

原 著

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした
ミリキズマブの長期継続投与試験 (LUCENT-3試験) :
全体集団・日本人集団でのミリキズマブ152週間
継続投与の有効性および安全性 (中間解析)

小林 拓¹・田中 大²・吉澤 健一²
里井 洋一²・David B Clemow³・Richard E Moses³
Isabel Redondo³・大谷 勇紀³・久松 理一⁴

要 旨

目的：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたミリキズマブの国際共同第3相試験で、最長152週間ミリキズマブを継続した患者での有効性・安全性を報告する (中間解析)。

方法：本解析は、導入試験 (12週間, LUCENT-1) 終了時に臨床的改善を示し、維持試験 (40週間, LUCENT-2) でミリキズマブ投与を完了し、非盲検長期継続投与試験 (LUCENT-3) に移行した患者を対象とした。

結果：導入試験開始から52週時に臨床的改善を示した患者 (全体集団：286名, 日本人集団：36名) で、152週時に各評価指標を達成した患者の割合 (modified non-responder imputation) は、全体集団では臨床的改善81.6%, 臨床的寛解56.1%, 内視鏡的改善61.0%, 粘膜の組織学および内視鏡的改善 (HEMI) 53.3%, 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 (HEMR) 52.6%で、日本人集団ではそれぞれ84.4%, 52.9%, 63.9%, 58.3%, 58.3%であった。LUCENT-3試験期間中 (52~152週) の安全性は全体集団, 日本人集団で大きく異なるものではなく、日本人に特異的な懸念は認められなかった。

結論：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者にミリキズマブを152週間継続投与した際の有効性・安全性が示された。

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：日本イーライリリー株式会社

3：Eli Lilly and Company 4：杏林大学医学部 消化器内科学

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：抗薬物抗体, interleukin-23 subunit p19, 日本人, ミリキズマブ, 潰瘍性大腸炎, 長期継続投与

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、主として大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症性疾患であり¹⁾、患者の生活の質 (quality of life : QOL) に悪影響を及ぼす²⁾。UC治療の目的は、症状の管理、寛解の導入および維持であり、内視鏡的寛解を目指して疾患に関連する障害を最小限に抑え、QOLを向上させることである^{2,3)}。しかしながら、コルチコステロイド、免疫抑制剤、5-アミノサリチル酸、スフィンゴシン1リン酸受容体調節剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤、生物学的製剤など、様々なクラスの薬剤が利用可能であるにもかかわらず、依然として治療効果が十分に得られない患者が存在する²⁾。3割程度は治療に対して初期反応を示さず、初期反応を示した患者の約4割でも、時間の経過とともに効果が減弱するとの報告もある⁴⁾。

ミリキズマブは、インターロイキン (interleukin : IL)-23 p19サブユニットに特異的に結合し、IL-23とIL-23受容体の結合を阻害するヒト化免疫グロブリンG4モノクローナル抗体である⁵⁾。これまでに2つの国際共同第3相試験、LUCENT-1試験およびLUCENT-2試験において、中等症から重症の活動性UC患者での寛解導入効果および維持効果が示されている⁵⁾。LUCENT-1試験は12週間の寛解導入試験で、対象患者はミリキズマブ300mg/回またはプラセボに3:1の比で割り付けられ、盲検下で4週ごとに3回静脈内投与を受けた (図1)⁵⁾。LUCENT-2試験は40週間の寛解維持試験で、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を達成した患者はミリキズマブ200mg/回またはプラセボに2:1の比で再割り付けられ、盲検下で4週ごとに皮下投与を受けた (図1)⁵⁾。主要評価項目である臨床的寛解を達成した患者の割合は、LUCENT-1試験 (導入療法) の12週時

ではミリキズマブ群 (n=868) で24.2%、プラセボ群 (n=294) で13.3%、LUCENT-2試験 (維持療法) の40週時 (導入療法開始時から52週時) ではミリキズマブ群 (n=365) で49.9%、プラセボ群 (n=179) で25.1%と、いずれの試験でもプラセボ群と比較してミリキズマブ群で高く、統計学的な有意差が認められた (いずれも $p<0.001$)⁵⁾。症状および疾患活動性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、投与開始後早期から認められた症状および疾患活動性の改善は52週時まで維持された⁵⁾。また、日本人集団で臨床的寛解を達成した患者の割合は、LUCENT-1試験 (導入療法) の12週時ではミリキズマブ群 (n=102) で32.4%、プラセボ群 (n=35) で2.9%、LUCENT-2試験 (維持療法) の40週時 (導入療法開始時から52週時) ではミリキズマブ群 (n=47) で48.9%、プラセボ群 (n=25) で28.0%であり、全体集団と同様の結果が認められた⁶⁾。これらの臨床試験の結果をもとに、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UC成人患者の治療薬として承認された。UCは生涯にわたって治療を必要とする疾患であり、ミリキズマブによる治療を長期に継続するUC患者は増加していると推測される。

現在、中等症から重症の活動性UC患者を対象にミリキズマブの長期有効性および安全性評価を目的とした非盲検・長期継続投与試験 (LUCENT-3試験, NCT03519945) が実施されている。本稿では、その中間解析として、最長152週間 (3年間) ミリキズマブを投与した患者 (全体集団) での試験成績⁷⁾を日本人集団のデータとともに報告する。

I 対象と方法

LUCENT-3試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品規制調査国際会議のガイドライン (Good

Clinical Practice) に従って実施され、試験開始前に、各実施医療機関の治験審査委員会から試験実施計画書、患者への説明・同意書、その他の関連文書の承認を得た。LUCENT-3試験の手順および試験薬の投与開始前に、すべての患者から同意を文書で取得した。

1. 試験デザイン

LUCENT-3試験は、中等症から重症の活動性UC患者に対するミリキズマブ（1回200mgを4週ごとに皮下投与）の長期有効性および安全性を評価した多施設、単群、非盲検、長期継続投与、国際共同第3相試験（最長160週間）であり、ミリキズマブの第2相試験〔AMAC試験（NCT02589665）〕または第3相試験〔LUCENT-1試験（NCT03518086）およびそれに続くLUCENT-2試験（NCT03524092）〕を完了し、かつミリキズマブの継続投与によりベネフィットが得られると治験担当医師が判断したUC患者を対象とした（図1）⁷⁾。

2. 本稿の解析対象集団

LUCENT-3試験には、LUCENT-1試験で盲検下ミリキズマブ導入療法（1回300mgを4週ごとに静脈内投与）を受け、LUCENT-1試験終了時（12週時）に臨床的改善（定義は3. 評価項目1）項を参照）を達成し、LUCENT-2試験では盲検下で40週間（LUCENT-1試験開始時から52週時まで）ミリキズマブ維持療法（1回200mgを4週ごとに皮下投与）を継続した患者で、かつ、治験担当医師により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が組み入れられた⁷⁾。

なお、LUCENT-2試験を完了しLUCENT-3試験に移行した患者集団におけるLUCENT-3試験開始から52週時中間解析（LUCENT-1試験開始から104週間の継続投与）⁸⁾および本稿で紹介する104週時中間解析（LUCENT-1試験開始から152週間の継続投与）⁷⁾の全体集団の結果はすでに公表されているため、本稿では、既報に記載された試験方法の詳細は省略した。

3. 評価項目

本稿では、特に指定しない限り「ベースライン」はLUCENT-1試験開始時（0週時）を示す。

1) 有効性評価項目

本稿で結果を示した有効性評価項目およびその定義を以下に示す。

(1) 臨床的改善：modified Mayoスコア（MMS：Mayoスコアを構成するサブスコアのうち、排便回数サブスコア、直腸出血サブスコア、内視鏡所見サブスコアから構成）がベースラインから2ポイント以上かつ30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアが0または1、もしくはベースラインから1ポイント以上低下。なお、Mayoスコアは、UCの重症度を評価するための臨床的および内視鏡的指標を組み合わせたものであり、4つのサブスコア（排便回数サブスコア、直腸出血サブスコア、内視鏡所見サブスコア、および医師による全般的評価）で構成される⁹⁾。各サブスコアは0～3の範囲、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⁹⁾。

(2) 臨床的寛解：Mayoスコアに基づく評価で、排便回数サブスコアが0または1でベースラインから1ポイント以上低下、直腸出血サブスコアが0、かつ内視鏡所見サブスコアが0または1（脆弱性を除く）。

(3) 内視鏡的改善：Mayoスコアに基づく評価で、内視鏡所見サブスコアが0または1（脆弱性を除く）。

(4) ステロイドフリー寛解：臨床的寛解かつその時点から12週間前までステロイドの使用なし。

(5) 症候的寛解：Mayoスコアに基づく評価で、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1ポイント以上低下、かつ直腸出血サブスコアが0。

(6) 粘膜の組織学的および内視鏡的改善（histologic-endoscopic mucosal improvement：HEMI）：組織学的活動性評価の指標である

Geboes スコア¹⁰⁾に基づき Grade 3.1 以下、かつ内視鏡的改善。

(7) 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 (histologic-endoscopic mucosal remission : HEMR) : Geboes スコア¹⁰⁾に基づき Grade 2B.0 以下、かつ内視鏡的改善。

(8) 便意切迫感に関する numeric rating scale (NRS) スコアの改善 : 便意切迫感に関する NRS スコアがベースラインで3以上、かつベースラインから3ポイント以上改善。なお、便意切迫感に関する NRS は、過去24時間に便意切迫感 (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で、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) までの11ポイントで、3ポイント以上の減少を臨床的に意味のある改善とみなす¹¹⁾。

(9) 排便回数サブスコア、直腸出血サブスコア : いずれも MMS のサブスコア。各サブスコアは0~3の範囲で、スコアが高いほど重症である。

2) 安全性評価項目

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、注目すべき有害事象 (感染症、重篤な感染症、日和見感染、脳心血管イベント、主要心血管イベント、悪性腫瘍、うつ病、自殺・自傷行為、肝関連事象、即時型過敏症反応、注射部位反応)、臨床検査値、バイタルサイン、および免疫原性とした。

3) 免疫原性

ベースラインおよびベースライン後に少なくとも1回 anti-drug antibody (ADA) が評価可能な患者を treatment-emergent ADA (TE-ADA) 評価対象とした。TE-ADA 陽性は、ベースラインで TE-ADA 陰性かつベースライン後に少なくとも1回抗体価が1:20 以上の場合、または、ベースラインで TE-ADA 陽性かつベースライン後の抗体価がベースラインの4倍以上の場合と定義した。

4. 統計解析

統計解析の詳細は既報告のため⁷⁾、本稿では、解析対象集団、有効性評価項目の主たる解析方法、および欠測値の補完方法を示す。

有効性解析対象集団は modified intent-to-treat (mITT) 集団とした。mITT 集団は、ランダム化後に治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者 (ただし、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) と定義した⁵⁾。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者とし、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、ならびに LUCENT-2 試験で盲検下ミリキズマブ投与を完了した患者のうち臨床的改善または臨床的寛解に至らず有効性解析対象外となった患者も含めた。

有効性データは要約統計量を用いて要約した。二値データでは割合および95%信頼区間を算出し、特に指定がない限り Wilson Score 法を用いた。連続変数データではベースラインからの平均変化量および標準偏差を算出した。安全性データは、52週時から152週時 (LUCENT-3 試験開始から100週間) に発現した事象を要約した。TEAE は、治験薬投与後に初めて発現または重症度が悪化した有害事象と定義し、有害事象は ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 26.0 を用いてコード化した。

欠測値の補完には、non-responder imputation (NRI)、modified NRI (mNRI)、および observed cases (OC) を用いた。主たる補完方法である NRI では、原則として、ミリキズマブを中止した患者だけでなく、理由にかかわらずデータに欠測があった患者もノンレスポnderとして扱った (ロシア・ウクライナ紛争の影響を受け試験中止となった患者の欠測データ、およびミリキズマブの上市に伴い試験を中止した患者は NRI の解析から除外された)。mNRI では、ミリキズマブを中

止した患者のみをノンレスポnderとして扱い、散発的にデータの欠測が認められる患者ではmultiple imputation¹²⁾を用いて欠測値を補完した。二値データの解析で副次的に用いたOCでは、データに欠測があった患者を除外し欠測値は補完しなかった。

生物学的製剤への治療反応性によるサブグループ解析では、ベースライン時に生物学的製剤またはヤヌスキナーゼ阻害剤（トファシチニブ）に対し効果不十分、効果消失、または不耐容の既往があった患者を「Biologic Failed（生物学的製剤への治療反応性不良）」、ベースライン時に免疫調節薬やステロイドなどの従来の治療に反応性不良であったものの、生物学的製剤への治療反応性不良の定義を満たさなかった患者を「Not Biologic Failed」と定義した。

日本人集団のデータは要約統計量を用いて要約し、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のための統計学的検定は実施していない。

II 結果

1. 患者内訳および人口統計学的特性

LUCENT-1試験でミリキズマブ導入療法を受けた868名のうち、臨床的改善を達成した患者544名がLUCENT-2試験で再ランダム化され、365名が盲検下ミリキズマブ維持療法を受けた。324名が40週間（ベースラインから52週間）のミリキズマブ投与を完了し、試験を継続することが患者にとってベネフィットがあると治験担当医師により判断された316名がLUCENT-3試験に移行し本解析の対象となった（図1）。

LUCENT-3試験に移行した316名（日本人43名）のうち、52週時（LUCENT-3試験開始時）に臨床的改善を示した患者は286名（日本人36名）、臨床的寛解を示した患者は179名（日本人23名）であった。全体集団、日本人集団ともに、52週時に臨床的改善、臨床的寛

解を示した患者のベースラインでの特性は類似していた（表1）。

2. 有効性

全体集団において、152週時に各評価項目を達成した患者の割合（NRI/mNRI）は、52週時に臨床的改善を示した患者では、臨床的改善71.6%/81.6%、臨床的寛解49.5%/56.1%、内視鏡的改善59.1%/61.0%、ステロイドフリー寛解48.1%/54.5%、症候的寛解66.3%/74.9%、HEMI 50.3%/53.3%、HEMR 49.3%/52.6%、便意切迫感に関するNRSスコアの改善65.4%/74.3%であった（図2-B）。52週時に臨床的寛解を示した患者では、臨床的改善72.6%/85.4%、臨床的寛解60.3%/70.1%、内視鏡的改善69.8%/72.0%、ステロイドフリー寛解59.2%/68.9%、症候的寛解69.8%/81.4%、HEMI 59.8%/64.0%、HEMR 59.2%/63.4%、便意切迫感に関するNRSスコアの改善63.9%/75.6%であった（図3-B）。生物学的製剤への治療反応性によるサブグループ解析で、Not Biologic Failedの患者とBiologic Failedの患者の各評価項目の達成割合は、評価項目により6~20%の違いはあったものの概して同様であった（図4-B）。

日本人集団において、152週時に各評価項目を達成した患者の割合（NRI/mNRI）は、52週時に臨床的改善を示した患者では、臨床的改善80.6%/84.4%、臨床的寛解50.0%/52.9%、内視鏡的改善63.9%/63.9%、ステロイドフリー寛解50.0%/52.9%、症候的寛解69.4%/74.0%、HEMI 58.3%/58.3%、HEMR 58.3%/58.3%、便意切迫感に関するNRSスコアの改善60.0%/65.0%であった（図2-A）。52週時に臨床的寛解を示した患者では、臨床的改善78.3%/84.2%、臨床的寛解65.2%/68.9%、内視鏡的改善73.9%/73.9%、ステロイドフリー寛解65.2%/68.9%、症候的寛解73.9%/79.9%、HEMI 65.2%/65.2%、HEMR 65.2%/65.2%、便意切迫感に関するNRSスコアの改善57.1%/64.2%であった（図3-A）。

[p.14 (1166) につづく]

表1 ベースライン時^aの人口統計学的特性・臨床特性

属性	日本人集団			全体集団 ^b		
	LUCENT-3試験 への移行患者 (N=43)	52週時に 臨床的改善を 示した患者 (N=36)	52週時に 臨床的寛解を 示した患者 (N=23)	LUCENT-3試験 への移行患者 (N=316)	52週時に 臨床的改善を 示した患者 (N=286)	52週時に 臨床的寛解を 示した患者 (N=179)
年齢 (歳), 平均値 (S.D.)	47.0 (15.2)	47.5 (15.6)	43.6 (14.0)	43.9 (14.1)	44.4 (14.2)	43.8 (14.3)
男性	29 (67.4)	25 (69.4)	16 (69.6)	188 (59.5)	171 (59.8)	106 (59.2)
体重 (kg), 平均値 (S.D.)	64.6 (12.4)	64.4 (12.6)	63.3 (11.8)	72.4 (17.3)	72.3 (17.3)	72.2 (17.8)
BMI区分						
<18.5 kg/m ²	3 (7.0)	2 (5.6)	2 (8.7)	20 (6.3)	19 (6.6)	13 (7.3)
≥18.5~<25 kg/m ²	31 (72.1)	27 (75.0)	19 (82.6)	168 (53.2)	151 (52.8)	97 (54.2)
≥25~<30 kg/m ²	7 (16.3)	5 (13.9)	2 (8.7)	89 (28.2)	82 (28.7)	45 (25.1)
≥30 kg/m ²	2 (4.7)	2 (5.6)	0	39 (12.3)	34 (11.9)	24 (13.4)
人種				(N=314)	(N=284)	(N=177)
白人	0	0	0	229 (72.9)	210 (73.9)	134 (75.7)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	4 (1.3)	4 (1.4)	2 (1.1)
アジア人	43 (100)	36 (100)	23 (100)	79 (25.2)	68 (23.9)	39 (22.0)
その他	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.1)
UC罹病期間 (年), 平均値 (S.D.)	8.0 (6.6)	8.1 (7.1)	6.4 (4.9)	6.8 (6.8)	6.9 (7.0)	6.1 (6.0)
病変部位						
直腸炎型 ^b	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)
左側大腸炎型	25 (58.1)	19 (52.8)	12 (52.2)	207 (65.5)	186 (65.0)	119 (66.5)
全大腸炎型	18 (41.9)	17 (47.2)	11 (47.8)	108 (34.2)	99 (34.6)	59 (33.0)
ベースライン時 ^a modified Mayoスコア						
中等症 (4~6)	21 (48.8)	16 (44.4)	8 (34.8)	160 (50.6)	137 (47.9)	80 (44.7)
重症 (7~9)	22 (51.2)	20 (55.6)	15 (65.2)	156 (49.4)	149 (52.1)	99 (55.3)

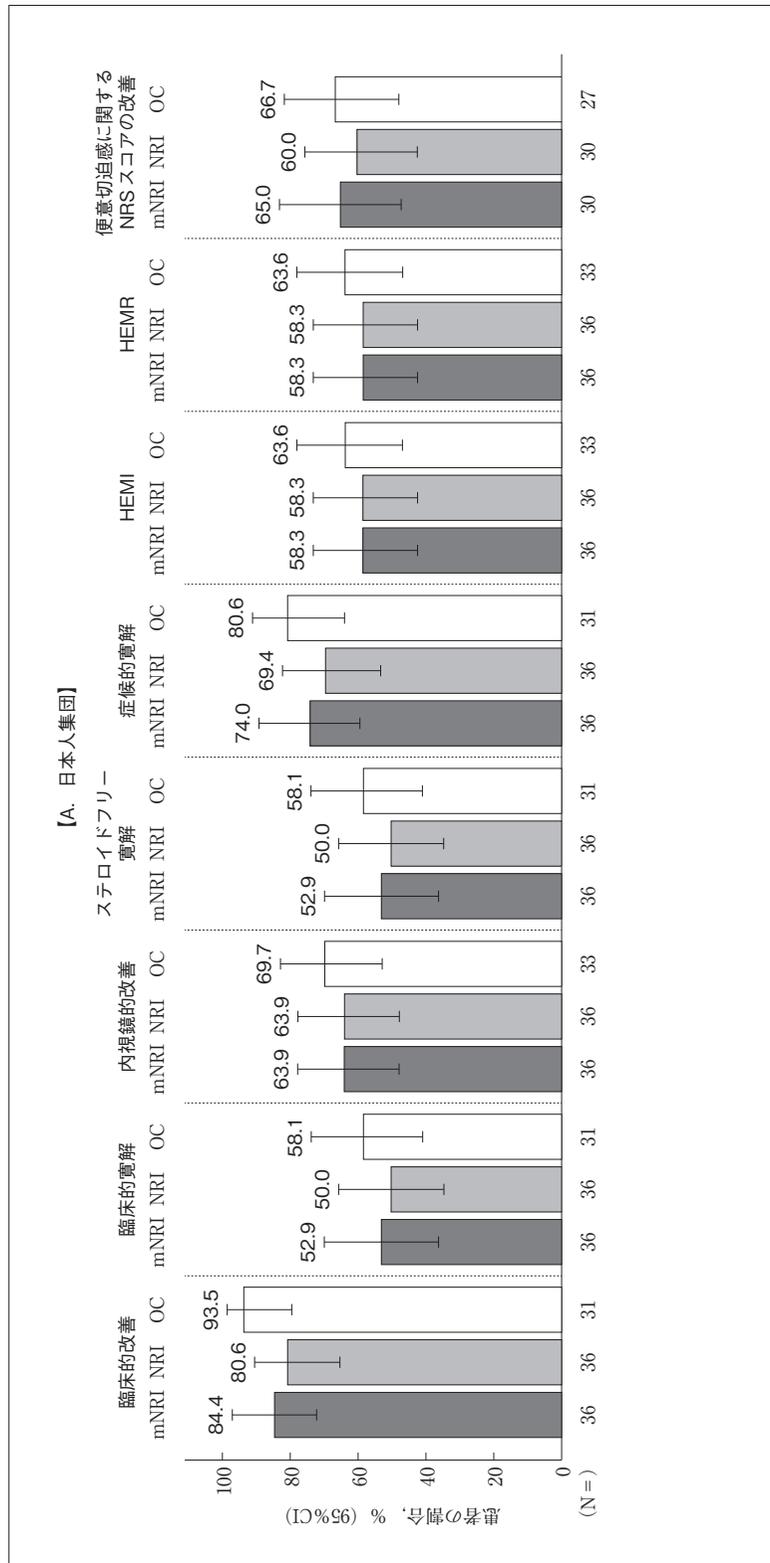
Mayoスコア合計, 平均値 (S.D.)	8.4 (1.4)	8.6 (1.3)	8.7 (1.2)	8.8 (1.6)	8.9 (1.6)	8.9 (1.6)
Mayo内視鏡所見サブスコア						
中等症 (2)	14 (32.6)	9 (25.0)	3 (13.0)	106 (33.5)	91 (31.8)	57 (31.8)
重症 (3)	29 (67.4)	27 (75.0)	20 (87.0)	210 (66.5)	195 (68.2)	122 (68.2)
便意切迫感NRSスコア, 平均値 (S.D.)	4.7 (2.2)	4.6 (2.2)	4.9 (2.0)	6.0 (2.2)	6.0 (2.2)	6.1 (2.2)
便中カルプロテクチン (μg/g), 中央値 (Q1, Q3)	1076.0 (542.0, 1932.0)	1076.0 (459.0, 2155.0)	1076.0 (436.0, 2350.0)	1482.0 (488.0, 3045.0)	1617.0 (488.0, 3210.0)	1462.0 (463.0, 3079.0)
C-反応性タンパク (mg/L), 中央値 (Q1, Q3)	2.4 (0.7, 4.6)	2.4 (0.8, 4.5)	2.0 (0.7, 3.2)	3.8 (1.5, 8.7)	3.8 (1.6, 8.7)	3.3 (1.4, 7.8)
ベースライン ^a でのコルチコステロイド使用	14 (32.6)	11 (30.6)	7 (30.4)	107 (33.9)	96 (33.6)	59 (33.0)
ベースライン ^a での免疫調節薬使用	13 (30.2)	12 (33.3)	9 (39.1)	66 (20.9)	61 (21.3)	37 (20.7)
前治療時の治療反応性不良						
生物学的製剤またはトファシチニブ	16 (37.2)	14 (38.9)	9 (39.1)	105 (33.2)	91 (31.8)	59 (33.0)
抗TNF抗体	15 (34.9)	13 (36.1)	9 (39.1)	94 (29.7)	81 (28.3)	52 (29.1)
ベドリズマブ	2 (4.7)	2 (5.6)	0	36 (11.4)	34 (11.9)	21 (11.7)
トファシチニブ	0	0	0	6 (1.9)	5 (1.7)	3 (1.7)
治療反応性不良の生物学的製剤またはトファシチニブの数						
0剤	27 (62.8)	22 (61.1)	14 (60.9)	211 (66.8)	195 (68.2)	120 (67.0)
1剤	10 (23.3)	9 (25.0)	5 (21.7)	61 (19.3)	51 (17.8)	34 (19.0)
≥2剤	6 (14.0)	5 (13.9)	4 (17.4)	44 (13.9)	40 (14.0)	25 (14.0)

特記のない限りn (%)を示す。

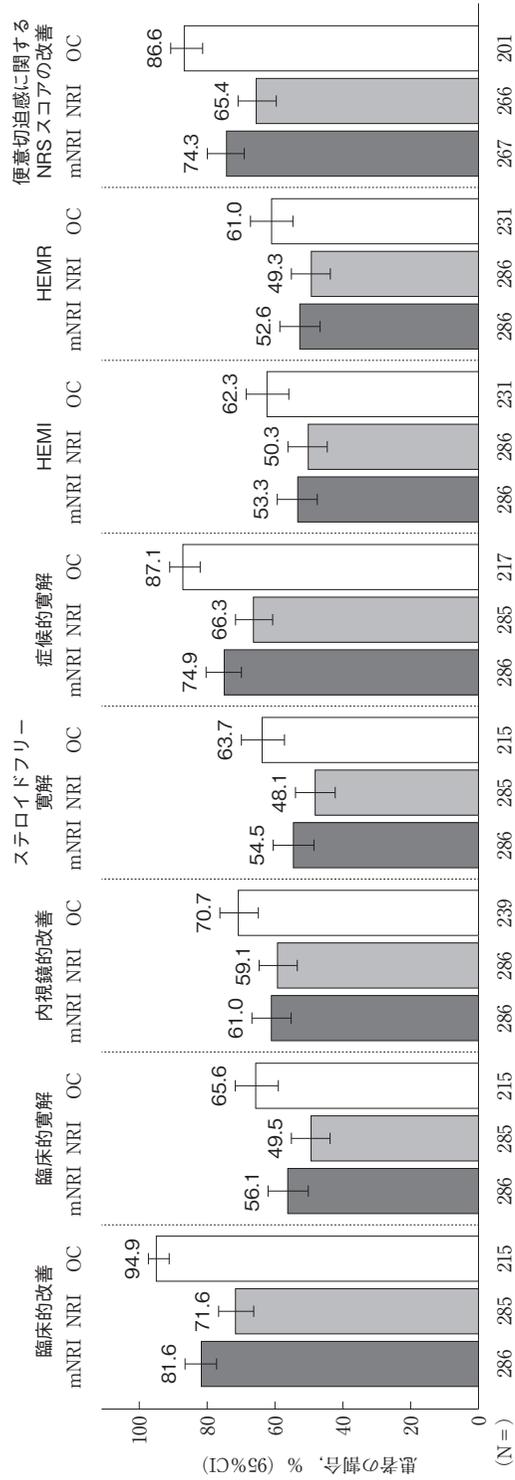
^a: LUCENT-1試験開始時。

^b: 除外基準である直腸炎型のUC患者が, 1名誤って登録され, 治療を開始し, そのまま治療を継続した。

略号: BMI, body mass index; NRS, numeric rating scale; Q1, the first quartile; Q3, the third quartile; S.D., standard deviation; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis



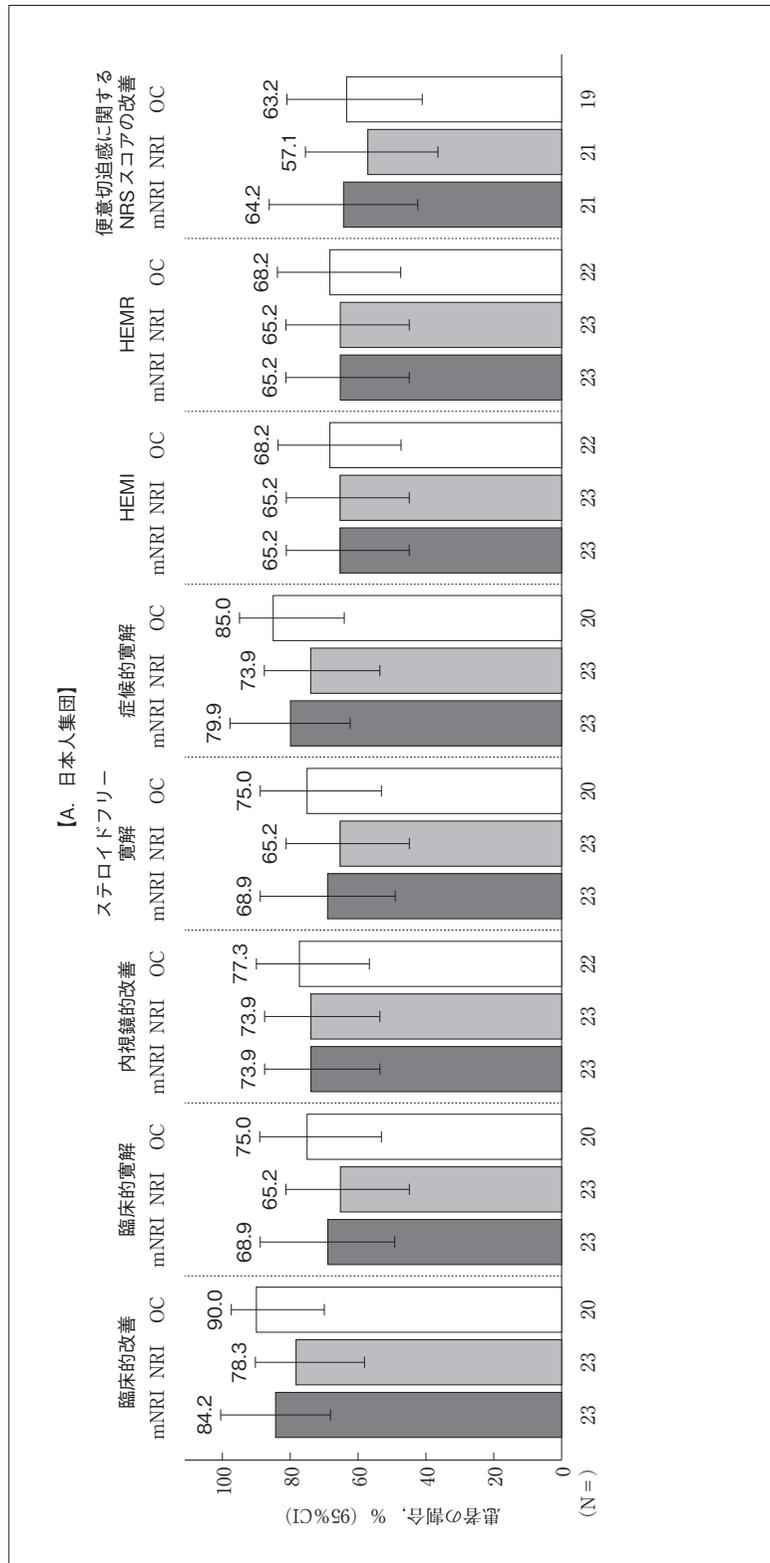
【B. 全体集団】



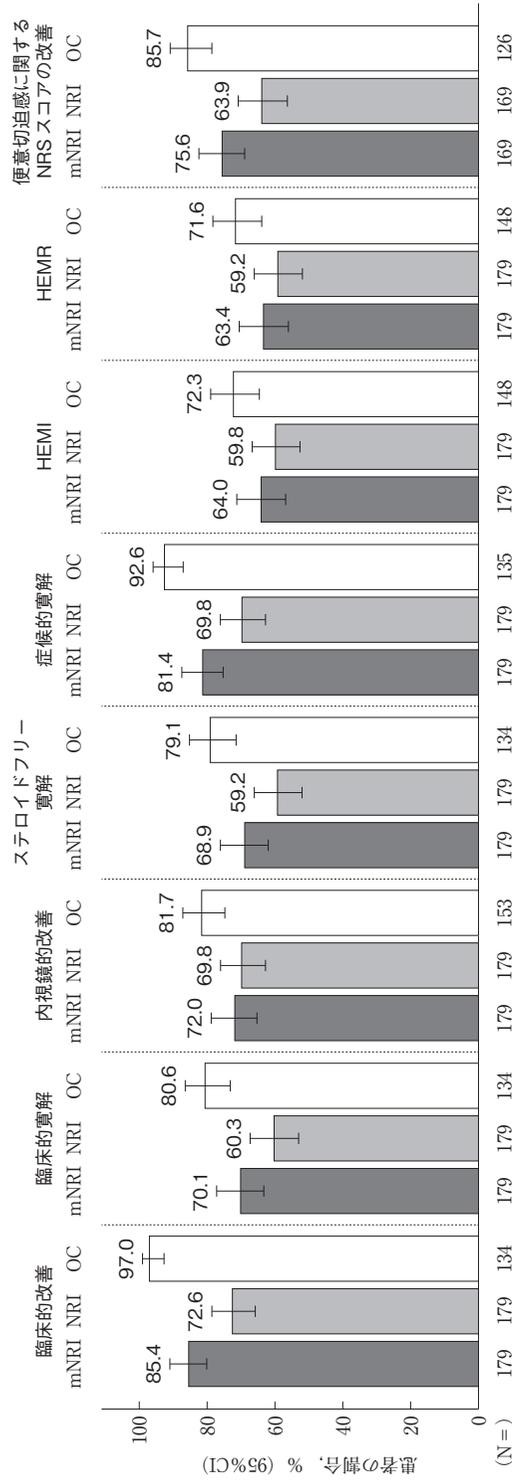
欠測値の補完にはmNRI, NRI, およびOCを用いた。各評価項目の定義は本文内に記載した。

略号 : CI, confidence interval ; HEMI, histologic-endoscopic mucosal improvement ; HEMR, histologic-endoscopic mucosal remission ; mITT, modified intent-to-treat ; mNRI, modified non-responder imputation ; NRI, non-responder imputation ; NRS, numeric rating scale ; OC, observed cases
 全体集団の図は, Sands BE, et al. Inflammatory Bowel Diseases. 2025 ; 31 : 1876-1890. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) をもとに著者作成。

図2 52週時に臨床的改善を示した患者での有効性：継続投与152週時に各評価項目を達成した患者の割合（mITT集団）



【B. 全体集団】



欠測値の補完にはmNRI, NRI, およびOCを用いた。各評価項目の定義は本文内に記載した。

略号 : CI, confidence interval ; HEMI, histologic-endoscopic mucosal improvement ; HEMR, histologic-endoscopic mucosal remission ; mITT, modified intent-to-treat ; mNRI, modified non-responder imputation ; NRI, non-responder imputation ; NRS, numeric rating scale ; OC, observed cases

全体集団の図は, Sands BE, et al. Inflammatory Bowel Diseases. 2025 ; 31 : 1876-1890. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) をもとに著者作成。

図 3 52週時に臨床的寛解を示した患者での有効性：継続投与152週時に各評価項目を達成した患者の割合（mITT集団）

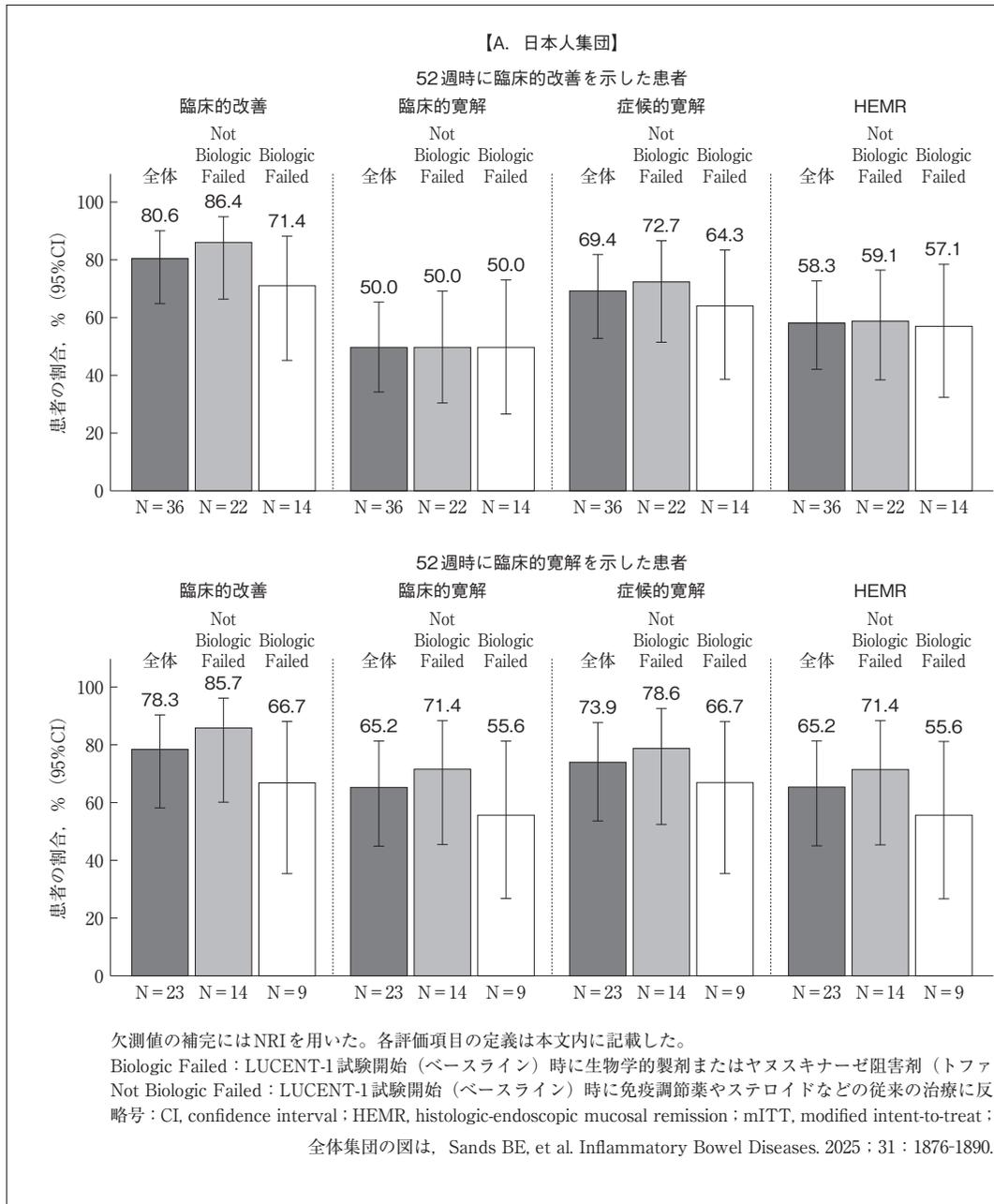
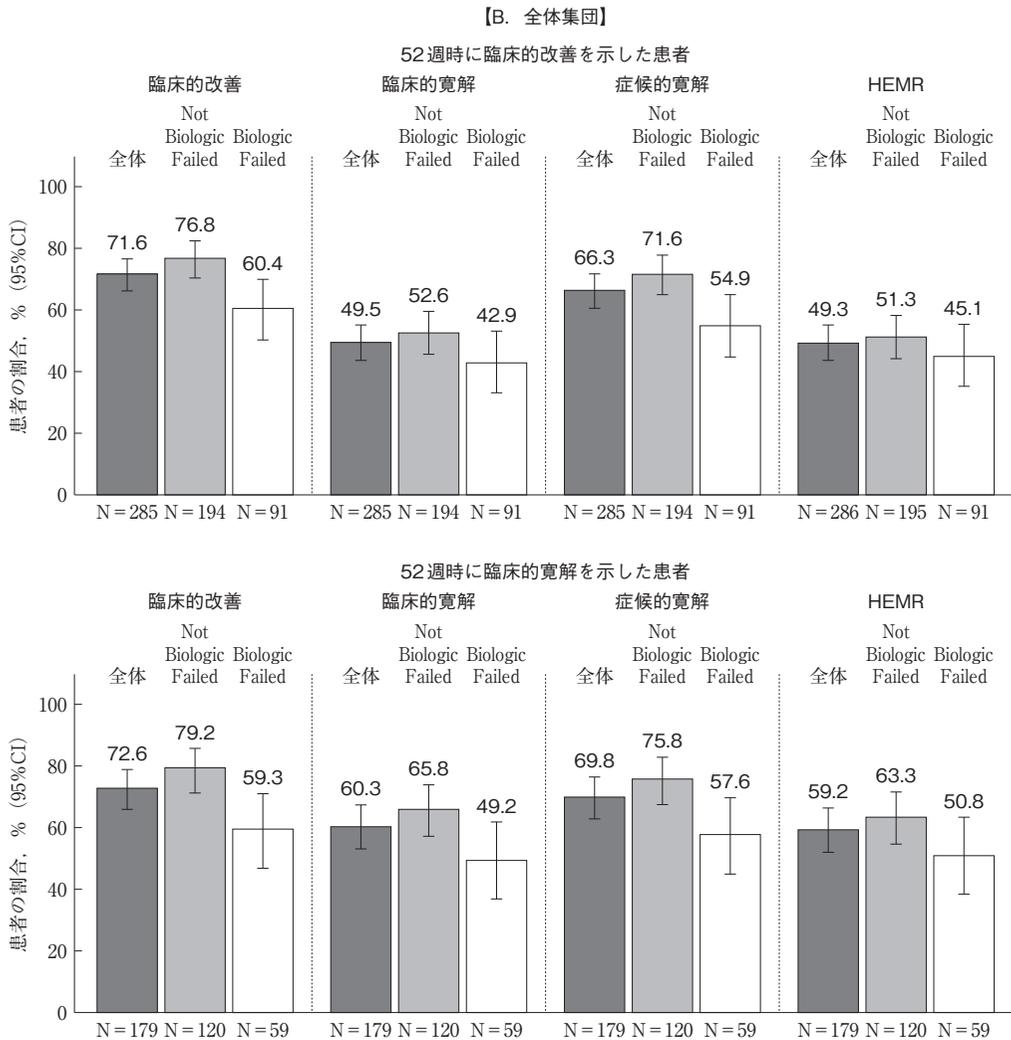


図4 52週時に臨床的改善または臨床的寛解を示した患者での有効性：継続投与152週時に

生物学的製剤への治療反応性によるサブグループ解析で、Not Biologic Failedの患者とBiologic Failedの患者の各評価項目の達成割合は、評価項目により0～19%の違いはあった

ものの概して同様であった (図4-A)。

ベースラインから152週間の臨床症状 (便秘切迫感に関するNRSスコア, 排便回数サブスコア, および直腸出血サブスコア) の推移を



シチニブ) に対し効果不十分, 効果消失, または不耐容の既往があった患者
 応性不良であったものの, 生物学的製剤への治療反応性不良の定義を満たさなかった患者
 NRI, non-responder imputation

<https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) をもとに著者作成。

各評価項目を達成した患者の割合 (生物学的製剤への治療反応性別, mITT 集団)

図5に示す。全体集団, 日本人集団, いずれにおいても, 導入療法で改善を示しその後40週間の維持療法により維持されていた便意切迫感に関するNRSスコア, 排便回数サブスコア,

および直腸出血サブスコアは, LUCENT-3試験移行後も152週時まで維持された。

LUCENT-1試験終了時(12週時), LUCENT-2試験終了時(52週時), およびLUCENT-3試

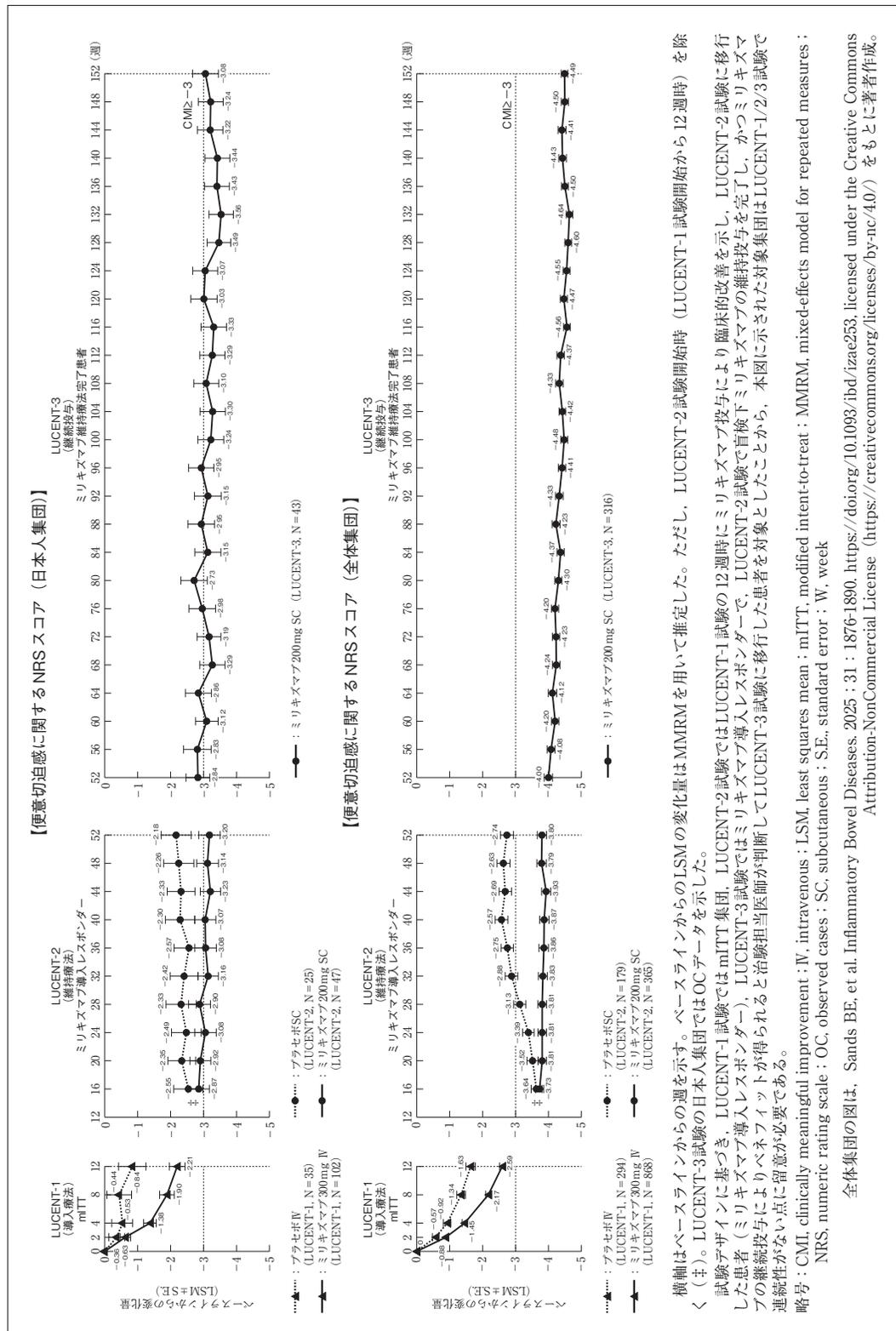


図5 ベースラインから152週間の臨床症状の推移(1)：便意切迫感に関するNRSスコア

横軸はベースラインからの週を示す。ベースラインからのLSMの変化量はMMRMを用いて推定した。ただし、LUCENT-2試験開始時 (LUCENT-1試験開始から12週) を除く(+)。LUCENT-3試験の日本人集団ではOCデータを示した。

試験デザインに基づき、LUCENT-1試験ではLUCENT-1試験の12週時にミリスズマブ投与により臨床的改善を示し、LUCENT-2試験に移行した患者 (ミリスズマブ導入レスポンス)、LUCENT-3試験ではミリスズマブ試験で盲検下ミリスズマブの維持投与を完了し、かつミリスズマブの継続投与によりベネフィットが得られると治療担当医師が判断してLUCENT-3試験に移行した患者を対象としたことから、本図に示された対象集団はLUCENT-1/2/3試験で連続性がない点に留意が必要である。

略号：CMI, clinically meaningful improvement；IV, intravenous；LSM, least squares mean；mITT, modified intent-to-treat；MMRM, mixed-effects model for repeated measures；NRS, numeric rating scale；OC, observed cases；SC, subcutaneous；SE, standard error；W, week

全体集団の図は、Sands BE, et al. Inflammatory Bowel Diseases. 2025；31：1876-1890. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) をもとに著者作成。

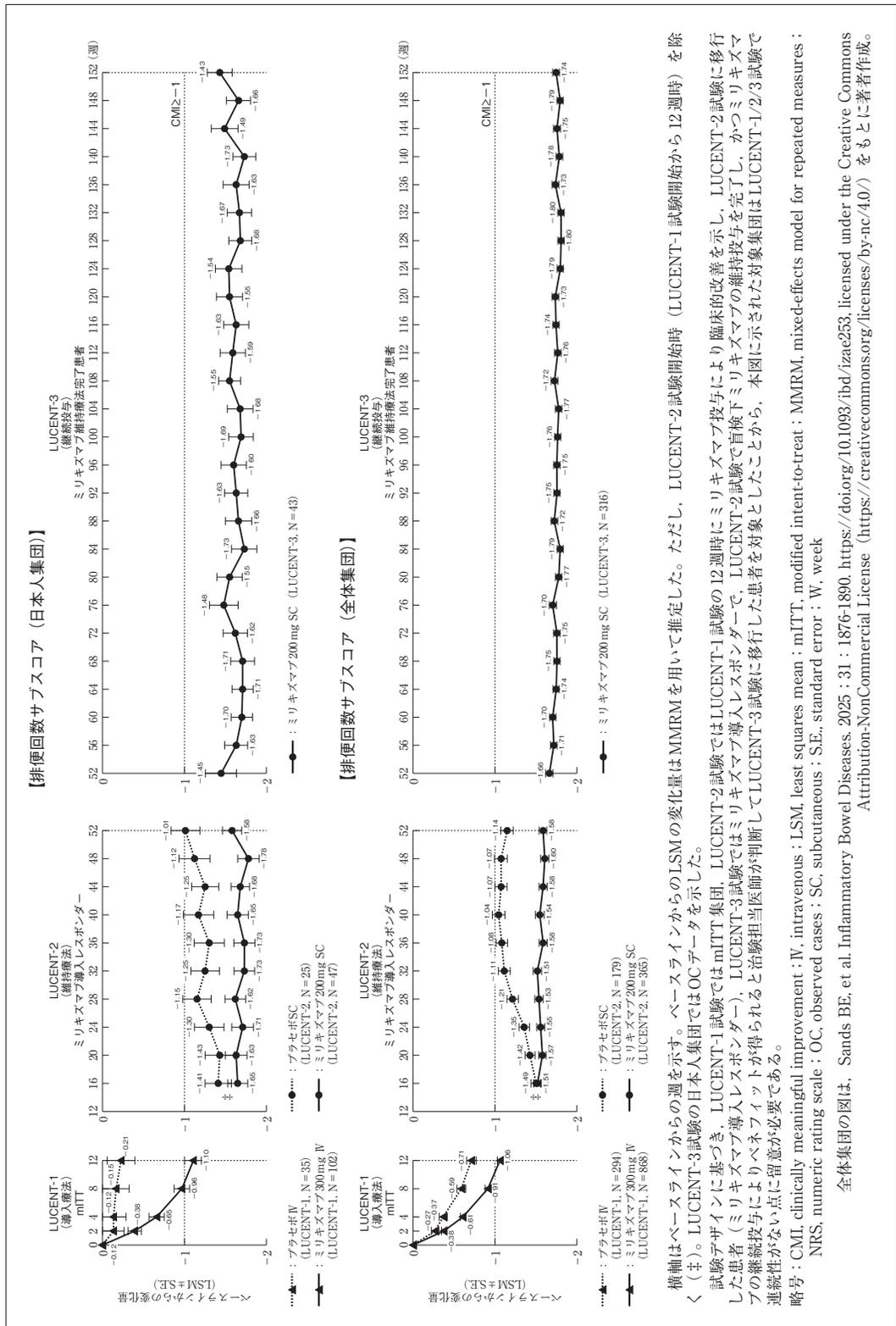


図5 ベースラインから152週間の臨床症状の推移(2)：排便回数サブスコア

横軸はベースラインからの週を示す。ベースラインからのLSMの変化量はMMRMを用いて推定した。ただし、LUCENT-2試験開始時 (LUCENT-1試験開始から12週時) を除く (※)。LUCENT-3試験の日本人集団ではOCデータを示した。

試験デザインに基づき、LUCENT-1試験ではmITT集団、LUCENT-2試験ではLUCENT-1試験の12週時にミリキズマブ投与により臨床的改善を示し、LUCENT-2試験に移行した患者 (ミリキズマブ導入レスポonder)、LUCENT-3試験ではミリキズマブ試験で盲検下ミリキズマブの維持投与を完了し、かつミリキズマブの継続投与によりベネフィットが得られると治験担当医師が判断してLUCENT-3試験に移行した患者を対象としたことから、本図に示された対象集団はLUCENT-1/2/3試験で連続性がいない点に留意が必要である。

略号：CMI, clinically meaningful improvement；IV, intravenous；LSM, least squares mean；mITT, modified intent-to-treat；MMRM, mixed-effects model for repeated measures；NRS, numeric rating scale；OC, observed cases；SC, subcutaneous；S.E., standard error；W, week

全体集団の図は、Sands BE, et al. Inflammatory Bowel Diseases. 2025；31：1876-1890. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) をもとに著者作成。

験開始から52週時（104週時）、および100週時（152週時）に、臨床的改善、臨床的寛解、内視鏡的改善、および症候的寛解を達成した患者の割合を図6に示す。全体集団、日本人集団ともに、導入療法終了時の改善が152週時まで維持されていた。

3. 安全性

LUCENT-3試験開始時から100週間（52～152週時）でのTEAEの発現割合は、全体集団（73.7%）に比べて日本人集団（93.0%）で高かった（表2）。これは主に上咽頭炎（全体集団で8.3%、日本人集団で27.9%）および発熱（全体集団で5.9%、日本人集団で20.9%）の発現割合が日本人集団で高いためであった。日本人集団で認められたTEAEの重症度は、その多くが軽度（51.2%）または中等度（37.2%）であった。日本人集団では死亡は報告されず、重篤な有害事象の発現割合は11.6%で、投与中止に至った有害事象の発現割合は9.3%であった。注目すべき有害事象として、感染症（24名、55.8%）、重篤な感染症（1名、2.3%）、日和見感染（4名、9.3%）、即時型過敏症反応（1名、2.3%）、および注射部位反応（1名、2.3%）が報告された。このうち、日和見感染の内訳は、帯状疱疹（2名、4.7%）、食道カンジダ症（2名、4.7%）、口腔カンジダ症（1名、2.3%）であった。

4. 免疫原性

1) TE-ADA発現割合

全体集団でのTE-ADA陽性の患者割合は、ミリキズマブ投与開始1年目（ベースラインから52週時まで）は23.6%（90/382名）、2年目（52～104週時まで）は10.1%（33/327名）、3年目（104～152週時まで）は3.4%（10/293名）、TE-ADA陽性で最大抗体価が1：160以上の患者割合は、1年目は8.9%（34/382名）、2年目は3.1%（10/327名）、3年目は1.0%（3/293名）であった（図7-B）。

日本人集団でのTE-ADA陽性の患者割合は、1年目は53.2%（25/47名）、2年目は23.3%

（10/43名）、3年目は9.5%（4/42名）、TE-ADA陽性で最大抗体価が1：160以上の患者割合は、1年目は31.9%（15/47名）、2年目は7.0%（3/43名）、3年目は4.8%（2/42名）であった（図7-A）。

2) TE-ADAの発現と有効性との関連

全体集団および日本人集団で、52週間のミリキズマブ投与を完了しLUCENT-3試験に移行した患者および52週時に臨床的改善を示した患者を対象に、症候的寛解、臨床的改善、臨床的寛解、および内視鏡的改善を達成した患者の割合をTE-ADAの発現別に示した（表3）。

全体集団（mNRI）では、52週間のミリキズマブ投与を完了しLUCENT-3試験に移行した患者、臨床的改善を示した患者とともに、症候的寛解、臨床的改善、臨床的寛解、および内視鏡的改善を達成した患者の割合は、TE-ADA陰性患者とTE-ADA陽性患者で同程度であった。52週間のミリキズマブ投与を完了しLUCENT-3試験に移行した患者集団で、臨床的寛解を達成した患者の割合は、TE-ADA陰性患者（54.4%）に比べ最大抗体価が1：160以上の患者（42.4%）で約10%低かった。

日本人集団（mNRI）で、52週間のミリキズマブ投与を完了しLUCENT-3試験に移行した患者では、臨床的改善を達成した患者の割合が、TE-ADA陰性患者（83.1%）に比べてTE-ADA陽性患者（68.2%）で低かった。また、内視鏡的改善を達成した患者の割合は、TE-ADA陰性患者（61.9%）に比べTE-ADA陽性患者（50.0%）、最大抗体価が1：160以上の患者（38.5%）で低かった。一方、52週時に臨床的改善を示した患者では、症候的寛解、臨床的改善、臨床的寛解、および内視鏡的改善を達成した患者の割合がTE-ADA陰性患者に比べてTE-ADA陽性患者で高かった。

Ⅲ 考 察

LUCENT-3試験は、中等症から重症の活動性UC患者を対象にミリキズマブを長期に継続投与した際の有効性および安全性を確認した初めての試験である。ミリキズマブ導入療法により臨床的改善を示した患者において、臨床的、症候的、内視鏡的、および組織学的な評価指標により、ミリキズマブ最長152週間（3年間）投与の有効性が確認され、既報の2年間投与のデータ⁸⁾と一貫していた。日本人集団の患者数は43名で全体集団の約14%と少なく、結果の解釈に注意は要するものの、日本人集団においても内視鏡的および組織学的粘膜修復を伴った臨床症状の改善が認められた。また、Not Biologic Failedの患者、Biologic Failedの患者の各評価項目の達成割合に、全体集団で6~20%、日本人集団で0~19%の違いが認められたものの、前治療の生物学的製剤への治療反応性によらず一貫した長期有効性が認められた。安全性では、3年間の長期継続投与で新たな安全性に関する懸念は認められず、日本人に特異的な安全性上の懸念もなかった。

LUCENT-3試験の有効性解析では、欠測値の補完方法としてNRI, mNRI, OCと3つのアプローチを用いた。NRIはミリキズマブを中止した患者、理由にかかわらずデータに欠測があった患者を原則ノンレスポonderとして扱う手法で、データに欠測があった患者を除外し欠測値を補完しないOCよりも保守的な手法である。今回、NRIによる解析で、ミリキズマブ導入療法で臨床的改善を示し52週時（維持投与終了時）に臨床的改善または臨床的寛解を示した患者、いずれにおいても、152週時点での有効性の維持が認められ、併せて、散発的なデータ欠測をmultiple imputationで補完したmNRIを用いた解析でも一貫した改善が示された（図2, 図3）。The International Organization for the Study of Inflammatory

Bowel Diseaseが2021年に更新したThe Selecting Therapeutic Targets In Inflammatory Bowel Disease (STRIDE)-IIでは、UCの治療目標として、Treat to Target戦略に則り、臨床症状の改善に加えて粘膜炎症の治療を目指すことが推奨されており、さらに高い目標（aspirational goal）として「組織学的治癒（histological healing）」が記載されている¹³⁾。今回、内視鏡検査に基づく臨床的改善・臨床的寛解や、症候的寛解などの評価指標だけでなく、HEMIやHEMRといった内視鏡的・組織学的評価指標など、複数の評価項目でミリキズマブの治療継続により効果の持続が確認されたことは、一部の患者ではミリキズマブによる包括的な疾患管理が可能であることを示唆している。さらに、ミリキズマブ導入療法で早期から認められた便意切迫感に関するNRSスコア、排便回数サブスコア、直腸出血サブスコアの減少は152週間維持されており（図5）、これら臨床的に意味のある改善の持続は患者のQOL向上につながると考えられる。

152週間のミリキズマブの長期継続投与では、日本人に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（表2）。日本人集団でのTEAEの発現割合（93.0%）は、全体集団（73.7%）よりも数値的に高かったものの、最も発現割合が高かったTEAEである上咽頭炎（27.9%）や発熱（20.9%）の発現割合の高さが、TEAE全体の発現割合に影響したと考えられた。日本人集団では、脳心血管イベント、主要心血管イベント、悪性腫瘍、うつ病、自殺・自傷行為、および肝関連事象の報告はなく、また、日和見感染の発現割合（9.3%、4名）が全体集団（1.8%、6名）よりもやや高かったがいずれも非重篤であった。LUCENT-3試験は現在も継続中であり、今後さらなる長期継続下での安全性を注意深くモニタリングする必要がある。

一般に、ADAは、有効性、安全性、薬物濃

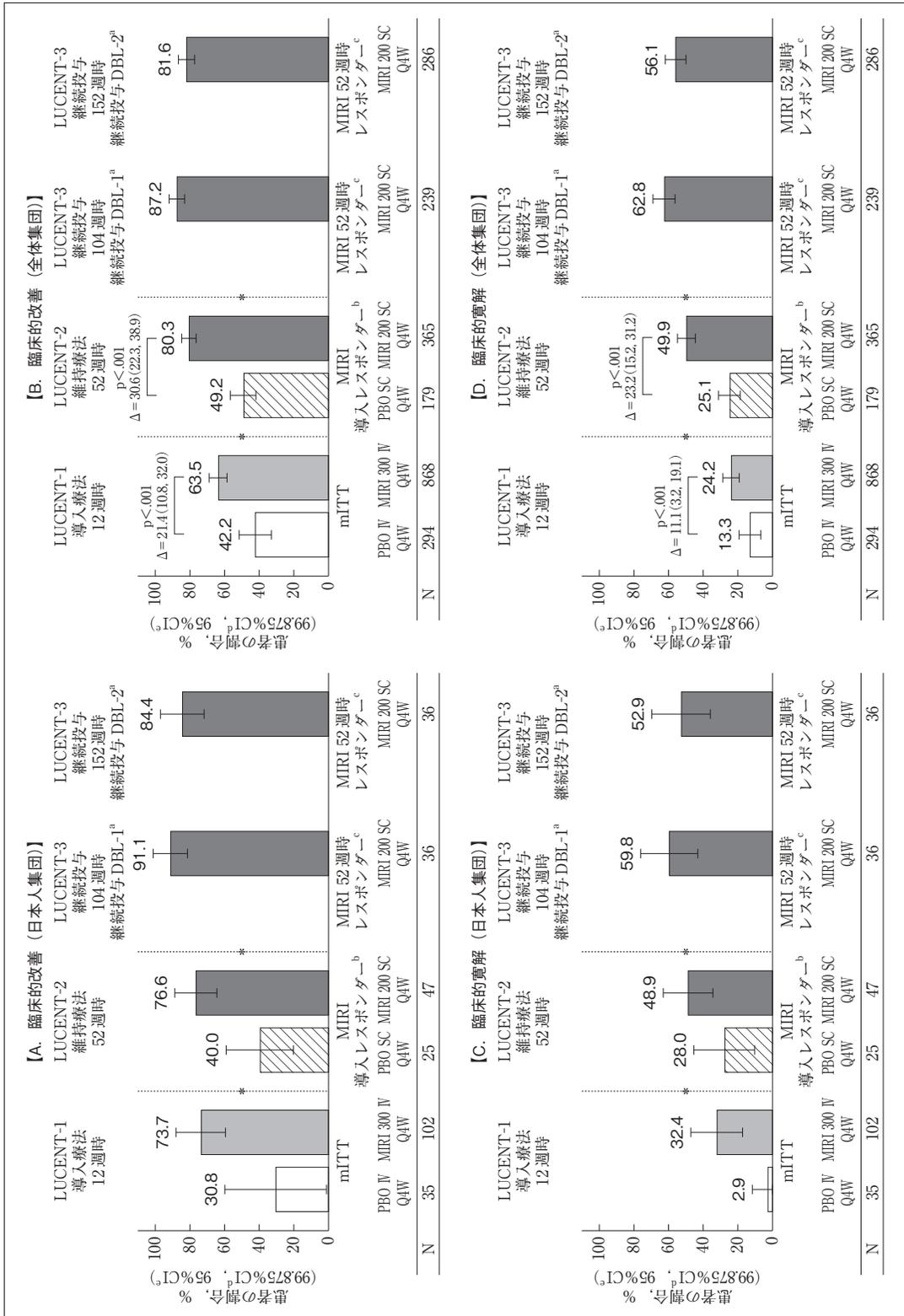
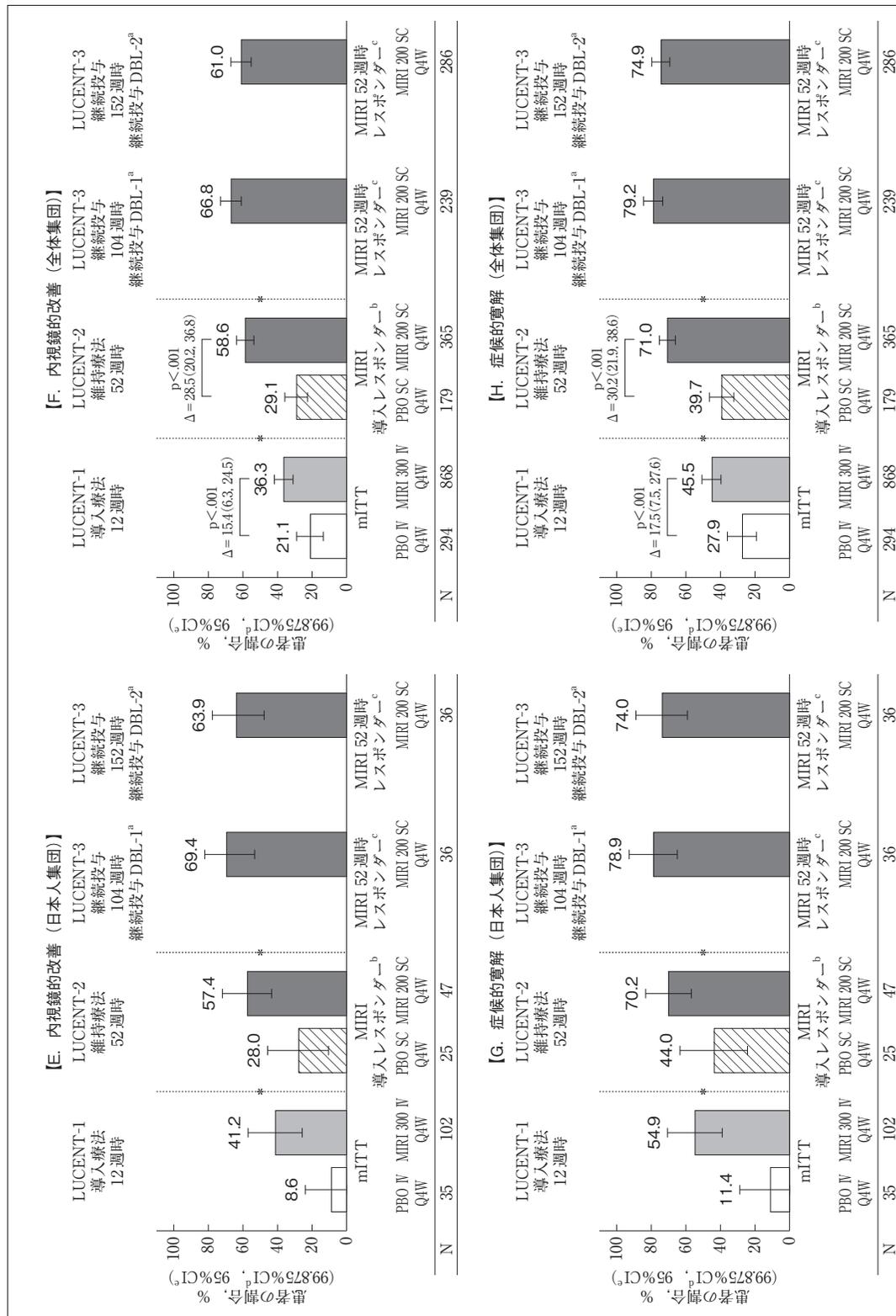


図 12. 52, 104, および152週時に有効性評価項目を達成した患者の割合 (日本人集団, 全体集団) (1)



□ PBO IV (LUCENT-1) ■ MIRI IV (LUCENT-1) ▨ MIRI IV (LUCENT-1) → PBO SC (LUCENT-2) ■ MIRI IV (LUCENT-1) → MIRI SC (LUCENT-2)

試験デザインに基づき、導入試験後に臨床的改善を示した患者を対象としたため、各評価時の患者の割合の分母は、LUCENT-1試験のベースラインでの患者数ではなく、*で示した時点の患者数で、各図の下に記した。

LUCENT-1試験およびLUCENT-2試験では、mNRIによる次測値の補完が実施していなかったため、NRIで次測値を補完したデータを示した。LUCENT-3試験では、より適切な経時比較のためmNRIで次測値を補完したデータを示した。

投与群間の比較には、層別化因子を調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。

a : DBL-1およびDBL-2は中間解析のための暫定的なDBLであり、DBL-1では一部の医療機関の患者が含まれなかったため、患者数がDBL-2よりも少ない。

b : LUCENT-1試験の導入療法で臨床的改善を示した患者が、ミリキズマブまたはプラセボ（ミリキズマブを中止）に再ランダム化された。

c : LUCENT-2試験で盲検下維持療法を完了した患者のうち、52週時に臨床的改善を達成した患者。

d : LUCENT-1試験では99.875%CIを示した。

e : LUCENT-2試験およびLUCENT-3試験では95%CIを示した。

略号 : CI, confidence interval ; DBL, database lock ; IV, intravenous ; MIRI, mirikizumab ; mITT, modified intent-to-treat ; mNRI, modified non-responder imputation ; N, number of patients in the analysis population ; NRI, non-responder imputation ; PBO, placebo ; Q4W, every 4 weeks ; SC, subcutaneous

全体集団の図は、Sands BE, et al. Inflammatory Bowel Diseases. 2025 ; 31 : 1876-1890. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae253>, licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) からの引用である。ただし、症候的寛解（全体集団）のLUCENT-1試験の患者の割合について、Sands 2025では95%CIが示されているが、本稿では他の評価項目とあわせ、99.875%CIのデータを提示した。

図 12, 52, 104, および152週時に有効性評価項目を達成した患者の割合（日本人集団, 全体集団）(2)

表2 LUCENT-3試験の安全性の概要 (52~152週時, 安全性解析対象集団³⁾)

	ミリキズマブ200mg Q4W SC	
	日本人集団 (N = 43)	全体集団 ⁷⁾ (N = 339)
TEAE ^{b)}	40 (93.0)	250 (73.7)
軽度	22 (51.2)	111 (32.7)
中等度	16 (37.2)	114 (33.6)
重度	2 (4.7)	25 (7.4)
主な TEAE (全体集団で3%以上)		
COVID-19	8 (18.6)	76 (22.4)
潰瘍性大腸炎	5 (11.6)	54 (15.9)
上咽頭炎	12 (27.9)	28 (8.3)
関節痛	2 (4.7)	21 (6.2)
頭痛	6 (14.0)	26 (7.7)
発熱	9 (20.9)	20 (5.9)
下痢	0	15 (4.4)
胃腸炎	2 (4.7)	15 (4.4)
上気道感染	0	15 (4.4)
腹痛	0	14 (4.1)
疲労	1 (2.3)	11 (3.2)
注目すべき有害事象		
感染症	24 (55.8)	144 (42.5)
重篤な感染症	1 (2.3)	8 (2.4)
日和見感染 ^{c)}	4 (9.3)	6 (1.8)
脳心血管イベント	0	5 (1.5)
主要心血管イベント	0	1 (0.3) ^{d)}
悪性腫瘍	0	1 (0.3) ^{e)}
うつ病	0	3 (0.9)
自殺・自傷行為	0	1 (0.3) ^{f)}
肝関連事象	0	11 (3.2)
即時型過敏症反応 ^{g)}	1 (2.3)	4 (1.2)
注射部位反応 ^{h)}	1 (2.3)	19 (5.6)
SAE ⁱ⁾	5 (11.6)	30 (8.8)
投与中止に至った有害事象 ^{j)}	4 (9.3)	18 (5.3)
死亡	0	1 (0.3)

(表つづく)

(表のつづき)

表内の数字はn (%)を示す。

- a: 安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者とし、LUCENT-1試験およびLUCENT-2試験で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、ならびにLUCENT-2試験で盲検下ミリキズマブ投与を完了した患者のうち、臨床的改善または臨床的寛解に至らず有効性解析対象外となった患者も含む。
- b: 同じTEAEが複数回発現した場合は、最も重い重症度で集計した。
- c: 日和見感染(狭域): 全体集団では帯状疱疹(4名)、食道カンジダ症(2名)、および口腔カンジダ症(1名)、日本人集団では帯状疱疹、食道カンジダ症(各2名)および口腔カンジダ症(1名)が報告された。
- d: 治験担当医師はミリキズマブとの関連はないと判断した。
- e: 進行中の転移性甲状腺癌。
- f: 報告された自殺未遂について、治験担当医師はミリキズマブとの関連はないと判断した。
- g: 即時型過敏症反応(狭域): 全体集団ではアレルギー性副鼻腔炎、湿疹、注射部位過敏症、注射部位蕁麻疹(各1名)が、日本人集団ではアレルギー性副鼻腔炎(1名)が報告された。
- h: 注射部位反応: 全体集団では注射部位疼痛(10名)、注射部位反応(8名)、注射部位紅斑(4名)、注射部位過敏症、注射部位そう痒、注射部位蕁麻疹(各1名)が、日本人集団では注射部位疼痛(1名)が報告された。
- i: SAEの内訳: 全体集団では、COVID-19、骨盤骨折、橈骨骨折(各2名)、子宮頸部上皮異形成、子宮内膜症、子宮卵管切除、卵管摘除、陰嚢水腫、寛骨臼骨折、不安定狭心症、大動脈瘤、心房細動、急性胆嚢炎、胆石症、潰瘍性大腸炎、結腸異形成、医療機器関連合併症、挫傷、頭蓋顔面骨折、胃腸炎、片側感覚鈍麻、高血圧クリーゼ、腸骨骨折、腸出血、関節可動域低下、大腸感染、肝障害、意識消失、髄膜炎、変形性関節症、骨壊死、骨盤膿瘍、褐色細胞腫、肺炎、肺塞栓症、生殖器吻合部漏出、網膜剥離、肋骨骨折、洞性頰脈、副鼻腔炎、自殺企図、梅毒、血栓性血小板減少性紫斑病、外傷性血腫、椎骨脳底動脈不全(各1名)、日本人集団では橈骨骨折(2名)、骨壊死、骨盤骨折、髄膜炎、副鼻腔炎(各1名)が報告された。
- j: 中止理由: 全体集団では、潰瘍性大腸炎(9名)、結腸異形成、皮膚炎、血便、子宮卵管切除、髄膜炎、乾癬、橈骨骨折、血栓性血小板減少性紫斑病、遠隔転移を伴う甲状腺癌(各1名)、日本人集団では潰瘍性大腸炎(2名)、橈骨骨折、髄膜炎(各1名)であった。

略号: Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse events; SC, subcutaneous; TEAE, treatment-emergent adverse events

度などの臨床評価に影響を与える可能性がある¹⁴⁾。抗体検出は、分析感度および特異性に大きく依存し、陽性判定は、分析方法、検体採取のタイミング、検体の取り扱い方法、併用薬、併存疾患などの影響を受ける可能性があることから、異なる薬剤間で検出結果を比較することはできないが、ADAが抗TNF抗体治療を受けている炎症性腸疾患患者の有効性を時間の経過とともに低下させる可能性があることが報告されている¹⁵⁾。今回、TE-ADA陽性および最大抗体価1:160以上の発現割合は、ミリキズマブの継続投与中、時間の経過とともに減少していることが示された(図7)。全体集団でのTE-ADA陽性患者の割合は、1年目は23.6%、2年目は10.1%、3年目は3.4%、最大抗体価が1:160以上の患者の割合は、1年目は8.9%、2年目は3.1%、3年目は1.0%と、

いずれも時間の経過とともに減少し、日本人集団でも同様の傾向であった。また、全体集団でのTE-ADA陽性患者の有効性はTE-ADA陰性患者と同様で、日本人集団でもTE-ADA陽性患者での有効性の減弱は認められなかった(表3)。一般に、臨床評価に影響のあるADAは抗体価が高くかつ持続性であることが多く、抗体価上昇が一過性の場合には臨床的な影響を与える可能性は低いと報告されている¹⁴⁾。これまでに、ミリキズマブ投与開始から1年目のデータで、最大抗体価1:160以上、血清中ミリキズマブ濃度低下(0.511 μ g/mL未満)、かつ有効性の減弱が認められた患者の割合は、全体集団で2.0%(7/356名)、日本人集団で4.3%(2/47名)と低いことが報告されている¹⁶⁾。今回の152週間の結果からも、ADAの発現がミリキズマブの長期有効性、特に投

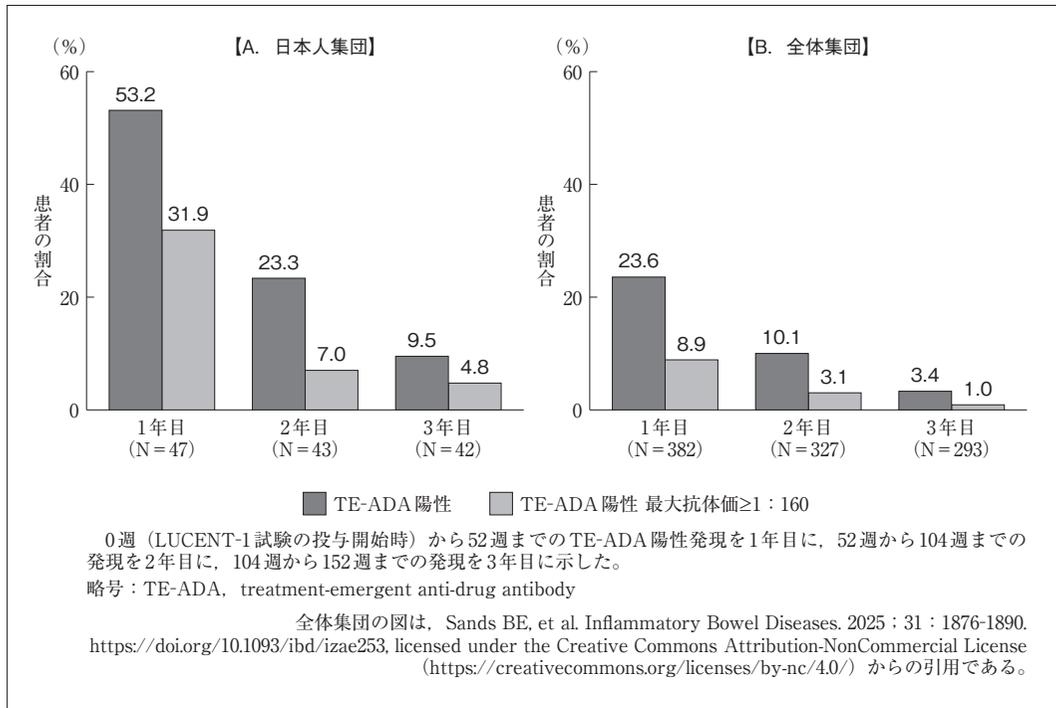


図7 TE-ADA陽性発現の推移（TE-ADA評価対象集団）

与開始52週時点で有効性が認められた患者集団には、大きな影響を与えないことが示唆された。

本解析には試験デザインに起因するいくつかの限界がある。LUCENT-3試験は単群の非盲検試験であり、対照群と比較しているわけではない。また、本解析では先行する試験で12週間のミリキズマブ導入療法で臨床的改善を示し、維持療法を40週間継続した患者を対象としていることから、ミリキズマブ導入療法を延長することで臨床的改善を示し、その後維持療法を継続した患者は解析対象に含まれていないことや、日本人集団の患者数は少ないことも考慮し結果を解釈する必要がある。

結論

今回ミリキズマブを最長152週間継続投与した全体集団および日本人集団のデータから、

ミリキズマブ導入療法で臨床的改善を示した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者は、臨床的、症候的、内視鏡的、および組織学的な評価指標に基づき、ミリキズマブの長期継続投与によるベネフィットが認められた。また、長期継続投与による新たな安全性の懸念は確認されず、ミリキズマブの治療中に認められたTE-ADAが、ミリキズマブの有効性に臨床的に重大な影響は及ぼしていないことが示唆された。

<謝辞>

本研究にご協力いただいた患者および医師の皆様には感謝の意を表す。また、安全性評価の観点から本稿の作成にご貢献いただいた山本千詠氏に感謝の意を表す。

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開与し、投稿に関する費用は持田製

表3 抗薬物抗体発現状況別（ベースラインから）152週時に各有効性評価項目を達成した患者の割合（TE-ADA 評価対象集団）

評価項目	日本人集団				全体集団			
	TE-ADA 評価対象	TE-ADA 陰性	TE-ADA 陽性	TE-ADA 陽性 最大抗体価 $\geq 1:160$	TE-ADA 評価対象	TE-ADA 陰性	TE-ADA 陽性	TE-ADA 陽性 最大抗体価 $\geq 1:160$
N	36	20	16	9	282	211	71	24
症候的寛解 (%)	74.0	68.0	81.2	77.8	75.3	74.9	74.8	72.1
臨床的改善 (%)	84.2	81.1	87.5	77.8	82.2	81.8	82.4	81.9
臨床的寛解 (%)	52.9	45.2	62.5	55.6	56.2	55.6	56.8	48.6
内視鏡的改善 (%)	63.9	60.0	68.8	55.6	61.3	60.7	63.2	60.8
52週間のミリキズマブ投与を完了しLUCENT-3試験に移行したTE-ADA評価対象患者 (mNRI)								
N	43	21	22	13	312	233	79	30
症候的寛解 (%)	68.9	69.4	68.2	61.5	73.2	73.5	71.6	64.3
臨床的改善 (%)	75.3	83.1	68.2	61.5	80.2	81.3	76.1	71.8
臨床的寛解 (%)	46.4	47.2	45.5	38.5	54.0	54.4	52.4	42.4
内視鏡的改善 (%)	55.8	61.9	50.0	38.5	59.6	60.2	57.8	51.8

略号：mNRI, modified non-responder imputation；TE-ADA, treatment-emergent anti-drug antibody

薬株式会社および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）の海老名寛子氏および本間由紀子氏が関与した。

利益相反

著者である小林 拓は、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、ガラパゴス、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、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、アルフレッサファーマ株式会社、株式会社JMDC、ギリアド・サイエンズ株式会社、武田薬品工業株式会社、日本化薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、フェリングファーマ株式会社、ブリistol・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研究費を、アッヴィ合同会社、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から寄附講座の提供を受けている。田中 大、吉澤健一、および里井洋一は日本イーライリリー株式会社の社員、David B Clemow, Richard E Moses, Isabel Redondo、および大谷勇紀はEli Lilly and Companyの社員であり、Eli Lilly and Companyの株を保有している。久松理一は、アッヴィ合同会社、EAファーマ株式会社、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、およびヤンセンファーマ株式会社から講演料を、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、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。

参 考 文 献

- 1) 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)。「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針」令和6年度改訂版(令和7年3月31日)。
<http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf>
(2025年6月30日閲覧)
- 2) Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative Colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 ; 6 : 74.
- 3) Dubinsky MC, Watanabe K, Molander P, et al. Ulcerative Colitis Narrative Global Survey Findings : The Impact of Living With Ulcerative Colitis—Patients' and Physicians' View. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 ; 27 : 1747-1755.
- 4) Steere B, Schmitz J, Powell N, et al. Mirikizumab Regulates Genes Involved in Ulcerative Colitis Disease Activity and Anti-TNF Resistance : Results From a Phase 2 Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023 ; 14 : e00578.
- 5) D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023 ; 388 : 2444-2455.
- 6) 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 : 172-185.
- 7) Sands BE, D'Haens G, Clemow DB, et al. Three-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 152 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis : Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2025 ; 31 : 1876-1890.
- 8) Sands BE, D'Haens G, Clemow DB, et al. Two-

- Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis : Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 ; **30** : 2245-2258.
- 9) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987 ; **317** : 1625-1629.
- 10) Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000 ; **47** : 404-409.
- 11) Dubinsky MC, Clemow DB, Hunter Gibble T, et al. Clinical Effect of Mirikizumab Treatment on Bowel Urgency in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and the Clinical Relevance of Bowel Urgency Improvement for Disease Remission. *Crohn's Colitis 360.* 2023 ; **5** : otac044.
- 12) Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* New York : Wiley ; 1987.
- 13) 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** : 1570-1583.
- 14) Hassanein M, Partridge MA, Shao W, Torri A. Assessment of Clinically Relevant Immunogenicity for mAbs : Are We Over Reporting ADA?. *Bioanalysis.* 2020 ; **12** : 1325-1336.
- 15) Fousekis FS, Papamichael K, Kourtis G, et al. The Efficacy of Immunomodulators in The Prevention and Suppression of Anti-Drug Antibodies to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol.* 2022 ; **35** : 1-7.
- 16) 日本イーライリリー株式会社. オンボー点滴静注300mg, 皮下注100mgオートインジェクター, 皮下注100mgシリレンジ. 申請資料概要2.7.2臨床薬理試験.
https://www.pmda.go.jp/files/common/js/pdfjs/web/viewer.html?file=/drugs/2023/P20230420001/530471000_30500AMX00118_K100_1.pdf (2025年6月30日閲覧)

**Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 152 Weeks
of Continuous Treatment in the Overall and Japanese Populations
with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis :
Interim Analysis Results from the LUCENT-3 Long-term Extension Study**

Taku Kobayashi¹, Masaru Tanaka², Kenichi Yoshizawa², Yoichi Satoi²,
David B Clemow³, Richard E Moses³, Isabel Redondo³,
Yuki Otani³ and Tadakazu Hisamatsu⁴

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

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

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

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

Corresponding author : Masaru Tanaka
Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.
5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan
Tel : +81-78-242-9826 E-mail : tanaka_masaru@lilly.com

Abstract

Objectives : To report the efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who have continued mirikizumab treatment for up to 152 weeks in a global Phase 3 study (interim analysis).

Methods : This analysis was conducted in patients who demonstrated clinical response at the end of the induction study (for 12 weeks, LUCENT-1), completed treatment with mirikizumab in the maintenance study (for 40 weeks, LUCENT-2), and entered the open-label long-term extension study (LUCENT-3).

Results : Among patients who achieved clinical response at Week 52 from the start of the induction study (286 patients in the overall population ; 36 patients in the Japanese subpopulation), the proportions of patients who achieved each evaluation criterion at Week 152 (using modified non-responder imputation) were as follows : 81.6% for clinical response, 56.1% for clinical remission, 61.0% for endoscopic remission, 53.3% for histologic-endoscopic mucosal improvement, and 52.6% for histologic-endoscopic mucosal remission in the overall population. In the Japanese subpopulation, the corresponding proportions were 84.4%, 52.9%, 63.9%, 58.3%, and 58.3%. During the LUCENT-3 study period (Weeks 52-152), the safety profile didn't differ substantially between the overall population and the Japanese subpopulation, and no safety concerns specific to Japanese patients were identified.

Conclusion : Mirikizumab's efficacy and safety in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis after 152 weeks of treatment were demonstrated.

Key words : anti-drug antibodies, interleukin-23 subunit p19, Japanese, mirikizumab, ulcerative colitis, long-term extension

(受理日 : 2025年10月30日)