3 (75.0)	6 (60.0)	8 (66.7)	103 (51.8)	289 (49.9)	138 (48.1)

前治療時に1剤以上の生物学的製剤の 治療不良歴あり	2 (50.0)	9 (90.0)	10 (83.3)	97 (48.7)	281 (48.5)	139 (48.4)
免疫調整剤の使用あり	0	5 (50.0)	4 (33.3)	58 (29.1)	146 (25.2)	87 (30.3)
CDAI, 平均値±S.D.	294.7±78.6	275.8±75.2	286.1±61.2	318.9±86.2	323.1±85.8	318.5±93.2
1日あたりの平均排便回数, 平均値±S.D.	4.8±3.2	4.7±2.6	4.8±2.0	5.8±3.2	5.7±3.0	5.7±2.9
1日あたりの平均腹痛スコア, 平均値±S.D.	2.0±0.4	1.7±0.4	1.6±0.8	2.1±0.6	2.1±0.6	2.1±0.6
SES-CD合計スコア, 平均値±S.D.	15.5±4.7	15.6±5.2	15.6±7.9	13.1±6.0	13.5±6.6	13.9±6.6
hs-CRP (mg/L), 中央値 (Q1, Q3)	16.2 (5.9, 93.0)	8.3 (0.6, 18.0)	4.9 (2.7, 22.7)	7.6 (2.9, 18.8)	8.5 (2.9, 25.0)	8.9 (3.4, 24.8)
便中カルプロテクチン ($\mu\text{g/g}$), 中央値 (Q1, Q3)	4338.0 ^c (1676.0, 4538.0)	1309.0 ^d (292.0, 2383.0)	885.0 (333.0, 1324.0)	1161.0 (324.0, 2170.0)	1315.0 (444.0, 2676.0)	1489.0 (519.0, 2814.0)
便意切迫感に関するNRSスコア, 平均値±S.D.	5.7±1.8	3.8±1.2	5.4±2.3	6.6±2.1	6.6±2.1	6.5±2.1
FACIT-Fatigue スコア, 平均値±S.D.	31.8±13.0	33.8±14.6	32.1±10.8	32.3±11.1	31.5±11.6	30.9±12.0

^a: 全体集団の結果はFerrante M, et al. Lancet. 2024^[9]より作成。

^b: 欠測値のない参加者を分母として割合を算出した。

^c: 解析対象者3名の数値を示す。

^d: 解析対象者9名の数値を示す。

略号: BMI = body mass index, CD = Crohn's disease, CDAI = CD activity index, FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, N = number of participants in the analysis population, n = number of participants in the specified category, NRS = numeric rating scale, PAS = primary analysis set, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile, S.D. = standard deviation, SES-CD = Simple Endoscopic Score for CD

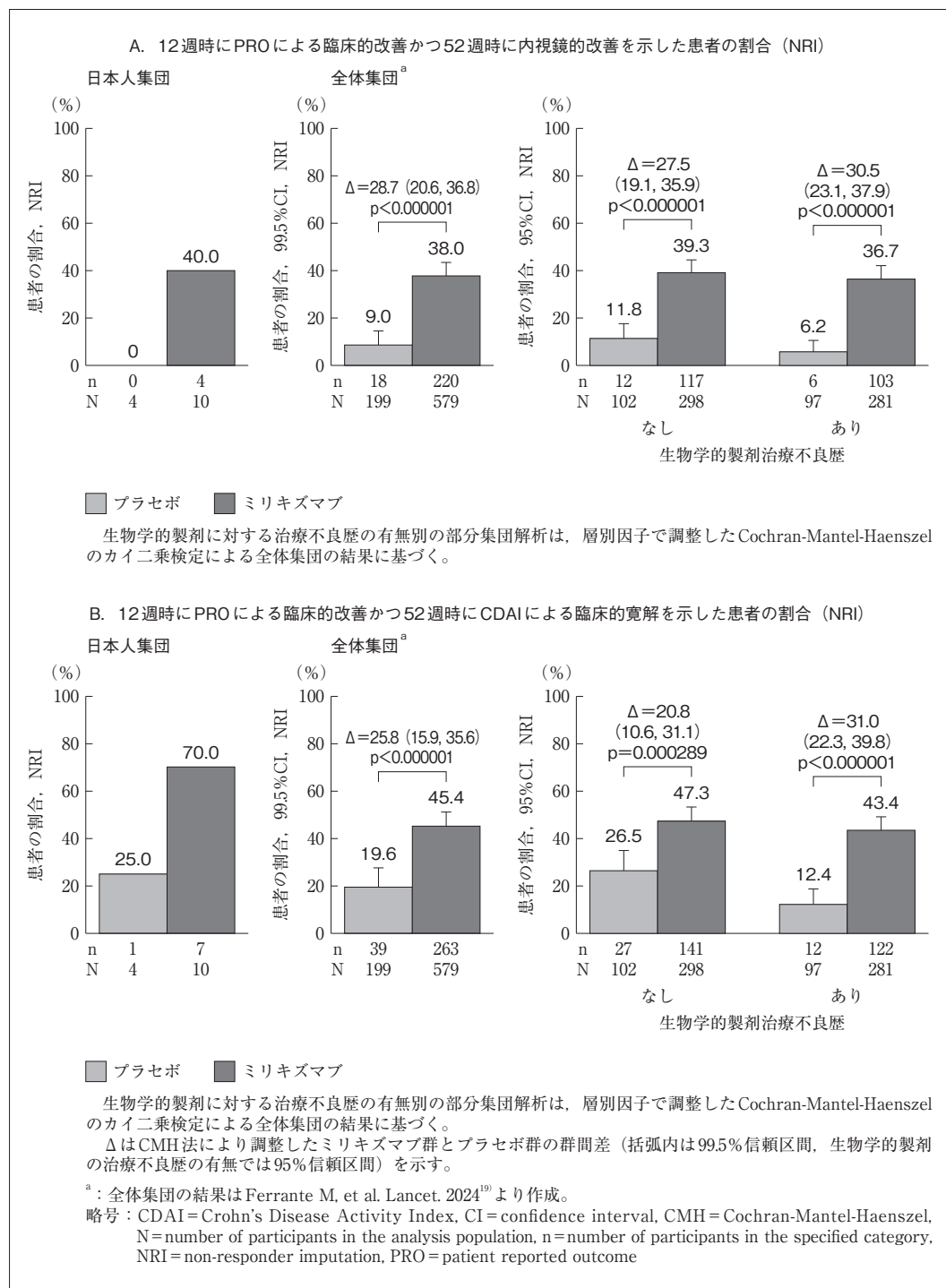


図3 主要評価項目 (ミリキズマブとプラセボの比較)

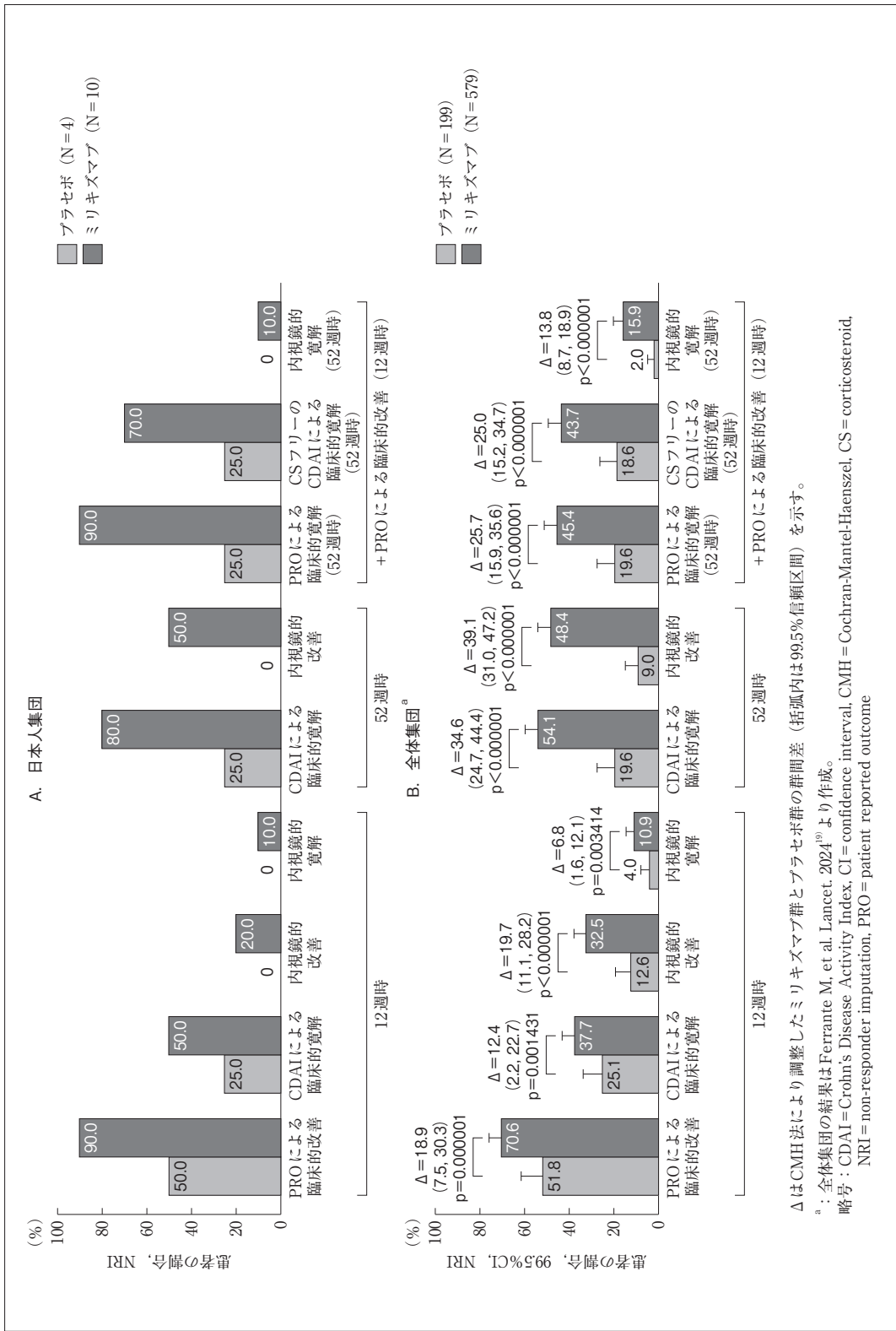


図4 主な副次的評価項目 (ミリキズマブとプラセボの比較)

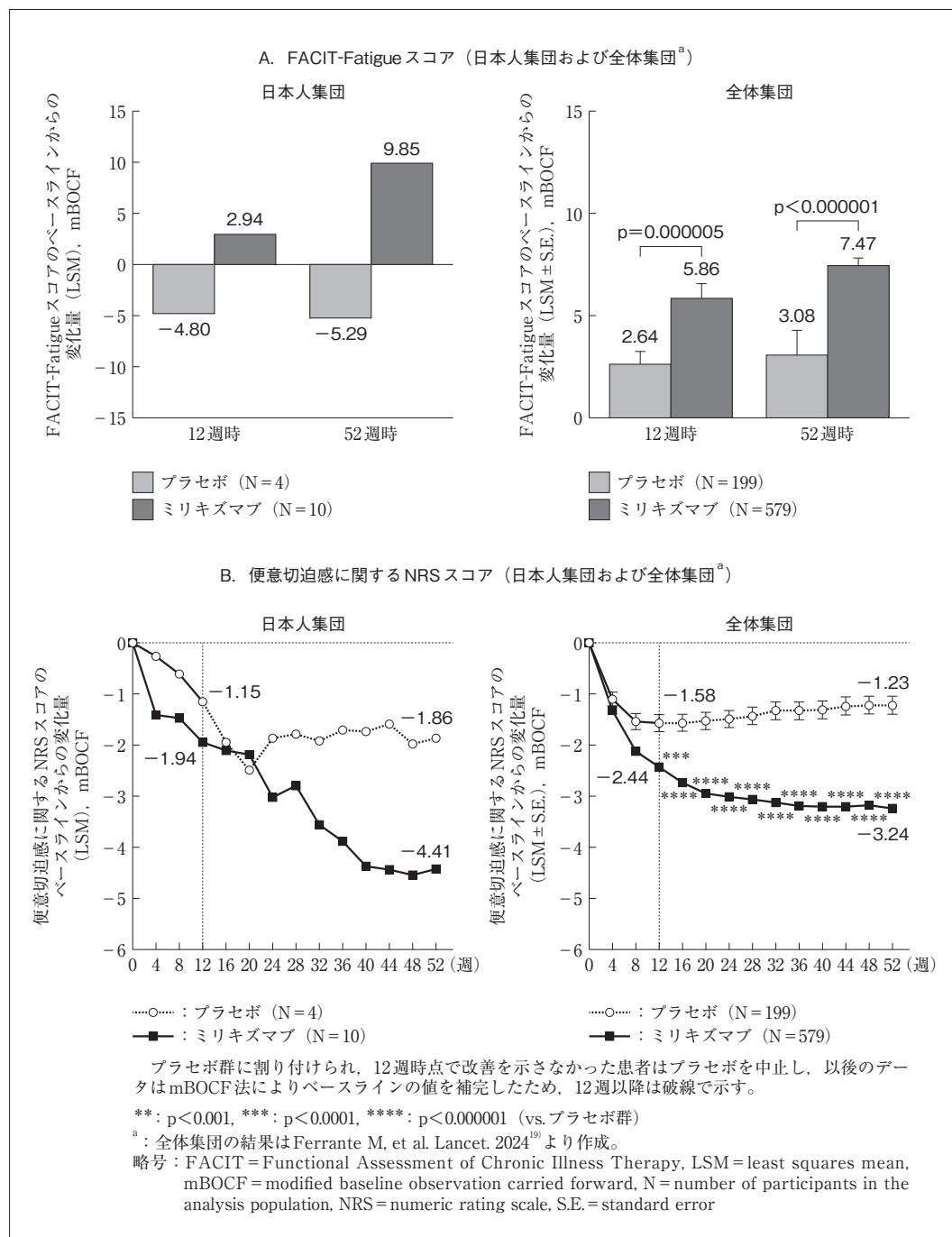


図5 FACIT-Fatigueスコアおよび便秘切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの平均変化量

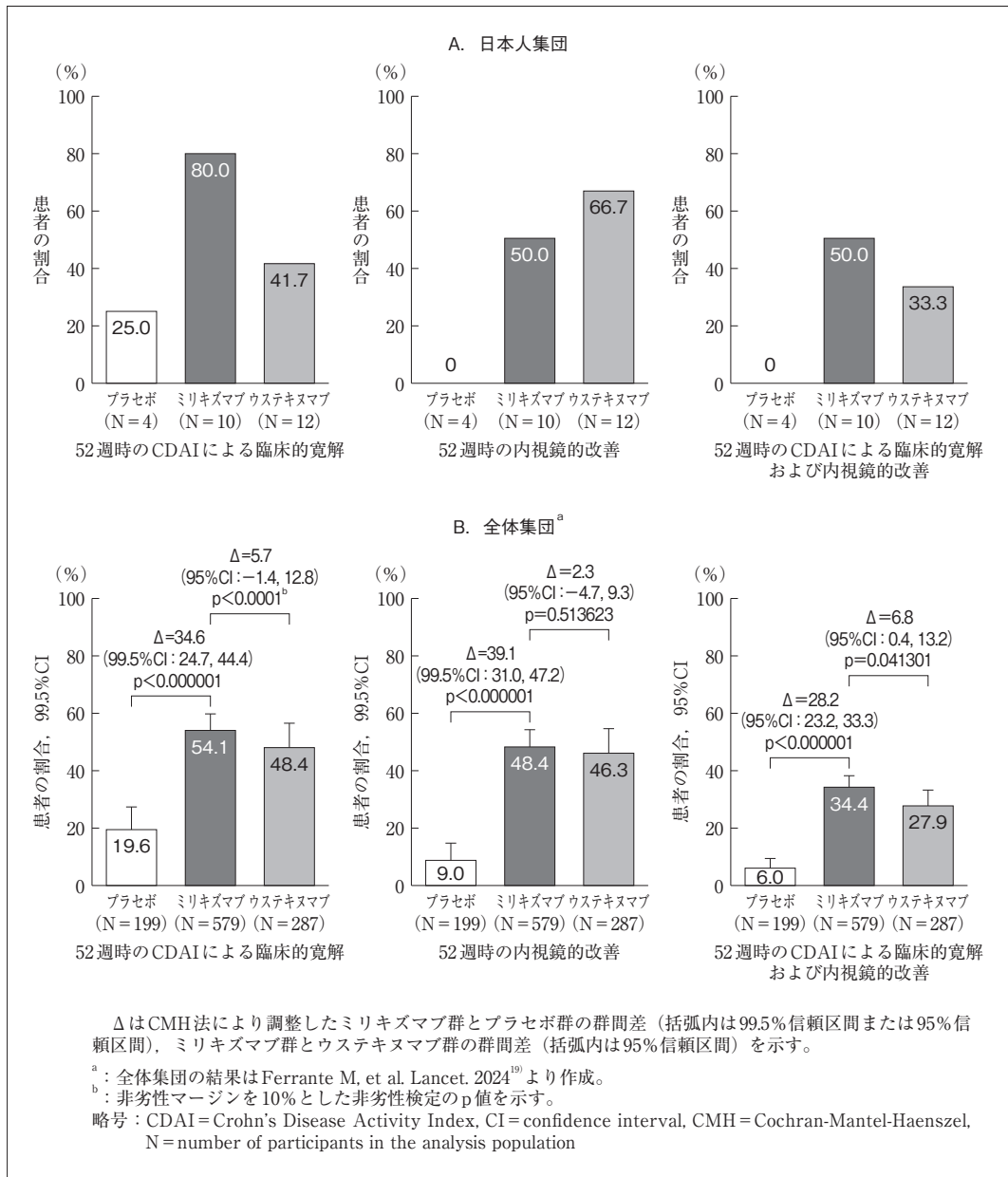


図6 52週時のCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合, 内視鏡的改善を示した患者の割合, および両指標を達成した患者の割合 (ミリキズマブとウステキヌマブの比較)

名中9名)で生物学的製剤に対する治療不良歴があった日本人集団の結果は, 全体集団での生物学的製剤に対する治療不良歴ありの患者集団での結果と一貫しており, 前治療にかかわらずミリキズマブの有効性が期待できる

と考えられた。

CD患者にとって倦怠感, 便意切迫感は大きな負担であり²¹⁾²²⁾, これらを改善することは患者の日常生活, QOL向上に非常に重要である。本試験ではCD患者を対象に, PROの評

表2 安全性の概要, 安全性解析集団 (導入期: 0~12週)

	日本人集団 (N=28)			全体集団 (N=1150)		
	プラセボ (N=4)	ミリキズマブ (N=11)	ウステキヌマブ (N=13)	プラセボ (N=211)	ミリキズマブ (N=630)	ウステキヌマブ (N=309)
TEAE	2 (50.0)	6 (54.5)	8 (61.5)	119 (56.4)	326 (51.7)	134 (43.4)
重症度 ^a						
軽度	1 (25.0)	6 (54.5)	6 (46.2)	59 (28.0)	188 (29.8)	76 (24.6)
中等度	1 (25.0)	0	2 (15.4)	45 (21.3)	104 (16.5)	52 (16.8)
高度	0	0	0	15 (7.1)	34 (5.4)	6 (1.9)
重篤な有害事象	1 (25.0)	0	2 (15.4)	19 (9.0)	37 (5.9)	11 (3.6)
投与中止に至った有害事象	1 (25.0)	0	1 (7.7)	10 (4.7)	15 (2.4)	1 (0.3)
死亡	0	0	0	1 (0.5)	0	0
TEAE ^b						
COVID-19	0	0	1 (7.7)	10 (4.7)	38 (6.0)	10 (3.2)
貧血	0	1 (9.1)	0	8 (3.8)	22 (3.5)	7 (2.3)
関節痛	0	0	0	7 (3.3)	13 (2.1)	2 (0.6)
頭痛	0	1 (9.1)	1 (7.7)	5 (2.4)	19 (3.0)	6 (1.9)
上気道感染	0	0	0	5 (2.4)	17 (2.7)	7 (2.3)
上咽頭炎	0	0	1 (7.7)	3 (1.4)	13 (2.1)	6 (1.9)
下痢	0	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (0.9)	12 (1.9)	4 (1.3)
注目すべき有害事象						
感染症	0	0	1 (7.7)	33 (15.6)	127 (20.2)	42 (13.6)
重篤な感染症	0	0	0	1 (0.5)	7 (1.1)	3 (1.0)
日和見感染症	0	0	0	0	4 (0.6)	0
カンジダ	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	3 (0.5)	0
サルモネラ症	0	0	0	0	1 (0.2)	0

注入部位反応 (HLT)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (1.3)
脳心血管イベント	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
主要心血管イベント	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	0	0	0	0	0
NMSC以外の悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮、自傷行為 (狭域)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肝関連事象	0	2 (18.2) ^c	n = 11	n = 13	n = 207	n = 627	12 (1.9)	2 (0.6)
肝機能検査値, n ^d	n = 3	n = 11	n = 13	n = 207	n = 627	n = 303		
ALTがULNの3倍以上	0	0	0	0	0	3 (0.5)	3 (1.0)	
ALTがULNの5倍以上	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	
ALTがULNの10倍以上	0	0	0	0	0	0	0	
ASTがULNの3倍以上	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.7)	
ASTがULNの5倍以上	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	
ASTがULNの10倍以上	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	
ALTまたはASTがULNの3倍以上かつTBがULNの2倍以上	0	0	0	0	0	0	0	
ALPがULNの2倍以上かつTBがULNの2倍以上	0	0	0	0	0	0	0	
ALPがULNの2倍以上	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.3)	0	

データはn (%)を示す。

有害事象は、ICH国際医薬用語集 (MedDRA) Version 26.0を用いてコード化した。

^a: 同じ有害事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度で集計された。

^b: 投与期全体を通して、全体集団のいずれかの投与群でEAIRが5%以上の有害事象を示した。

^c: 肝機能異常, ALT増加 (各1名)。

^d: ベースラインおよびベースライン後、肝機能検査を1回以上実施した参加者を分母とした。

略号: ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, EAIR = exposure-adjusted incidence rates, HLT = high-level terms, ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, MedDRA = The Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in the analysis population, n = number of participants in the specified category, NMSC = non-melanoma skin cancer, TB = total bilirubin, TEAE = treatment-emergent adverse event, ULN = upper limit of normal

表3 安全性の概要, 安全性解析集団 (導入期 + 維持期: 0~52週)

	日本人集団 (N=28)				全体集団 (N=1150) ^a			
	プラセボ (N=4, PYE=1.9)	ミリキズマブ (N=11, PYE=11.1)	ウステキヌマブ (N=13, PYE=12.1)	プラセボ (N=211, PYE=119.5)	ミリキズマブ (N=630, PYE=593.6)	ウステキヌマブ (N=309, PYE=293.3)		
TEAE	4 (100.0) [343.8]	9 (81.8) [263.6]	13 (100.0) [417.6]	154 (73.0) [291.8]	495 (78.6) [201.9]	239 (77.3) [180.4]		
重症度 ^b								
軽度	3 (75.0)	7 (63.6)	7 (53.8)	60 (28.4)	233 (37.0)	121 (39.2)		
中等度	1 (25.0)	2 (18.2)	5 (38.5)	62 (29.4)	204 (32.4)	94 (30.4)		
高度	0	0	1 (7.7)	32 (15.2)	58 (9.2)	24 (7.8)		
重篤な有害事象	1 (25.0) [52.9]	1 (9.1) [9.6]	4 (30.8) [38.6]	36 (17.1) [32.5]	65 (10.3) [11.5]	33 (10.7) [11.8]		
投与中止に至った有害事象	1 (25.0) [52.9]	0	2 (15.4) [16.6]	20 (9.5) [17.1]	32 (5.1) [5.4]	8 (2.6) [2.7]		
死亡	0	0	0	1 (0.5) [0.8]	0	1 (0.3) [0.3]		
TEAE ^c								
COVID-19	0	1 (9.1) [9.1]	5 (38.5) [53.0]	29 (13.7) [26.4]	104 (16.5) [19.3]	47 (15.2) [17.3]		
貧血	0	3 (27.3) [32.2]	0	14 (6.6) [12.2]	42 (6.7) [7.4]	15 (4.9) [5.3]		
関節痛	0	0	0	11 (5.2) [9.6]	41 (6.5) [7.2]	8 (2.6) [2.8]		
頭痛	1 (25.0) [57.5]	3 (27.3) [32.5]	1 (7.7) [9.0]	9 (4.3) [7.8]	41 (6.5) [7.2]	15 (4.9) [5.3]		
上気道感染	0	0	0	9 (4.3) [7.8]	38 (6.0) [6.7]	22 (7.1) [7.8]		
上咽頭炎	1 (25.0) [72.0]	2 (18.2) [18.9]	3 (23.1) [28.6]	9 (4.3) [7.7]	36 (5.7) [6.3]	19 (6.1) [6.7]		
下痢	0	2 (18.2) [20.2]	1 (7.7) [8.9]	10 (4.7) [8.6]	35 (5.6) [6.1]	12 (3.9) [4.2]		
注目すべき有害事象								
感染症	1 (25.0) [72.0]	3 (27.3) [28.5]	8 (61.5) [100.3]	73 (34.6) [81.3]	261 (41.4) [59.7]	130 (42.1) [58.1]		
重篤な感染症	0	0	1 (7.7) [8.7]	6 (2.8) [5.1]	14 (2.2) [2.4]	9 (2.9) [3.1]		
日和見感染症	0	0	0	0	7 (1.1) [1.2]	1 (0.3) [0.3]		
カンジダ	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	0		
口腔カンジダ	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	0		
帯状疱疹	0	0	0	0	5 (0.8) [0.8]	1 (0.3) [0.3]		
サルモネラ症	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	0		

注射部位反応 (HLT)	0	0	0	7 (6.5) [10.4] ^d	65 (108) [15.3] ^e	17 (5.8) [7.1] ^f
脳心血管イベント	0	0	0	2 (0.9) [1.7]	3 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.7]
主要心血管イベント	0	0	0	2 (0.9) [1.7]	0	2 (0.6) [0.7]
悪性腫瘍	0	0	0	1 (0.5) [0.8]	2 (0.3) [0.3]	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	1 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.2]	0
NMSC以外の悪性腫瘍	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	0
自殺念慮、自傷行為 (領域)	0	0	0	0	2 (0.3) [0.3]	0
肝関連事象	0	3 (27.3) [34.2] ^g	0	9 (4.3) [7.8]	39 (6.2) [6.8]	8 (2.6) [2.8]
肝機能検査値, n ^h	n = 3	n = 11	n = 13	n = 207	n = 627	n = 304
ALTがULNの3倍以上	0	0	0	0	12 (1.9) [2.0]	6 (2.0) [2.0]
ALTがULNの5倍以上	0	0	0	0	3 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]
ALTがULNの10倍以上	0	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
ASTがULNの3倍以上	0	0	0	2 (1.0) [1.7]	9 (1.4) [1.5]	7 (2.3) [2.4]
ASTがULNの5倍以上	0	0	0	0	2 (0.3) [0.3]	4 (1.3) [1.4]
ASTがULNの10倍以上	0	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]
ALTまたはASTがULNの3倍以上かつTBがULNの2倍以上	0	0	0	0	1 (0.2) ⁱ [0.2]	0
ALPがULNの2倍以上かつTBがULNの2倍以上	0	0	0	0	0	0
ALPがULNの2倍以上	0	0	0	2 (1.0) [1.7]	7 (1.1) [1.2]	0

データはn (%), [EAIR/100人年]を示す。

有害事象名は、ICH国際医薬用語集 (MedDRA) Version 26.0のSystem Organ ClassおよびPreferred Termを用いてコード化した。

^a : 全体集団の結果はFerrante M, et al. Lancet. 2024^(b)より作成。

^b : 同じ有害事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度で集計された。

^c : 全体集団のいずれかの投与群でEAIRが5%以上の有害事象を示した。

^d : 解析対象者108名 [EAIR : 70.5] の数値を示す。

^e : 解析対象者600名 [EAIR : 443.2] の数値を示す。

^f : 解析対象者295名 [EAIR : 244.1] の数値を示す。

^g : 肝機能異常 (1名), ALT増加 (1名), ALT・AST増加 (1名)。

^h : ベースラインおよびベースライン後、肝機能検査を1回以上実施した参加者を分母とした。

ⁱ : Hy's lawの基準を満たしていない。

略号 : ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, EAIR = exposure-adjusted incidence rates, HLT = high-level terms, MedDRA = The Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in the analysis population, n = number of participants in the specified category, NMSC = non-melanoma skin cancer, PYE = patient-years of exposure, TB = total bilirubin, TEAE = treatment-emergent adverse event, ULN = upper limit of normal

表4 ミリキズマブ投与による抗薬物抗体の発現割合と有効性（導入期＋維持期：0～52週）

	日本人集団	全体集団 ^a		
			12週時にPROによる 臨床的改善かつ52週時に 内視鏡的改善を示した患者	12週時にPROによる 臨床的改善かつ52週時に CDAIによる臨床的寛解を 示した患者
総患者数	11 (100.0) ^b	571 (100.0) ^b	218 (38.2) ^b	260 (45.5) ^b
TE-ADA 陰性	10 (90.9) ^b	499 (87.4) ^b	187 (37.5) ^c	229 (45.9) ^c
TE-ADA 陽性	1 (9.1) ^b	72 (12.6) ^b	31 (43.1) ^c	31 (43.1) ^c

n (%)

TE-ADAとは、導入期のベースラインでADAが検出されなかった患者の抗体価がベースライン後に最小希釈濃度の2倍以上の値を示した場合、またはベースラインでADAが検出された患者の抗体価がベースライン後に4倍以上の値を示した場合と定義した。

^a：全体集団の結果はFerrante M, et al. Lancet. 2024¹⁹⁾より作成。

^b：患者の割合は各集団の総患者数を分母として算出した。

^c：患者の割合は全体集団のTE-ADA陽性または陰性の総患者数を分母として算出した。

略号：CDAI=Crohn's Disease Activity Index, n=number of participants in the specified category, PRO=patient reported outcome, TE-ADA=treatment-emergent anti-drug antibodies

価項目としてFACIT-Fatigueおよび便意切迫感に関するNRS等を指標として、ミリキズマブの倦怠感および便意切迫感に対する改善効果を評価した。全体集団では、12週時、52週時のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの平均変化量がプラセボ群に比べてミリキズマブ群で有意に大きかった。また、12週時の便意切迫感に関するNRSスコアもプラセボ群に比べてミリキズマブ群で有意に改善し、52週時まで維持された。日本人集団では、両指標とも、ミリキズマブ群での改善がプラセボ群よりも大きかった。本試験は、CD患者の便意切迫感を評価した初の大規模な臨床試験である。中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象にしたミリキズマブの有効性を評価する第3相試験で、ミリキズマブが便意切迫感を改善することが報告されており²⁰⁾²³⁾、ミリキズマブは潰瘍性大腸炎患者だけでなくCD患者でも便意切迫感を改善することが示され、CD患者のQOL向上に貢献する可能性が高いと考える²⁴⁾。

本試験では、IL-12/23p40サブユニットに対するモノクローナル抗体であるウステキヌ

マブを実薬対照とした。日本でのウステキヌマブ維持療法時の用法及び用量は、「ウステキヌマブの点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブとして90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる」²⁵⁾であるが、本試験でのウステキヌマブの皮下投与レジメンは、臨床症状および粘膜炎症に対してより高い有効性が報告されている「初回投与8週以降ウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与」に設定した²⁶⁾²⁷⁾。

ウステキヌマブとの比較で、全体集団では、52週時のCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合でミリキズマブのウステキヌマブに対する非劣性が示された。52週時の内視鏡的改善を示した患者の割合は、ミリキズマブ群とウステキヌマブ群で同程度であり、優越性は示されなかった。しかしながら、52週時のCDAIによる臨床的寛解および内視鏡的改善の両指標をいずれも達成した患者の割合は、ウステキヌマブ群 (27.9%) に比べミリキズマブ群 (34.4%) で有意に高かった (p=0.04)。

CDの治療目標では、T2T戦略に則り、臨床症状の改善に加えて粘膜炎症の治癒を目指すことが推奨されており⁷⁾、本試験で、CDの治療で医師がより重視する粘膜炎症、および患者が抱える臨床症状の両方に対するミリキズマブの高い有効性が示された。

安全性では、導入期および投与期間全体ともに、日本人集団と全体集団で大きな違いは認められなかった。両集団とも、投与期間全体で、ミリキズマブ群でのTEAEおよび重篤な有害事象の発現率（/100人年）はプラセボ群よりも低かった。ミリキズマブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。日本人集団のミリキズマブ群では、重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍、および脳心血管イベントが認められず、全体的に潰瘍性大腸炎を有する日本人患者の安全プロファイル²³⁾と一貫していた。本試験での導入期12週間および維持期40週間が、悪性腫瘍のように発現までに時間を要すると考えられる有害事象を検出するには十分な期間でない可能性もあるため、長期継続試験などで注視する必要がある。

本試験のCD患者では、TE-ADA陽性患者の割合は全体集団で12.6%（72/571名）、日本人集団で9.1%（1/11名）で、潰瘍性大腸炎患者での陽性患者〔それぞれ23.3%（88/378名）、53.2%（25/47名）〕¹⁸⁾よりも発現割合が低かった。ADAの発現に抑制的に作用すると考えられる免疫調整剤のベースライン時での使用率は、CD患者（全体集団：27.3%、日本人集団：34.6%）と潰瘍性大腸炎患者（全体集団：24.1%、日本人集団：38.0%）²³⁾で類似していた。本試験のCD患者の全体集団、日本人集団でのTE-ADA陽性患者の割合が潰瘍性大腸炎患者よりも低かった理由は不明であるが、疾患の特性、ミリキズマブの投与量などの違い（潰瘍性大腸炎の用法及び用量：0, 4, 8週時に300mgを静脈内投与、12週時から200mgを4週ごとに皮下投与）が影響した

可能性も考えられる。

TE-ADA陽性または陰性と有効性との関連性は、全体集団では統計学的に有意な関連は認められず、日本人集団ではTE-ADA陽性患者が1名のみであったため、評価できなかった。免疫原性の有無と有効性の関連性を評価するためにはさらなるデータの蓄積が必要である。

今回の日本人集団の結果は、日本人患者数が少なく、日本の中等症から重症の活動性CDを有する全患者に一般化できるものではないため、結果を解釈する際には注意が必要である。

結 論

VIVID-1試験の全体集団では、ミリキズマブは主要評価項目およびすべての主な副次的評価項目でプラセボに比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し、安全性プロファイルは許容範囲内であった。また、倦怠感や便秘切迫感などのPROに対する改善効果も認められた。全体集団の結果と比較し、日本人集団での有効性は一貫しており、新たな安全性上の懸念も認められなかった。これらの結果から、ミリキズマブは良好なリスク・ベネフィット・バランスを有し、中等症から重症の活動性CD患者にとって有用な治療選択肢となることが期待される。

<謝辞>

本研究にご協力いただいた患者・医師の皆様感謝の意を表する。

本研究は、Eli Lilly and Companyからの資金提供のもと実施された。本稿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。本稿のライティング・投稿サポートには、Good Publication Practiceを遵守の上、ProScribe株式会社（Envision Pharma Group）の菊池有利子氏および海老名寛子氏が関与した。

利益相反

久松理一は、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、Eli Lilly and Company、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、Bristol Myers Squibb、持田製薬株式会社、およびヤンセンファーマ株式会社からコンサルティング料を、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、杏林製薬株式会社、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から講演料を、アルフレッサファーマ株式会社、EAファーマ株式会社、およびキッセイ薬品工業株式会社から受託研究・共同研究費を、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、株式会社JIMRO、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、ボストン・サイエンティフィック、および持田製薬株式会社から奨学寄付金を受領している。渡辺守は、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、およびゼリア新薬工業株式会社から受託研究・共同研究費を、アッヴィ合同会社、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、および日本化薬株式会社から奨学寄付金を、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、杏林製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、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、日本イーライリリー株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、MSD株式会社、および持田製薬株式会社から講演料を、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、日医工株式会社、日本イーライリリー株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、およびMSD株式会社から専門家としての証言に対する謝礼金を受領している。山本千詠、里井洋一、田中 大は日本イーライリリー株式会社の社員で、Eli Lilly and Companyの株を保有している。Nathan Morris, Marijana Protic, Rodrigo EscobarはEli Lilly and Companyの社員で、Eli Lilly and Companyの株を保有している。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、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、および持田製薬株式会社から講演料を、アッヴィ合同会社、アルフレッサファーマ株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、Google合同会社、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、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から受託研究・共同研究費を、EAファーマ株式会社、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から奨学寄付金を、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から寄付講座を受領している。

参 考 文 献

- 1) Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline : Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 ; **113**(4) : 481-517.
- 2) Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021 ; **56**(6) : 489-526.
- 3) Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet.* 2024 ; **403**(10432) : 1177-1191.
- 4) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, 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**(12) : 1070-1077.
- 5) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Correction to : Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2015 : an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2020 ; **55**(1) : 131.
- 6) Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan : nationwide epidemiological survey

- during the year 1991. *J Gastroenterol.* 1995 ; **30**(Suppl. 8) : 1-4.
- 7) 久松理一. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和5年度分担研究報告書. 2024.
 - 8) Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II : An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) : Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021 ; **160**(5) : 1570-1583.
 - 9) Danese S, Vermeire S, D'Haens G, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST) : an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 ; **7**(4) : 294-306.
 - 10) Scheurlen KM, Parks MA, Macleod A, Galandiuk S. Unmet Challenges in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Med.* 2023 ; **12**(17) : 5595.
 - 11) Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States : A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2019 ; **44**(4) : 495-507.
 - 12) 難病情報センター. クローン病 (指定難病96). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/81> (閲覧日 : 2024年7月8日)
 - 13) 小野正子. クローン病患者の日常生活における困難—6事例の面接調査から. 秋田大学医療技術短期大学部紀要 2002 ; **10**(2) : 139-148.
 - 14) Ueno F, Nakayama Y, Hagiwara E, et al. Impact of inflammatory bowel disease on Japanese patients' quality of life : results of a patient questionnaire survey. *J Gastroenterol.* 2017 ; **52**(5) : 555-567.
 - 15) Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020 ; **158**(3) : 537-549.e10.
 - 16) Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and Safety of Continued Treatment With Mirikizumab in a Phase 2 Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 ; **20**(1) : 105-115.e14.
 - 17) 日本イーライリリー株式会社. オンボロ[®]皮下注 100mg 添付文書, 2024年6月改訂 (第3版).
 - 18) 日本イーライリリー株式会社. オンボロ[®]点滴静注 300mg 添付文書, 2023年6月改訂 (第2版).
 - 19) Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease : a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet.* 2024 ; **404**(10470) : 2423-2436.
 - 20) D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2023 ; **388**(26) : 2444-2455.
 - 21) Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease : Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 ; **27**(12) : 1942-1953.
 - 22) Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 ; **16**(9) : 1603-1609.
 - 23) Kobayashi T, Matsuoka K, Watanabe M, et al. Efficacy and safety of mirikizumab as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative

- colitis : a subgroup analysis of the global phase 3 LUCENT-1 and LUCENT-2 studies. *Intest Res.* 2024 ; **22**(2) : 172-185.
- 24) Sands BE, Feagan BG, Hunter Gibble T, et al. Mirikizumab Improves Quality of Life in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis : Results From the Phase 3 LUCENT-1 Induction and LUCENT-2 Maintenance Studies. *Crohn's & Colitis* 360. 2023 ; **5**(4) : otad070.
- 25) ヤンセンファーマ株式会社. ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ 添付文書, 2024年8月改訂 (第4版).
- 26) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 ; **375**(20) : 1946-1960.
- 27) Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018 ; **155**(4) : 1045-1058.
- 28) Loftus EV Jr, Ananthakrishnan AN, Lee WJ, et al. Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pharmacoecon Open.* 2023 ; **7**(5) : 823-840.

**Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Crohn's Disease :
Primary Results of Overall Study Population and Japanese Subpopulation
from the Phase 3 VIVID-1 Study**

Tadakazu Hisamatsu¹, Mamoru Watanabe², Chie Yamamoto³, Yoichi Satoi³,
Masaru Tanaka³, Nathan Morris⁴, Marijana Protic⁴, Rodrigo Escobar⁴ and Toshifumi Hibi⁵

1 : Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

2 : Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

3 : Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan

4 : Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

5 : Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato University Kitasato Institute Hospital,
Tokyo, Japan

Corresponding author : Masaru Tanaka

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

5-1-28 Isogamidori Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan

Tel : +81-78-242-9826 E-mail : tanaka_masaru@lilly.com

Abstract

Objective : We report the results of a global Phase 3 study (VIVID-1) evaluating the efficacy and safety of mirikizumab (Miri) for moderately to severely active Crohn's disease (CD) in the Japanese subpopulation and overall study population.

Methods : Participants with CD aged ≥18 years were randomized 6 : 3 : 2 to Miri, ustekinumab (UST) (active comparator), or placebo (PBO) and were administered the study drug for 52 weeks.

Results : Of the 1065 participants in the primary efficacy analysis set (Miri group, n=579 ; UST group, n=287 ; PBO group, n=199), 26 were Japanese (Miri group, n=10 ; UST group, n=12 ; PBO group, n=4). The proportions of participants who achieved the co-primary endpoints were as follows : clinical response by patient-reported outcome (PRO) at Week 12 and endoscopic response at Week 52 were 38.0% in the Miri group and 9.0% in the PBO group in the overall study population, 40.0% in the Miri group and 0% in the PBO group in the Japanese subpopulation ; clinical response by PRO at Week 12 and clinical remission by the Crohn's Disease Activity Index at Week 52 were 45.4% in the Miri group and 19.6% in the PBO group in the overall study population, 70.0% in the Miri group and 25.0% in the PBO group in the Japanese subpopulation. Adverse events during the 52-week period were observed in 495/630 participants in the Miri group, 239/309 in the UST group, and 154/211 in the PBO group in the overall study population, in 9/11 participants in the Miri group, 13/13 in the UST group, and 4/4 in the PBO group in the Japanese subpopulation.

Conclusion : Miri showed a clinically meaningful improvement in Japanese participants with CD, similar to the overall study population, without any new safety concerns.

Key words : Crohn's disease, Interleukin-23 Subunit p19, Japanese, mirikizumab, phase 3 trial

補足資料表1 VIVID-1試験の有効性評価項目と評価指標の説明

有効性評価項目	評価項目の説明
主要評価項目 (co-primary)	ミリキズマブとプラセボの比較 ・12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時に内視鏡的改善を示した患者の割合 ・12週時にPROによる臨床的改善かつ52週時にCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合
主な副次的評価項目	ミリキズマブとプラセボの比較 ・12週時, 52週時の内視鏡的改善を示した患者の割合 ・12週時, 52週時のCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合 ・12週時の内視鏡的寛解を示した患者の割合 ・12週時のPROによる臨床的改善を示した患者の割合 ・12週時のPROによる臨床的改善かつ52週時のPROによる臨床的寛解を示した患者の割合 ・12週時のPROによる臨床的改善かつ52週時の内視鏡的寛解を示した患者の割合 ・12週時のPROによる臨床的改善かつコルチコステロイドフリー (40~52週) および52週時のCDAIによる臨床的寛解を示した患者の割合 ・12週時のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの平均変化量 ミリキズマブとウステキヌマブの比較 ・52週時のCDAIによる臨床的寛解を達成した患者の割合 (非劣性の検証) ・52週時の内視鏡的改善を達成した患者の割合 (優越性の検証)
その他の副次的評価項目	ミリキズマブとプラセボの比較 ・52週時のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの平均変化量 ・便意切迫感に関するNRSスコアのベースラインからの平均変化量 ミリキズマブとウステキヌマブの比較 ・52週時のCDAIによる臨床的寛解および内視鏡的改善をいずれも達成した患者の割合

評価指標	評価指標の説明
PROによる臨床的改善	排便回数, 腹痛スコアのいずれか, またはその両方が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。
内視鏡的改善	SES-CD合計スコアがベースラインから50%以上減少
PROによる臨床的寛解	排便回数スコア (Bristol Stool Scale Categoryの6または7) が3以下でベースラインから悪化していない, および腹痛スコアが1以下でベースラインから悪化していない。
CDAIによる臨床的寛解	CDAI合計スコアが150未満
内視鏡的寛解	SES-CD合計スコアが4以下およびベースラインから2ポイント以上減少し, 1を超えるサブスコアがない。
排便回数	過去24時間の水様便または泥状便の排便回数を電子日誌に毎日記録する。
腹痛スコア	過去24時間の最悪の腹痛を評価する1項目の質問票。4ポイントのスケール (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe) で評価し, 電子日誌に毎日記録する。
FACIT-Fatigueスコア ²⁸⁾	過去7日間の慢性疾患による倦怠感とその影響を評価する13項目からなる質問票 (合計スコアは0~52の範囲)。各項目は0~4の5ポイントのLikert尺度で評価し, 合計スコアが低いほど倦怠感が強いことを示す。
便意切迫感に関するNRSスコア	過去24時間に排便を伴う便意切迫の重症度 (突然のまたは差し迫った必要性) を評価する1項目の質問票。0 (便意切迫感なし) ~10 (考えられる最も悪い便意切迫感) までの11ポイントのNRSで評価し, 7日間の電子日誌に記録されたすべてのデータを平均して算出する。

略号: CD=Crohn's disease, CDAI=CD Activity Index, FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, NRS=numeric rating scale, PRO=patient reported outcome, SES-CD=Simple Endoscopic Score for CD

(受理日: 2025年1月29日)