

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ユプリズナ点滴静注100 mg
[一般名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 6 月 26 日

[審議結果]

令和 3 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和3年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ユプリズナ点滴静注 100 mg
- [一般名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年6月26日
- [剤形・含量] 1バイアル（10 mL）中にイネビリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本質] イネビリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD19抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク及びヒトIgG1の定常部からなる。イネビリズマブは、糖タンパク質 6- α -L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イネビリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
- Inebilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Inebilizumab is produced in glycoprotein 6- α -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Inebilizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISEMNWF QQKPDQSPKL
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVFP
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

H鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR
IYPGDGDTNY NVKPKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG
FITTVRDFDY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYPPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKHTC PFCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

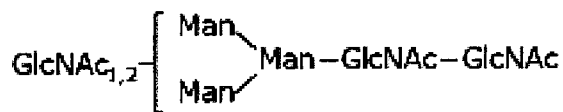
糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセッシング：H鎖 K451

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C218-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

主な糖鎖構造の推定構造：



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース

分子式：C₆₅₀₄H₁₀₀₄₈N₁₇₃₂O₂₀₄₄S₄₄ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₅H₃₄₀₆N₅₈₈O₆₇₆S₁₆

L鎖 C₁₀₄₇H₁₆₂₂N₂₇₈O₃₄₆S₆

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R2薬)第456号、令和2年2月13日付け薬生薬審
発0213第2号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

[用法及び用量] 通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを初回、2週後に点滴静注し、その後、初回投与から6カ月後に、以降6カ月に1回の間隔で点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和2年12月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ユプリズナ点滴静注 100 mg

[一般名] イネビリズマブ (遺伝子組換え)

[申請者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 令和2年6月26日

[剤形・含量] 1バイアル (10 mL) 中にイネビリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防及び身体的障害の進行抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、イネビリズマブ (遺伝子組換え) として、300 mg を1回の投与量として点滴静注する。初回投与2週後に投与し、その後、初回投与から6ヵ月後に、以降6ヵ月に1回の間隔で投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、本邦では多発性硬化症とともに視神経脊髄炎として指定難病とされている。NMOSD の未治療の状態での年間再発率は 1~1.5 回以上であると報告されており、再発を繰り返すことで障害が悪化する。再発時の重症度は重度であることが多く、1 回の再発で失明や車椅子生活に至ることもある（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。NMOSD の病態には、中枢に発現する水チャネルである AQP4 に対する自己抗体である抗 AQP4 抗体が関与し、NMOSD 患者の 80%以上で抗 AQP4 抗体が検出されると報告されている一方（Nat Rev Neurol 2010; 6: 383-92）、抗 AQP4 抗体が陰性の NMOSD 患者も認められており、抗 AQP4 抗体以外の自己抗体が関与する可能性も考えられている（Neurology 2012; 79: 1273-7, JAMA Neurol 2014; 71: 276-83）。

本剤は「視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 456 号）。

本剤は、Viela Bio 社より田辺三菱製薬株式会社に導入された CD19 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。抗 AQP4 抗体は CD19 陽性 B 細胞系形質芽細胞によって産生され、本剤は CD19 陽性 B 細胞数を減少させ、抗 AQP4 抗体等の自己抗体の産生を低下させることで NMOSD に対する治療効果を示すことが期待されている。

本邦では、2015 年 1 月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国際共同第 II/III 相試験等により NMOSD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、NMOSD に係る効能に関して米国では 2020 年 6 月に承認され、■■■■では 20■■年■月現在、審査中である（20■■年■月に承認申請）。

なお、本邦では NMOSD に対する治療薬として、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」を効能・効果として、エクリズマブが 2019 年 11 月に、サトラリズマブが 2020 年 6 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト CD19 の cDNA で形質転換させた■■■■を抗原としてマウスに免疫した後、当該マウスから採取した脾臓細胞をマウスミエローマ細胞と融合することにより、ハイブリドーマが作製された。ヒト CD19 への■■■■を指標に選択されたクローンから得られた重鎖及び軽鎖の cDNA をもとに、ヒト化及び■■■■の■■■■並びにヒト IgG1 定常領域の配列との結合を行い、重鎖及び軽鎖の遺伝子断片が得られた。当該遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をフコース転移酵素が欠損した CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲において、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は■■■■の■■■■中で保管される。現時点で MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアル融解、接種拡大培養、バイオリクター接種培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXX 処理、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルスろ過、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX・充填・試験、XXXX・保管、並びにXXXX工程からなる。

重要工程は、XXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、宿主細胞である CHO 細胞のほか、MCB 調製時に使用されたXXXXXXXXXXの製造にブタ由来のトリプシンが使用されている。当該ブタ由来のトリプシンは、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び EOPCB 及び LIVCA について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験及びバイオバーデンが実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウスマイニュート ウイルス
XXXX 処理	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルス除去ろ過	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
総ウイルスクリアランス指数	>14.12	>12.26	>10.49	10.91

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである (それぞれの製造方法を、パイロットプロセス、プロセス 1、プロセス 2 及びプロセス 3 (申請製法) とする)。

- パイロットプロセスからプロセス 1 : XXXXXX の変更、XXXX の導入、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、処方等の変更
- プロセス 1 からプロセス 2 : XXXX の導入、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の最適化、処方等の変更
- プロセス 2 からプロセス 3 (申請製法) : XXXXXX の変更、XXXXXX、処方等の変更

第 I 相試験ではプロセス 1 の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 II/III 相試験にはプロセス 2 の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、糖化、酸化、脱アミド化、N 末端ピログルタミル化、 XXXXXXXXXX 、重鎖 C 末端アミド化、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、粒子径
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、単糖組成、シアル酸
生物学的性質	CD19 結合活性
	FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa-158F、FcγRIIIa-158V 及び FcRn 結合活性
	ADCC 活性、CDC 活性

本薬の Fc 領域に結合している N 結合型糖鎖は、アフコシル型であった。

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- CD19 結合活性、FcγR 及び FcRn 結合活性は XXXXXXXXXX 法により確認された。
- ADCC 活性は、CD19 を発現する Daudi 細胞をターゲット細胞、ヒトナチュラルキラー細胞をエフェクター細胞とするレポーター遺伝子アッセイ及び細胞傷害アッセイにより検討され、ADCC 活性を有することが確認された。
- CDC 活性は、ヒト血清を補体源として Daudi 細胞を用いて評価され、CDC 活性は認められなかった。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、目的物質関連物質は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び

XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 並びに XXXXXXXXXX とされた。また、目的物質由来不純物は、

^{*目的物質由来不純物A}、^{*目的物質由来不純物B}、^{*目的物質由来不純物C}、^{*目的物質由来不純物D}、^{*目的物質由来不純物E}、^{*目的物質由来不純物F}、^{*目的物質由来不純物G}、^{*目的物質由来不純物H} 及び ^{*目的物質由来不純物I} とされた。

目的物質由来不純物のうち ^{*目的物質由来不純物A}、^{*目的物質由来不純物B}、^{*目的物質由来不純物C}、^{*目的物質由来不純物D} 及び

^{*目的物質由来不純物E} は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、^{*目的物質由来不純物F} は原薬の規格及び試験方法により、^{*目的物質由来不純物G} 及び ^{*目的物質由来不純物H} は、これまでの製造実績において一貫して低値で推移しているため、日常の管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、^{*不純物A}、^{*不純物B}、^{*不純物C} 及び培地・精製工程由来成分 (低分子量及び合成高分子化合物) が製造工程由来不純物とされた。

宿主細胞由来 DNA、HCP、^{*不純物A}、^{*不純物B} 及び ^{*不純物C} については、製造工程で十分に除去されることが確認されている。培地・精製工程由来成分 (低分子量及び合成高分子化合物) のうち、アミノ酸等の安全性が十分に知られている成分については、安全性評価は不要とされた。それら以外で精製工程の最終段階前後で用いられる成分については、既存の安全性情報、工程におけるクリアランス及び本薬の最大投与量に基づく検討が行われ、安全性に問題ないと判断されている。

なお、XXXXXXXXXX は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、電荷プロファイル（cIEF）、糖鎖プロファイル、純度試験（CE-SDS（還元及び非還元）、SEC、██████）、エンドトキシン、バイオバーデン、██████、生物活性（ADCC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-40±██℃	36 カ月 ^{b)}	██████ ██████ バッグ
短期間安定性	3	5±██℃	12 カ月	
加速試験	3	25±██℃/60±██%RH	6 カ月	
苛酷試験	3	40±██℃/75±██%RH	3 カ月	██████ ボトル

a) プロセス 3（申請製法）で製造された原薬、b) █████ カ月まで実施中

長期保存試験及び短期間安定性では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では █████ における █████ と █████ の █████ の減少傾向、█████ における █████ の減少傾向、並びに █████ における █████ の減少傾向及び █████ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では █████ における █████ と █████ の █████ の減少、█████ における █████ の減少、█████ における █████ の減少傾向と █████ の増加、█████ における █████ の減少傾向及び █████ の増加傾向、並びに █████ の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、██████ バッグを用いて -40±██℃ で保存するとき、████ カ月とされた。

2.2 製剤

製剤は、1 ガラスバイアル（10R）に、内容液量 10 mL あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、トレハロース水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.1 製造方法

製剤の製造工程は、受入試験・薬液調製、無菌ろ過、無菌充填・打栓・巻締、目視検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、██████ 及び █████ 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.2 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、当該変更はいずれも原薬の製法変更（2.1.4）と同時期に実施された（原薬の製法変更と同様に、それぞれの製法変更をプロセス 1、プロセス 2 及びプロセス 3（申請製法）とする）。

- プロセス 1 からプロセス 2：処方、██████、██████ の変更
- プロセス 2 からプロセス 3（申請製法）：██████ の変更、██████ の変更

工程特性解析試験において、各工程パラメータのリスクアセスメントが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）が特定された。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、huCD19Tg マウス¹⁾を用いた 1、3 及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。特に記載のない限り、数値は個別値で示し、*in vivo* 試験では特に記載のない限り、溶媒として PBS が用いられた。なお、以下では主な試験を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 CD19 に対する結合親和性

ヒト CD19 を発現させた内皮細胞株である 300.B4 細胞、並びにヒト CD19 を発現するヒト B 細胞リンパ腫細胞株である Daudi 細胞及び Raji 細胞を用いて、本薬のフコシル化体である抗 CD19 モノクローナル抗体 (16C4) のヒト CD19 に対する結合親和性を ELISA 法により検討した。その結果、16C4 の 300.B4 細胞、Daudi 細胞及び Raji 細胞に対する EC₅₀ 値はそれぞれ 332.5、63.9 及び 103.5 ng/mL であった (CTD 4.2.1.1-1)。

また、ヒト、カニクイザル及びウサギの全血から単離した B 細胞を用いて、CD19 に対する 16C4 の結合親和性をフローサイトメトリー法により検討した結果、16C4 はヒト B 細胞に結合した一方、カニクイザル及びウサギの B 細胞には結合しなかった (CTD 4.2.1.1-7、CTD 4.2.1.1-8)。

さらに、huCD19Tg マウス及び野生型マウス由来の B 細胞を用いて、CD19 に対する本薬の結合親和性をフローサイトメトリー法により検討した結果、本薬は、Tg マウス由来の B 細胞に結合した一方、野生型マウス由来の B 細胞には結合しなかった (CTD 4.2.1.1-9)。

3.1.1.2 FcγR に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト及びマウス FcγR に対する 16C4 及び本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果、16C4 及び本薬の K_D 値はヒト FcγRIIIA では 656 及び 77 nmol/L、相同体であるマウス FcγRIV では 306 及び 31 nmol/L であり、ヒト及びマウスのいずれにおいても、本薬は 16C4 と比較して、FcγR に対し強い結合親和性を示した。

3.1.1.3 ADCC 活性及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-3)

1) C57BL6 マウスの遺伝的背景を有し、ヒト CD19 遺伝子が導入された huCD19 ヘテロ接合性マウス

ヒト NK 細胞由来の KC1333 細胞株をエフェクター細胞、ヒト CD19 を発現するヒト B 細胞リンパ腫細胞株である Daudi 細胞をターゲット細胞として、LDH 活性を指標に本薬及びリツキシマブの ADCC 活性を検討した結果、本薬及びリツキシマブの Daudi 細胞に対する EC₅₀ 値は 3 及び 41 ng/mL であり、いずれも ADCC 活性が認められた。また、Daudi 細胞を用いて、LDH 活性を指標に本薬及びリツキシマブの CDC 活性を検討した結果、リツキシマブでは Daudi 細胞に対する CDC 活性が認められたが (EC₅₀ 値 = 56 ng/mL)、本薬 (0.0001~10 µg/mL) では CDC 活性は認められなかった。

3.1.1.4 B 細胞減少作用 (CTD 4.2.1.1-4)

健康成人由来の新鮮 PBMC を用いて、B 細胞に対する本薬及びリツキシマブの細胞傷害作用をフローサイトメトリー法により検討した結果、本薬及びリツキシマブによる B 細胞数の減少が認められ、EC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及びリツキシマブによる B 細胞減少作用

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	リツキシマブ
被験者 1	—	0.045
被験者 2	—	—
被験者 3	0.016	0.431
被験者 4	0.014	0.252
被験者 5	0.029	0.063
被験者 6	0.0006	0.032
被験者 7	0.003	0.018
被験者 8	—	0.039

—: 算出されず

3.1.1.5 形質細胞減少作用 (CTD 4.2.1.1-6)

健康成人由来の PBMC から分化させた形質細胞、及び骨髓細胞から新鮮単離した形質細胞を用いて、形質細胞に対する本薬の ADCC 活性をフローサイトメトリー法により検討した結果、本薬による ADCC 活性が認められ、いずれの形質細胞数も減少が認められた。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 B 細胞減少作用及び血清中 Ig 濃度低下作用 (CTD 4.2.1.1-10)

huCD19Tg マウスに本薬 10、50 又は 250 µg を単回静脈内投与した結果、本薬投与によりいずれの用量群においても同程度に血液中 B 細胞数の減少が認められ、B 細胞数減少の持続期間は用量依存的であり、本薬 250 µg 投与群では B 細胞数の減少が 15 週間後まで持続した。また、本薬投与により血清中 IgM、IgG1 及び IgG2b 濃度の上昇が抑制され、本薬 50 及び 250 µg 投与群において、血清中 IgM はそれぞれ本薬投与 13 及び 21 週間後、血清中 IgG1 及び IgG2b はいずれも本薬投与 21 週間後にベースライン値まで回復した。

3.1.2.2 Sle1-huCD19Tg マウスを用いた検討 (CTD 4.2.1.1-11)

自己免疫疾患のモデルである Sle1-huCD19Tg マウス²⁾に本薬 0.5、2 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与した結果、本薬投与により血液中及び脾臓中の B 細胞数が用量依存的に減少した。また、Sle1-huCD19Tg マウスに本薬 10 mg/kg を静脈内投与し、その後 2 週間ごとに 12 週間後まで本薬 400 µg を反復腹腔内投与した結果、本薬投与により脾臓中の形質細胞数の減少、血清中 IgM、IgA、IgG1、IgG2a、IgG2b 及び IgG3 濃度の減少が認められた。

2) 自己免疫感受性遺伝子座である Sle1 がホモ接合性でありヒト CD19 遺伝子が導入されたマウスであり、IgM 及び IgG 自己抗体の高値等の自己免疫疾患症状を呈する。

3.1.2.3 EAE モデルを用いた検討 (CTD 4.3-3: J Immunol 2014; 193: 4823-32)

huCD19Tg マウスの EAE モデル³⁾に、免疫 7 日後に本薬 250 µg 又は対照抗体⁴⁾を単回腹腔内投与し、EAE スコア⁵⁾を指標として本薬の EAE に対する影響を検討した。その結果、本薬投与により、EAE の発症率が低下し (対照群 : 100% (17/17 例)、本薬群 : 86.7% (13/15 例))、EAE スコアが低下し (最高値 (平均値±標準誤差) : 対照群 4.0±0.1、本薬群 2.3±0.4)、免疫 23 日後の EAE スコア (平均値±標準誤差) は、対照群 2.94±0.24、本薬群 0.56±0.13 であり、本薬群ではほぼ完全に回復した。また、本薬投与により、脾臓及び骨髄中の形質細胞の減少、血液及び脊髄中の総 IgG 及び MOG 特異的 IgG 濃度の減少が認められた。

3.2 安全性薬理試験

huCD19Tg マウスを用いた 1、3 及び 6 カ月間反復投与毒性試験における安全性薬理試験成績の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	huCD19Tg マウス (各群雌雄各 10 例)	一般状態、生命維持に重要な臓器 (中枢神経系、心血管系、呼吸系等) に関連する有害作用	0 ^{a)} 、0.675、3.71、36.6 mg/kg 週 1 回、5 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-1
	huCD19Tg マウス (各群雌雄各 8~10 例)		0 ^{a)} 、0.5、3、30 mg/kg 週 1 回、13 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
	huCD19Tg マウス (各群雌雄各 10 例)		0 ^{b)} 、3、30 mg/kg 週 1 回、26 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-3
	huCD19Tg マウス (各群雌雄各 10 例)		0 ^{c)} 、3、30 mg/kg 週 1 回、13 週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-4

a) 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、pH 6.0

b) 1~3 回目投与 : 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、pH 6.0

4~26 回目投与 : 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、0.02%ポリソルベート 80、pH 6.0

c) 20 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、0.05%ポリソルベート 80、pH 6.0

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、NMOSD の発症機序を説明した上で、NMOSD に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は中枢神経系の自己免疫性慢性炎症性疾患であり、NMOSD 患者のうち約 80~90%で抗 AQP4 抗体が検出される (Nat Rev Neurol 2010; 6: 383-92)。抗 AQP4 抗体陽性の患者における NMOSD の発症機序としては、CD19 陽性 B 細胞系形質芽細胞によって産生された抗 AQP4 抗体が (Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 3701-6)、血液脳関門に侵入しアストロサイトを減少させ、脱髄を引き起こすことで、NMOSD の発症に関与していると考えられている (Int J Biochem Cell Biol 2012; 44: 1519-30)。
- 一方、抗 AQP4 抗体陰性の患者における NMOSD の発症機序の詳細は明らかになっていないものの、NMOSD 患者の約 6~20%が抗 MOG 抗体陽性であることが報告されており、抗 MOG 抗体が関与している可能性が示唆されている (Neuropathol Appl Neurobiol 2020; 46: 199-218)。抗 MOG 抗体は、

3) 組換え型ヒト MOG 100 µg を背部の皮下に免疫した上で、免疫時及び免疫 2 日後に百日咳毒素 300 ng を腹腔内投与した。

4) 本薬の FcγR の結合部位に変異を有し、B 細胞を減少させない抗体

5) EAE の神経症状が 6 段階 (0: 正常、1: 尾の緊張消失、2: 後肢脱力、3: 部分的後肢麻痺、4: 両後肢麻痺 (前肢麻痺の有無によらず)、5: 瀕死及び死亡) で評価された。

抗 AQP4 抗体と同様に形質細胞により産生され、血液脳関門に侵入し、オリゴデントロサイトを減少させ、脱髄を引き起こすことにより、NMOSD の発症に関与している可能性が示唆されている (Neuropathol Appl Neurobiol 2020; 46: 199-218) (7.R.3 参照)。また、NMOSD 患者の約 18%で抗 AQP4 抗体と抗 MOG 抗体の両方が陰性であるとの報告があり (Rev Neurol 2018; 174: 458-70)、同定された自己抗体は確認されていないものの、抗 GFAP 抗体等が関与している可能性が考えられている (Expert Rev Neurother 2020; 20: 601-18)。以上より、抗 AQP4 抗体陰性の患者のうち、抗 MOG 抗体及び抗 GFAP 抗体等の自己抗体が認められる患者においては、抗体産生を担う CD19 陽性 B 細胞の関与が想定されると考える。

- 本薬はヒト CD19 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、CD19 は、免疫グロブリン様ドメインを有するスーパーファミリーに属する膜貫通型受容体であり、B 細胞受容体複合体の構成因子として B 細胞活性化を調節する (Immunol 1993; 151: 2915-27)。本薬は、B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合することによって CD19 陽性 B 細胞を減少させ、抗 AQP4 抗体等の自己抗体の産生を低下させることで NMOSD に対する治療効果を示すと考えられる。

機構は、NMOSD に対する既承認薬であるエクリズマブ及びサトラリズマブと本薬との作用機序の差異を説明した上で、薬理作用の観点から想定される有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、作用機序の差異を踏まえ、各既承認薬の薬理作用から想定される有効性及び安全性について以下のように説明した。

- エクリズマブは補体 C5 に対する抗体製剤であり、C5 と特異的に結合し、補体活性化における C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害することで、抗 AQP4 抗体によって引き起こされるアストロサイトの CDC を抑制し、NMOSD に対して効果を示すと考えられる。エクリズマブにより、CDC によるアストロサイト傷害は抑制される一方、ADCC によるアストロサイト傷害は抑制されないと想定される。安全性の観点からは、補体 C5 の開裂を阻害することにより、C5a による白血球の遊走、ヒスタミン遊離、平滑筋の収縮、血管透過性亢進及び組織因子産生作用、並びに C5b-9 による細胞溶解、アポトーシス、サイトカイン産生作用の抑制に関連する有害事象の発現が想定される (Inflamm Regen 2016; 36: 11)。特に C5b-9 による莢膜形成細菌の溶菌の抑制により、髄膜炎菌感染症等の莢膜形成細菌による感染症の発現が想定される。
- サトラリズマブは IL-6 受容体に対する抗体製剤であり、膜結合型 IL-6 受容体及び可溶性 IL-6 受容体に結合し、IL-6 シグナル伝達を阻害することで、抗 AQP4 抗体の産生を抑制すること等により、NMOSD に対して効果を示すと考えられる。IL-6 は、炎症反応、各種細胞の分化や増殖の誘導、免疫応答の調節、及び血小板産生等の多様な機能を持つ炎症促進性サイトカインであり、IL-6 シグナル伝達を阻害することにより種々の免疫反応を抑制する。安全性の観点からは、IL-6 シグナル伝達を阻害することにより、IL-6 による B 細胞の生存・分化、抗体産生、CD4 陽性 T 細胞の分化調整、感染からの防御、肝臓における急性期蛋白質産生、好中球動員、血小板増加等の抑制に関連する有害事象の発現が想定される (Int J Mol Sci 2018; 19: 3528)。特に感染症の急性期反応 (発熱、C 反応性蛋白増加等) を誘引する IL-6 シグナル伝達を阻害することにより、急性期反応が抑制され、感染症の重篤化のリスクが想定される。
- 本薬は B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合することによって CD19 陽性 B 細胞数を減少させ、抗 AQP4 抗体等の自己抗体の産生を低下させることで、NMOSD に対して効果を示すと考えら

れる。安全性の観点からは、B 細胞数減少及び B 細胞数減少に起因する免疫グロブリン減少、感染症等の発現が想定され、感染症のリスクの上昇が懸念される。

また、機構は、本薬と同様に B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤（リツキシマブ等）と本薬との作用機序の差異を説明した上で、薬理作用の観点から本薬で発現が想定される有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CD19 と CD20 の B 細胞における発現について、CD19 は B 細胞分化の過程でプロ B 細胞から形質細胞の一部まで発現するのに対し、CD20 は未熟 B 細胞からメモリー B 細胞に発現し、形質細胞には発現しないとの差異はあるものの（J Clin Med 2016; 5: 107）、抗 CD19 抗体と抗 CD20 抗体はいずれも脾臓、末梢血 B 細胞を枯渇させる（J Pharm Exp Ther 2010; 335: 213-22）。
- そのため、本薬及び抗 CD20 抗体製剤では、B 細胞数減少及び B 細胞数減少に起因する免疫グロブリン減少、感染症等の発現が想定される。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に薬理作用の観点からの説明がなされていると考えるが、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本薬の有効性については、7.R.1.2 で、本薬の安全性については、7.R.2 で引き続き議論したいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、huCD19Tg マウスを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの薬物動態（吸収及び分布）に関する試験成績が提出された。本薬はモノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に生体内ではペプチド及びアミノ酸へと分解されると考えられることから、代謝及び排泄に関する試験成績は提出されていない。血清中本薬濃度は電気化学発光サンドイッチ免疫測定法（定量下限: 0.020 µg/mL）、血清中 ADA は電気化学発光ブリッジングイムノアッセイ法を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値、その他は平均値又は平均値±標準偏差を示している。以下では、主な試験成績のみを記載する。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験（トキシコキネティクス）

huCD19Tg マウスに 1、3 及び 6 カ月間本薬を週 1 回反復静脈内又は皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。3 カ月間反復皮下投与試験における本薬 30 mg/kg/週皮下投与群のバイオアベイラビリティは 104%であった。また、各試験において薬物動態パラメータの評価とは別の群において免疫原性が評価され、1 カ月間反復静脈内投与の本薬 0.675 mg/kg 群では 6/13 例、6 カ月間反復静脈内投与の本薬 3 mg/kg 群では 2/14 例が ADA 陽性であり、それ以外の用量群ではいずれも ADA は認められなかった（CTD 4.2.2.2-1、CTD 4.2.2.2-3、CTD 4.2.2.2-4）。

表 7 huCD19Tg マウスに本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

投与期間	用法・用量 (mg/kg)	性別	測定時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-7d} ^{a)} (µg・日/mL)	CL 又は CL/F (mL/日/kg)	t _{1/2} (日)	CTD
1 カ月	0.675 静脈内	雌雄	初回投与後	10.1	12.4	14.7	1.2	4.2.2.2-1
			5 回目投与後	10.7	54.0		7.8	
	3.71 静脈内	雌雄	初回投与後	66.3	185	6.6	6.1	
			5 回目投与後	123	568		12.0	
	36.6 静脈内	雌雄	初回投与後	907	2670	5.0	10.4	
			5 回目投与後	1490	7330		14.7	
3 カ月	3 皮下	雌雄	初回投与後	20.8	122	3.5	18.2	4.2.2.2-4
			13 回目投与後	143	859			
	30 皮下	雌雄	初回投与後	234	1340	4.6	20.6	
			13 回目投与後	1040	6480			
	30 静脈内	雌雄	初回投与後	437	1550	4.8	20.9	
			13 回目投与後	1120	6210			
6 カ月	3 静脈内	雌	初回投与後	41.0	141	4.0	7.7	4.2.2.2-3
			26 回目投与後	138	743			
		雄	初回投与後	56.7	166	2.6	19.4	
	26 回目投与後		229	1160				
	30 静脈内	雌	初回投与後	529	1610	4.7	12.0	
			26 回目投与後	1170	6340			
雄		初回投与後	654	1820	3.4	21.3		
	26 回目投与後	2020	8910					

平均値

評価例数：3 例/時点

a) 0 時間から投与後 7 日までの血清中濃度-時間曲線下面積

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性

huCD19Tg マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験が実施された。本薬 3 又は 30 mg/kg を、雄 huCD19Tg マウスに交配 28 日前から剖検する前日まで週 1 回 9 週間、雌 huCD19Tg マウスに交配 15 日前から妊娠 15 日目まで週 1 回 5 週間反復静脈内投与したとき、妊娠 18 日目の母動物及び胎児の血清中本薬濃度は表 8 のとおりであり、母動物に投与された本薬は胎児に移行した (CTD 4.2.2.3-1)。

表 8 妊娠 huCD19Tg マウスに本薬を反復投与したときの妊娠 18 日目における血清中本薬濃度

用量 (mg/kg)	血清中本薬濃度 (µg/mL)	
	母動物	胎児
3	10.5 ± 17.3 (25)	12.0 ± 3.0 (10)
30	196 ± 211 (25)	60.9 ± 27.9 (7)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

huCD19Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、出生児における本薬の曝露が検討された。本薬 3 又は 30 mg/kg を、雌 huCD19Tg マウスに妊娠 6、9、12、15 及び 18 日目、並びに授乳 1、4、7、10、14、17 及び 20 日目に投与したとき、授乳 21 日目の母動物及び出生 21 日目の出生児の血清中本薬濃度は表 9 のとおりであった (CTD 4.2.2.3-2)。

表 9 huCD19Tg マウスに本薬を反復投与したときの授乳 21 日目における母動物及び出生 21 日目における出生児の血清中本薬濃度

用量 (mg/kg)	血清中本薬濃度 (µg/mL)		
	母動物	出生児	
		雄	雌
3	46.7 (22)	30.4 (12)	33.3 (12)
30	521.0 (19)	413.9 (11)	390.8 (12)

平均値 (例数)

4.3 排泄

4.3.1 乳汁移行

本薬は、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、乳汁中に排泄されると考えられる（4.2.1 参照）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断するが、本薬は血液胎盤関門を通過し、胎児に移行することが示唆されたこと、及び妊娠中及び出産後を通じて母動物に本薬を投与した際に、授乳中の出生児の血清中に本薬が認められていること（4.2.1 参照）から、胎児及び出生児に対する本薬の影響については、5.R.2 で引き続き議論したいと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験、ラットを用いた組織分布試験、及びラット精巣毒性試験）の成績が提出された。本薬はヒト CD19 に特異的に結合し、げっ歯類、ウサギ及びヒト以外の霊長類の CD19 には結合しないことから、本薬の主な毒性試験は、ヒト CD19 を発現する遺伝子改変動物である huCD19Tg マウスを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

huCD19Tg マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において本薬の急性毒性が評価された（表 10）。本薬投与に起因する死亡及び急性症状は認められず、本薬の静脈内投与時の概略の致死量は 50 mg/kg 超と判断された。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見 ^{b)}	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTID
雌雄マウス (huCD19Tg)	静脈内	0 ^{a)} 、0.5、10、50	≥0.5：リンパ球及び白血球減少、末梢血及び骨髄中 B 細胞数減少 ≥10：下顎リンパ節の傍皮質及び濾胞/胚中心、脾臓の動脈周囲リンパ鞘 (PALS) 並びに胸腺の皮質及び髄質のリンパ球単細胞壊死、脾臓の辺縁帯及び動脈周囲リンパ鞘 (PALS) のリンパ球減少、腸管膜リンパ節の濾胞/胚中心の平均数減少 50：脾臓の濾胞/胚中心の平均数減少	>50	参考 4.2.3.1-2

a) 溶媒：25 mmol/L ヒスチジン、pH 6.0

b) 投与 8 及び 29 日後に血液学的検査、末梢血及び骨髄中イムノフェノタイプング、病理組織学的検査等を実施

5.2 反復投与毒性試験

huCD19Tg マウスを用いた反復静脈内投与毒性試験（1、3 及び 6 カ月間）及び huCD19Tg マウスを用いた反復皮下投与毒性試験（3 カ月間）が実施された（表 11）。主な所見として、薬理作用に起因する血中、骨髄、リンパ系組織における B 細胞数の減少、免疫抑制に起因すると考えられる皮膚潰瘍が認められている。なお、6 カ月間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（30 mg/kg/週）における本薬の推定曝露量（AUC：164840 µg・日/mL）は、ヒトにおける臨床用量（300 mg を 0、2 週及びそれ以降は 6 カ月間隔で投与）投与時の曝露量（AUC_∞：2980 µg・日/mL）と比較して約 55 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄マウス (huCD19Tg)	静脈内	1カ月 (1回/週) + 休薬 ^{a)} 37 (雄) 又は 35 週 (雌)	0 ^{b)} , 0.675, 3.71, 36.6	<p>≥0.675: リンパ球減少、平均血小板容積の増加、末梢血・脾臓中・骨髄中の B 細胞数減少、脾臓重量減少、脾臓の小型化、脾臓における白脾髄の縮小・細胞密度の減少・髓外造血の亢進、腸間膜リンパ節の皮質濾胞の縮小・細胞密度の減少、ADA 産生</p> <p>≥3.71: 血清グロブリンの減少 (雄) (休薬後のみ)</p> <p>36.6: 単球・好酸球増加・総たん白質の減少 (雄) (休薬後のみ)、血清グロブリンの減少 (雌) (休薬後のみ)</p> <p>回復性: あり</p>	36.6 ^{c)}	4.2.3.2-1
雌雄マウス (huCD19Tg)	静脈内	3カ月 (1回/週) + 休薬 ^{a)} 36 (雄) 又は 35 週 (雌)	0 ^{b)} , 0.5, 3, 30	<p>≥0.5: リンパ球及び白血球減少 (雄)、血小板数・平均血小板容積の増加 (雄)、血清グロブリンの減少・総たん白質の減少・A/G 比の上昇 (雄)、末梢血・脾臓中・骨髄中の B 細胞数減少、脾臓重量減少、脾臓の小型化、脾臓における白脾髄の縮小・細胞密度の減少・髓外造血の亢進、腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質濾胞の縮小・細胞密度の減少、ADA 産生</p> <p>≥3: 血清グロブリンの減少 (休薬後のみ)</p> <p>30: 単球増加 (雄) (休薬後のみ)、総たん白質の減少・A/G 比の上昇 (雌) (休薬後のみ)</p> <p>回復性: あり</p>	30 ^{c)}	4.2.3.2-2
雌雄マウス (huCD19Tg)	静脈内	6カ月 (1回/週) + 休薬 ^{a)} 37 週	0 ^{d)} , 3, 30	<p>≥3: リンパ球減少・好中球増加 (雄)、血清グロブリンの減少・A/G 比の上昇、末梢血・脾臓中・骨髄中の B 細胞数減少、脾臓重量減少、脾臓の小型化、脾臓における白脾髄の縮小・細胞密度の減少・髓外造血の亢進、腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質濾胞数・細胞密度の減少、ADA 産生</p> <p>30: 単球増加 (雌)</p> <p>回復性: あり</p>	30 ^{c)}	4.2.3.2-3
雌雄マウス (huCD19Tg)	皮下 静脈内	3カ月 (1回/週) + 休薬 ^{a)} 45 週	皮下 0 ^{e)} , 3, 30 静脈内 30	<p>死亡^{f)}: 3 (雄 1/24 例、休薬期間中の雌 2/14 例)、30 (皮下投与群の雌 1/24 例、休薬期間中の皮下投与群の雌 2/14 例及び静脈内投与群の雌 1/14 例)</p> <p>≥3: 皮膚潰瘍、リンパ球減少、赤血球量 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数) の増加・平均赤血球容積の減少 (雌)、単球・好酸球増加 (雌) (休薬後のみ)、血清グロブリンの減少・総たん白質の減少・A/G 比の上昇、末梢血・脾臓中・骨髄中の B 細胞数減少、脾臓重量減少、脾臓の小型化、脾臓における白脾髄の縮小・細胞密度の減少・髓外造血の亢進、腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質濾胞数・細胞密度の減少、投与部位における急性/亜急性炎症</p> <p>30: 肺細気管支・肺胞腺腫 (静脈内投与群の雄 7/14 例)</p> <p>回復性: あり</p>	—	4.2.3.2-4

a) 回復期間中に B 細胞数をモニターし、対照群の 25%を超えるまで回復していることを確認した後に剖検

b) 溶媒: 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、pH6.0

c) いずれの変化も薬理作用に起因する変化であること、回復性が期待できることから無毒性量が判断されている。なお、赤血球パラメータの変化、好中球及び単球の増加は、B 細胞減少に対する代償性の骨髄及び脾臓における造血亢進に起因した変化と判断されている

d) 溶媒: (1~3 回目投与) 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、7.7%トレハロース、pH6.0

(4~26 回目投与) 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、0.02%ポリソルベート 80、pH6.0

e) 溶媒: 20 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、0.05%ポリソルベート 80、pH6.0

f) 皮膚潰瘍/感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽殺

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であることから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号)に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の CD19 に結合しないことから (3.1.1.1 参照)、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施されていない。また、申請者は、本薬と同様に B 細胞減少作用を有する抗体製剤であるリツキシマブ、ベリムマブ、アレムツズマブの長期投与において、悪性腫瘍の発現リスクは増加していないと報告されていること⁶⁾、本薬を huCD19Tg マウスに 26 週間投与した 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において前がん病変及び腫瘍の発現増加が認められていないこと、及び本薬の臨床試験において本薬投与に関連した悪性腫瘍の発現が認められていないこと (7.R.2.8 参照) 等から、本薬の長期投与が発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかったと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

huCD19Tg マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、並びに、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 12)。受胎能及び胚・胎児発生に関する試験において、本薬投与群 (≧3 mg/kg) で受胎率の低下が認められた。本薬投与による催奇形性は認められなかった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における出生児で、B 細胞数減少及び T 細胞依存性抗体産生能の低下が低用量 (≧3 mg/kg) から認められた。B 細胞数は出生後 357 日までに回復したが、B 細胞数減少の回復後も抗体産生能は低下したままであった。なお、3 mg/kg 静脈内投与時の母動物における推定総曝露量 (AUC₁₁₉₃₄ μg・日/mL) は、臨床用量 (300 mg を 0、2 週及びそれ以降は 6 カ月間隔) 投与時の曝露量 (AUC_∞ : 2980 μg・日/mL) と比較して約 4 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	雌雄マウス (huCD19Tg)	静脈内	雄：交配前 28～63 日間 (1 回/週) 雌：交配 15 日前～妊娠 15 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、3、30	親動物 (雄) : ≧3 : 末梢血 B 細胞数減少、受胎率低下 ^{b)} 親動物 (雌) : ≧3 : 末梢血 B 細胞数減少、受胎率低下 ^{b)} 胎児 : ≧3 : 末梢血及び肝臓の huCD19 陽性 B 細胞数減少	親動物 (雌雄) 生殖能 : <3 胚・胎児発生 : 30	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌マウス (huCD19Tg)	静脈内	母動物 : 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/3 日)	0 ^{a)} 、3、30	親動物 (雌) : 特記所見なし F ₁ 出生児 : ≧3 : 末梢血 huCD19 陽性 B 細胞数減少、脾臓の白脾髄の縮小・細胞密度の低下、腋窩・下顎・腸間膜リンパ節のリンパ濾胞数・細胞密度低下、抗 KLH-IgM 及び IgG 産生能の低下 ^{d)}	母動物 (一般毒性) : 30 F ₁ 出生児の発生 : <3	4.2.3.5.3

a) 溶媒 : 10 mmol/L ヒスチジン、75 mmol/L 塩化ナトリウム、4%トレハロース、0.02%ポリソルベート 80、pH6.0

b) 受胎率の低下について、受胎能及び胚・胎児発生試験において、交尾能を含め他の受胎能パラメータへの影響は認められていない。また、雌雄生殖器の病理組織学的検査、精子形成や精子の運動性に対する影響は認められていない

c) 溶媒 : 10 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩、75 mmol/L 塩化ナトリウム、106 mmol/L トレハロース二水和物、0.02%ポリソルベート 80、pH 6.0

d) T 細胞依存性抗体産生能評価を出生後 364、371、385、392、399 日に実施

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、本薬の局所刺激性は huCD19Tg マウスを用いた 1、3 及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において評価され、投与部位において肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。また、huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間反復皮下投与毒性試験の投与部位において軽度の急性・亜急性炎症が認められたが、回復期間後は認められなかった。

6) J Rheumatol 2014; 41: 300-9、Rheumatol Ther 2020; 7: 121-31、Joint Bone Spine 2011; 78: 484-7、J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 208-15、Arthritis Care Res 2019; 71: 993-1003

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 交差反応性試験

ヒト、ラット及び huCD19Tg マウスの組織を用いた組織交差反応性試験 (表 13) が実施され、本薬は、ヒト及び huCD19Tg マウスの B 細胞の細胞膜において特異的な反応性が認められた。なお、申請者は、B 細胞以外の細胞では本薬の染色は細胞質のみに限局しており、*in vivo* では高分子の IgG 抗体である本薬は細胞質に到達できないと考えられることから、仮に交差反応性エピトープが細胞内に存在していても細胞質で認められた本薬との結合は生物学的に意義はないと説明している。

表 13 交差反応性試験の概要

試験の種類		主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	ヒト、huCD19Tg マウス、Fischer-344 ラットの凍結組織切片を用い <i>in vitro</i> 組織交差反応性を評価	ヒト組織では、B 細胞の細胞膜 (脾臓、リンパ節、扁桃、腸管関連リンパ組織、及び他の組織の孤在性の B 細胞)、その他の組織の細胞質の細胞質が染色された。huCD19Tg マウスの組織では、B 細胞の細胞膜 (脾臓、リンパ節、腸管関連リンパ組織、及び他の組織の孤在性の B 細胞)、及びその他の組織の細胞質の細胞質が染色された。なお、ラットの組織では、複数組織の細胞の細胞質が染色された。	4.2.3.7.7-1

- a) 副腎皮質、乳管上皮、大腸上皮、小腸上皮・粘膜下腺、食道粘膜下腺上皮、肝細胞、卵胞上皮、膵腺房上皮、前立腺上皮、唾液腺上皮、皮膚アポクリン腺・エクリン腺上皮、子宮内膜・子宮頸腺上皮、副腎髄質、脳 (皮質) のニューロン・グリア細胞、小脳プルキンエ細胞、上皮小体主細胞、脊髄ニューロン、食道・小腸の筋層間神経叢 (ニューロン)、精原細胞、精母細胞、精巣ライディヒ細胞
- b) 乳管上皮、卵管上皮、小腸陰窩上皮、肝細胞、膵腺房上皮、前立腺上皮、唾液腺上皮、子宮内膜・子宮頸腺上皮、尿管上皮、精巣上体上皮、精母細胞、精巣ライディヒ細胞、卵巣顆粒膜細胞、卵巣間質細胞

5.7.2 ラットを用いた精巣毒性試験

Fisher-344 ラットを用いた精巣毒性試験が実施された (表 14)。その結果、本薬投与に関連した精巣の肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

表 14 ラットを用いた精巣毒性試験の概要

試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
雄ラット (Fischer-344)	本薬 2.5、25 mg/kg を 1 カ月間週 1 回反復静脈内投与し、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査を実施	特記所見なし	4.2.3.7.7-3

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性について

機構は、huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4) の静脈内投与 30 mg/kg 群の雄 7/14 例 (50%) において、肺細気管支・肺胞腺腫の発生が、huCD19Tg マウスで報告されている自然発生率 3.4~8.9% (Transgenic Res 2017; 26:363-73) を超えて認められていることから、本薬の免疫抑制作用に関連して、肺細気管支・肺胞腺腫の発生頻度が増加した可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下に示す内容から、当該所見は本薬の免疫抑制作用に関連した所見ではなく、自然発生の所見において、試験間又は群間で発現に偶発的な偏りが生じた結果であると考える旨を説明した。

- huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間反復皮下投与毒性試験の静脈内投与 30 mg/kg 群のみにあって、肺細気管支・肺胞腺腫の発生率が高かったものの、当該試験と同じ又はそれよりも長期の投与期間における huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2 及び CTD 4.2.3.2-3) の静脈内投与群 (0.5、3 及び 30 mg/kg) においては、肺細気管支・肺胞腺腫の発生は認められていないこと (5.2 参照)

- 本薬を用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1~4.2.3.2-4) において、B 細胞数の減少が認められていることが確認されているが、B 細胞数の減少が認められている条件下において、huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間反復皮下投与毒性試験における肺細気管支・肺胞腺腫を除き、本薬投与に関連する過形成病変や増殖性病変は認められていないこと

機構は、huCD19Tg マウスを用いた 3 カ月間反復皮下投与毒性試験の静脈内投与による雄 30 mg/kg 群のみにおいて、肺細気管支・肺胞腺腫の発生率が高かったものの、本薬 30 mg/kg を同じ又はそれよりも長期間投与した他の毒性試験では肺細気管支・肺胞腺腫の所見の発生が認められていないことから、本薬の免疫抑制作用に関連した所見ではなく試験間又は群間で偶発的な偏りから生じたものであるとの申請者の説明を了承した。しかしながら、B 細胞数の減少又は機能低下による悪性腫瘍の発現の潜在的リスクについては、臨床試験における悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況も踏まえた上で、7.R.2.8 で引き続き議論したいと考える。

5.R.2 出生児に対する影響について

機構は、huCD19Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3) において、出生児で B 細胞数減少及び T 細胞依存性抗体産生能の低下が認められていることについて (5.5 参照)、当該所見の回復性も踏まえて出生児における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 当該所見の回復性について、huCD19Tg マウスの出生児の末梢血中 B 細胞数は出生後 357 日までに対照群と同程度まで回復していること (表 15)、個体別値からは T 細胞依存性抗体産生能の評価指標である KLH 免疫後の抗 KLH IgG 価が出生後 392 日に回復している出生児が認められていることから (表 16)、出生児の T 細胞依存性抗体産生能は、出生後十分な期間後に回復しうる変化と考える。
- なお、B 細胞数回復後における T 細胞依存性抗体産生能の低下は、他の B 細胞減少作用を有する抗体製剤 (リツキシマブ、アレムツズマブ) においても認められている (Toxicol Sci 2011; 119:116-25、平成 26 年 8 月 20 日付けマブキャンパス点滴静注 30 mg 審査報告書)。

表 15 huCD19Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における出生児の B 細胞及び T 細胞数

	用量 (mg/kg)	mCD19 陽性 huCD19 陽性 B 細胞数 ^{a)} (×10 ³ /μL)		総 B 細胞数 ^{a)} (×10 ³ /μL)		総 T 細胞数 ^{a)} (×10 ³ /μL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
出生後 50 日	0	0.35	0.36	0.38	0.39	0.92	1.07
	3	0.00	0.00	0.01	0.01	1.18	1.17
	30	0.00	0.00	0.01	0.01	1.15	1.40
出生後 357 日	0	0.37	0.25	0.39	0.27	0.64	0.53
	3	0.49	0.20	0.52	0.22	0.39	0.20
	30	0.37	0.26	0.39	0.28	0.56	0.43

a) 群平均値 (出生児各群 10 例)

表 16 huCD19Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における出生児の個体別の IgG 抗体価 (出生後 392 日)

用量 (mg/kg)	KLH に対する IgG 抗体価 (二次免疫応答) (μg/mL)									
	出生児 (雄)					出生児 (雌)				
0	1705.03	15220.22	20473.71	31861.81	1907.82	387.9	432.49	2.31	2056.3	— ^{a)}
3	1113.75	1.78	924.74	<LLQ	3614.06	<LLQ	<LLQ	7357.26	350.66	5497.48
30	<LLQ	<LLQ	23.93	0.18	132.30	<LLQ	91.50	2.67	<LLQ	<LLQ

<LLQ: 定量下限未満

a) 該当する個体なし

- 以上より、huCD19Tg マウスの出生児で認められた B 細胞数減少及び T 細胞依存性抗体産生能の低下は、本薬の薬理作用に起因する変化であることから、ヒトへの外挿性は否定できず、本薬を妊娠又は授乳中の女性に投与し胎児又は出生児が曝露した場合、出生児の免疫機能への影響が懸念される。
- したがって、添付文書において以下のように注意喚起することが適切と考える。
 - 妊婦への投与について、本薬の胎児への移行、胎児の B 細胞数減少、出生児の B 細胞数減少及び抗体産生能低下に関する情報提供を行った上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起する。
 - 妊娠可能な女性に対する投与について、本剤の半減期を踏まえると、妊娠初期における本薬の曝露により出生児の免疫系に影響を与える可能性は否定できないことから、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する。
 - 授乳婦への投与について、本薬のヒト乳汁移行に関するデータはないものの、一般的な IgG はヒト乳汁中へ移行することが報告され (Nutrients 2011; 3: 442-74)、本薬も同様にヒト乳汁中へ移行することが示唆されることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 出生児で認められた B 細胞数低下及び T 細胞依存性抗体産生能の低下について、huCD19Tg マウスの出生児では B 細胞数減少が回復したにも関わらず、出生後 392 日を超えても KLH 免疫後の抗 KLH IgG 価が回復傾向を示さない出生児が認められている (表 16)。
- 本薬と同様に B 細胞減少作用を有する抗体製剤 (リツキシマブ、アレムツズマブ) では T 細胞依存性抗体産生能の完全な回復又は早期に回復傾向が認められている一方で、本薬では長期間にわたり機能的な回復が示されていない。
- 以上を踏まえると、本薬が胎盤又は乳汁を介して胎児又は出生児に曝露された場合に、出生児の免疫機能が長期間抑制されたままとなり機能的な回復に時間を要することで、感染症のリスクの上昇が生じ、ワクチン接種の困難等が考えられる出生児にとって不利益が生じる懸念が否定できない。
- したがって、添付文書における注意喚起について、本剤の授乳婦への投与及び妊娠可能な女性に対する投与に関しては申請者の説明に問題はないと考えるものの、本剤の妊婦への投与に関しては、胎児への本剤の曝露による影響を考慮し、投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤は静脈内投与製剤であり、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する試験は実施されていない。血清中本薬濃度は酵素免疫測定法 (定量下限: 100.05 ng/mL)、本薬に対する ADA は電気化学発光ブリッジングイムノアッセイ法 (検出感度: 8.79 ng/mL) を用いて測定された。なお、本剤の主な臨床試験ではバイアル製剤 (プロセス 1 製剤及びプロセス 2 製剤)⁷⁾ が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

7) プロセス 1 製剤及びプロセス 2 製剤は市販予定製剤とは製法等が異なる製剤で、変更前後の製剤の同等性/同質性は確認されている。

評価資料として、外国人全身性強皮症患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験)、外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験)、日本人及び外国人 NMO/NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) 並びに母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値、その他は平均値±標準偏差を示している。以下では、主な試験成績のみを記載する。

6.2.1 単回静脈内投与に関する検討

外国人全身性強皮症患者 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、プラセボ又は本剤 0.1、0.3、1、3 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与^{a)}したときの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、AUC は用量比を上回って増加した。また、プラセボ又は本剤を単回静脈内投与したときの B 細胞数⁹⁾の推移は表 18 のとおりであった。本剤 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 投与後の末梢 B 細胞数のベースラインからの最大減少率の中央値は 89.8、98.2、99.1 及び 99.7% であり、B 細胞数がベースライン値の 25% まで回復するまでの期間は用量依存的に長くなる傾向が認められた。本剤群で 4 例の ADA 陽性の被験者が認められた (CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験)。

表 17 本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{∞} ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$)	CL (mL/kg/日)	$t_{1/2}$ (日)
0.1	1	2.73	16.1	6.23	6.79
0.3	3	8.01 ± 1.79 ^{b)}	50.6 ± 13.2	6.19 ± 1.53	7.11 ± 1.84
1	5	22.5 ± 7.07 ^{c)}	211 ± 77.0	5.31 ± 2.16	11.3 ± 3.65
3	4	83.6 ± 10.6	789 ± 230	4.08 ± 1.26	11.3 ± 1.03 ^{d)}
10	6	227 ± 43.0 ^{e)}	2890 ± 267	3.49 ± 0.346	13.5 ± 1.08

平均値±標準偏差

a) 投与から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積

b) 4 例 c) 6 例 d) 5 例 e) 7 例

表 18 プラセボ又は本剤を単回静脈内投与したときの B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移

投与群	治療期							追跡期間				
	ベースライン	3 日目	8 日目	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目	113 日目	141 日目	169 日目	253 日目	337 日目
プラセボ群	100 ± 0.0 ^{a)}	151.9 ± 47.5	114.6 ± 19.2	112.5 ± 55.6	92.3 ± 57.5	82.6 ± 36.4	100.4 ± 37.2	—	—	—	—	—
	4	4	3	4	4	4	3	0	0	0	0	0
本剤 0.1 mg/kg 群	100 ^{b)}	34.5	21.3	16.1	4.0	8.0	8.6	5.7	10.9	10.9	5.2	8.6
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
本剤 0.3 mg/kg 群	100 ± 0.0 ^{c)}	58.0 ± 28.0	24.6 ± 11.2	24.4 ± 9.4	17.4 ± 6.0	10.9 ± 4.5	18.8 ± 9.2	28.5	53.8	110.2	—	—
	4	4	4	4	4	4	4	2	2	1	0	0
本剤 1 mg/kg 群	100 ± 0.0 ^{d)}	90.1 ± 96.2	41.2 ± 34.8	32.1 ± 23.5	27.0 ± 20.0	12.6 ± 16.4	25.2 ± 39.8	24.3 ± 28.6	11.2 ± 8.8	19.8 ± 14.0	5.5	30.9
	6	6	6	5	6	6	6	3	3	3	1	1
本剤 3 mg/kg 群	100 ± 0.0 ^{e)}	57.0 ± 46.9	25.9 ± 23.4	31.5 ± 27.5	10.6 ± 11.0	11.2 ± 17.6	2.8 ± 3.8	9.6 ± 19.1	5.2 ± 6.1	31.2 ± 39.2	56.9 ± 37.3	83.5
	6	6	6	5	6	6	5	5	3	3	3	2
本剤 10 mg/kg 群	100 ± 0.0 ^{f)}	108.2 ± 161.9	24.2 ± 22.5	18.2 ± 14.5	13.7 ± 14.0	4.1 ± 5.0	5.7 ± 5.4	3.2 ± 3.3	7.9 ± 10.5	11.1 ± 17.6	22.3 ± 30.3	27.0 ± 12.7
	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	3

上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数

a) 221 ± 211 cells/ μL b) 174 cells/ μL c) 180 ± 135 cells/ μL d) 116 ± 114 cells/ μL e) 177 ± 116 cells/ μL f) 173 ± 211 cells/ μL

8) 1、3、8、15、29、57 及び 85 日目に血清中本薬濃度を評価するための血液検体を採取した。投与日 (1 日目) には、投与前及び投与終了から 30 分後に検体を採取した。

9) 本薬は CD19 に基づく検出を妨害するため、B 細胞数は CD20 陽性 B 細胞数を測定することで定量した。

6.2.2 反復静脈内投与及び単回皮下投与に関する検討

外国人再発型多発性硬化症患者（薬物動態評価例数 21 例）を対象に、プラセボ又は本剤 30、100 若しくは 600 mg を 1 及び 15 日目に反復静脈内投与、又は本剤 60 若しくは 300 mg を単回皮下投与¹⁰⁾したときの薬物動態パラメータ及び B 細胞数の推移は、それぞれ表 19 及び表 20 のとおりであった。ADA 陽性の被験者は認められなかった（CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験）。

表 19 本剤を反復静脈内投与又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _∞ (µg・日/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	CL 又は CL/F (mL/日)	t _{1/2} (日)	バイオアベイラビリティ (%)
反復静脈内	30	5	17.9 ± 13.2	381, 500 ^{b)}	0.14 [0.11, 0.19]	139	13.4, 21.9 ^{b)}	
	100	4 ^{c)}	43.1 ± 11.4	1150 ± 286	0.07 [0.01, 0.11]	181 ± 44.5	17.7 ± 6.27	
	600	6	248 ± 66.8	6950 ± 1430	0.12 [0.11, 0.18]	180 ± 41.5	18.7 ± 2.03	
単回皮下	60	3	6.67 ± 2.88	201 ± 91.5	2.98 [2.87, 6.97]	351 ± 177	12.3 ± 1.71	58
	300	3	24.7 ± 9.37	794 ± 453	7.92 [7.82, 8.02]	457 ± 214	15.1 ± 4.31	46

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値] b) 2 例 c) 1 例は 130 mg の投与を受けたためパラメータの算出から除外された

表 20 プラセボ又は本剤を反復静脈内投与又は単回皮下投与したときの B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移

投与群	治療期								追跡期間 ^{a)}							
	ベースライン	2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	1 カ月目	2 カ月目	3 カ月目	6 カ月目	9 カ月目	12 カ月目	15 カ月目	18 カ月目
プラセボ群	100 ± 0.0 ^{b)}	89.37 ± 44.144	87.96 ± 43.704	101.77 ± 27.174	110.53 ± 47.196	117.75 ± 43.943	131.64 ± 82.594	88.20 ± 36.730	105.04	—	191.55	—	—	—	—	—
	7	6	6	6	7	6	6	6	1	0	1	0	0	0	0	0
本剤 30 mg 静脈内投与群	100 ± 0.0 ^{c)}	6.38 ± 3.583	3.56 ± 2.765	0.34 ± 0.329	0.46 ± 0.505	4.93 ± 6.885	16.81 ± 21.878	17.53 ± 21.331	5.28	33.28 ± 47.279	12.72 ± 0.884	34.95 ± 23.144	30.00	38.99	—	—
	5	5	5	2	3	5	4	4	1	3	2	3	1	1	0	0
本剤 60 mg 皮下投与群	100 ± 0.0 ^{d)}	20.83 ± 13.128	14.27 ± 10.795	6.79 ± 8.357	4.20 ± 3.463	0.11	1.48 ± 0.683	3.55 ± 4.095	8.25 ± 6.031	14.19 ± 5.357	11.27	22.16	37.17	33.30	29.06	33.41
	3	3	3	2	3	1	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1
本剤 100 mg 静脈内投与群	100 ± 0.0 ^{e)}	9.92 ± 5.777	3.01 ± 1.845	0.65 ± 0.488	0.45 ± 0.227	0.24 ± 0.109	0.38 ± 0.353	1.96 ± 2.096	3.66 ± 4.539	7.38 ± 7.181	14.70 ± 16.813	30.25 ± 15.169	54.87 ± 18.907	77.32	—	—
	4	3	4	4	4	2	3	4	3	3	4	3	3	1	0	0
本剤 300 mg 皮下投与群	100 ± 0.0 ^{f)}	4.86 ± 3.980	2.61 ± 2.333	1.31 ± 1.437	0.47 ± 0.544	0.49 ± 0.648	0.22 ± 0.236	1.30 ± 1.497	4.33 ± 3.588	9.43 ± 8.556	16.97 ± 2.493	44.81 ± 3.240	64.87	—	—	—
	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0
本剤 600 mg 静脈内投与群	100 ± 0.0 ^{g)}	3.94 ± 3.522	2.25 ± 2.412	0.60 ± 0.719	0.49 ± 0.519	0.25 ± 0.168	0.33 ± 0.322	0.37 ± 0.332	0.27 ± 0.260	0.39 ± 0.429	1.81 ± 2.502	11.79 ± 8.047	29.82 ± 13.865	40.78 ± 45.327	22.46 ± 27.973	26.69 ± 33.999
	6	6	4	6	4	4	6	6	5	6	6	6	5	4	3	3

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 評価例数

a) 追跡期間開始からの期間

b) 190 ± 99 cells/µL c) 173 ± 36 cells/µL d) 180 ± 108 cells/µL e) 183 ± 66 cells/µL f) 366 ± 257 cells/µL g) 201 ± 91 cells/µL

6.2.3 NMOSD 患者における検討

日本人及び外国人の NMOSD 成人患者（薬物動態評価例数 174 例）を対象にプラセボ又は本剤 300 mg を 1 及び 15 日目に静脈内投与¹¹⁾したときの薬物動態パラメータ及び B 細胞数の推移は、表 21 及び表 22

10) 2 回の反復静脈内投与について、1、8、15 及び 29 日後、並びに 8、12、16、20 及び 24 週後に血清中本薬濃度を評価するための血液検体を採取した。また、1 回の皮下投与について、1、4、8、15 及び 29 日後、並びに 8、12、16、20 及び 24 週後に血清中本薬濃度を評価するための血液検体を採取した。なお、反復静脈内投与の投与日（1 及び 15 日目）には、投与前及び投与終了から 15 分後に検体を採取し、皮下投与の投与日（1 日目）には、投与前に検体を採取した。

11) 1、8、15、29、57、85、113、155 及び 197 日目に血清中本薬濃度を評価するための血液検体を採取した。投与日（1 及び 15 日目）には、投与前及び投与終了から 15 分後に検体を採取した。

のとおりであった。本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5 例及び 4 例の ADA 陽性の被験者が認められた (CTD 5.3.5.1: 1155 試験)。

表 21 本剤 300 mg を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

測定時点	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	AUC _{0-14d} ^{b)} (µg・日/mL)	AUC _∞ (µg・日/mL)	CL (mL/日)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (日)
1 日目 (1 回目投与)	104 ± 32.5 (173)	0.07 [0.07, 7.00] (173)	696 ± 189 (167)	3130 ± 957 (137)	215 ± 92.7 (137)	4380 ± 1360 (137)	18.8 ± 6.10 (137)
15 日目 (2 回目投与)	116 ± 39.1 (168)	0.07 [0.07, 14.00] (168)	1030 ± 321 (164)				

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 0 時間から投与後 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積

表 22 プラセボ又は本剤 300 mg を反復静脈内投与したときの B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移

投与群	ベースライン	8 日目	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目	113 日目	155 日目	197 日目
プラセボ群	100 ± 0.0 ^{a)}	192.52 ± 119.40	206.70 ± 132.46	98.23 ± 40.52	101.81 ± 60.35	123.07 ± 70.57	127.95 ± 103.66	160.23 ± 171.21	134.53 ± 68.76
	56	47	49	47	47	40	38	29	25
本剤群	100 ± 0.0 ^{b)}	46.23 ± 78.57	27.76 ± 43.95	6.35 ± 28.03	4.19 ± 22.24	6.67 ± 46.86	2.55 ± 9.90	4.12 ± 16.41	9.98 ± 24.01
	173	158	158	151	151	133	127	122	114

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 評価例数

a) 219 ± 302 cells/µL b) 210 ± 149 cells/µL

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5: PopPK-TS-001 解析)

外国人全身性強皮症患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験)、外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験) 並びに日本人及び外国人 NMO/NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) において得られた血清中本薬濃度データ (213 例、1617 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次及び非線形の消失を並列に有する 2-コンパートメントモデルで記述された。基本モデルには、クリアランス、コンパートメント間クリアランス、中心コンパートメントの分布容積、及び末梢コンパートメントの分布容積に体重の影響があらかじめ組み込まれた。最終モデルには共変量探索¹²⁾の結果、非線形消失経路の最大速度に試験の種類 (CP200 試験/その他の試験) が共変量として組み込まれ、CP200 試験では最大速度が約 2 倍になると推定されたが、試験デザインの違い等が交絡した可能性も考えられる。体重については、本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因としてあらかじめ基本モデルに組み込まれており、クリアランスの母集団平均は、CL/F=188.22 × (体重 ÷ 66.2)^{0.57} mL/日で表され、体重の増加にともなってクリアランスも増加すると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態及び薬力学に及ぼす民族差の影響について

申請者は、本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす民族差の影響について、以下のように説明している。

- 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) において本剤を 1 及び 15 日目に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-14d}) は表 23 のとおりであり、日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。

12) クリアランス、中心コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積、最大速度に対して、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、推算糸球体ろ過量 (eGFR)、CD20、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン、性別、試験、ADA の有無及び人種が共変量として探索された。なお、各パラメータの個体間変動と共変量の相関係数が 0.3 より大きい共変量について、さらに尤度比検定により探索が行われた。

- 1155 試験での日本人集団及び外国人集団における B 細胞数のベースラインに対する割合の推移は表 24 のとおりであり、ばらつきが大きいものの、1 日目の本剤投与後急速に減少し、B 細胞がほぼ枯渇していることが示された。

表 23 日本人及び外国人に本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (1155 試験)

測定時点	日本人集団		外国人集団	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-14d} (µg・日/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-14d} (µg・日/mL)
1 日目 (1 回目投与)	112 ± 27.9 (7)	789 ± 169 (6)	103 ± 32.7 (166)	692 ± 189 (161)
15 日目 (2 回目投与)	125 ± 21.9 (6)	1155 ± 230 (6)	116 ± 39.6 (162)	1023 ± 323 (158)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 24 日本人及び外国人にプラセボ又は本剤の静脈内投与時の B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移 (1155 試験)

	投与群	ベースライン	8 日目	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目	113 日目	155 日目	197 日目
日本人 集団	プラセボ群	100 ^{a)} 1	113 1							
	本剤群	100 ± 0.0 ^{b)} 7	9.26 ± 8.29 6	13.4 ± 20.7 7	1.61 ± 1.73 5	0.961 ± 1.15 5	0.739 ± 0.940 5	0.276 ± 0.162 3	0.295 ± 0.229 3	0.138 ± 0.0345 3
外国人 集団	プラセボ群	100 ± 0.0 ^{c)} 55	194 ± 120 46	207 ± 132 49	98.2 ± 40.5 47	102 ± 60.4 47	123 ± 70.6 40	128 ± 104 38	160 ± 171 29	135 ± 68.8 25
	本剤群	100 ± 0.0 ^{d)} 166	47.7 ± 79.7 152	28.4 ± 44.7 151	6.51 ± 28.5 146	4.30 ± 22.6 146	6.90 ± 47.8 128	2.61 ± 10.0 124	4.22 ± 16.6 119	10.2 ± 24.3 111

上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数

a) 69 cells/µL b) 227 ± 154 cells/µL c) 222 ± 304 cells/µL d) 209 ± 149 cells/µL

- 以上より、日本人における本剤の薬物動態及び薬力学は外国人と大きく異なることはなく、外国人と同様の安全性及び有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与後の薬物動態には日本人と外国人で大きな違いは認められていない。一方、B 細胞数について、日本人患者数が少なくばらつきが大きいものの、日本人では外国人に比べ本剤投与後急速に減少し、ベースラインからの減少率も大きい傾向が認められた。民族差が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性については、7.R.1.3 で引き続き議論する。

6.R.2 ADA による影響について

機構は、本剤投与時の ADA の発現が本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) の各時点における ADA 陽性/陰性別での血清中本薬濃度及び B 細胞数のベースラインに対する割合は表 25 のとおりであった。ADA 陽性患者数は少数であるものの、85 日目の B 細胞数を除き、ADA 陽性患者の血清中本薬濃度及び B 細胞数のベースラインに対する割合の平均値は、ADA 陰性患者の平均値±標準偏差の範囲内であった。なお、85 日目の B 細胞数のベースラインに対する割合の平均値が 107%と高いのは、85 日目の ADA 陽性患者 1 例で B 細胞数のベースラインに対する割合が 531%と高値であったことが影響したと考えられた。

表 25 ADA 陽性/陰性別での血清中本薬濃度及び B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移 (1155 試験)

測定時点	ADA 陽性		ADA 陰性	
	血清中本薬濃度 (µg/mL)	B 細胞 ^{a)b)} (%)	血清中本薬濃度 (µg/mL)	B 細胞 ^{a)c)} (%)
1 日目 (投与 15 分後)	97.7 ± 22.7 (12)	—	100 ± 41.4 (159)	—
8 日目	36.4 ± 4.92 (11)	29.0 ± 27.4 (12)	42.4 ± 12.4 (156)	47.6 ± 81.2 (146)
15 日目 (投与前)	21.9 ± 6.35 (13)	11.3 ± 11.6 (12)	27.6 ± 9.23 (154)	29.1 ± 45.5 (145)
15 日目 (投与 15 分後)	115 ± 28.6 (13)	—	116 ± 41.5 (152)	—
29 日目	32.9 ± 8.57 (6)	2.16 ± 2.00 (6)	45.2 ± 14.8 (152)	6.53 ± 28.6 (145)
57 日目	13.2 ± 10.2 (7)	2.30 ± 3.27 (6)	18.4 ± 8.16 (141)	4.27 ± 22.7 (145)
85 日目	2.81 ± 2.57 (5)	107 ± 237 (5)	7.51 ± 4.59 (132)	2.75 ± 10.0 (128)
113 日目	0.953 ± 0.943 (4)	1.35 ± 1.19 (5)	2.44 ± 1.94 (126)	2.60 ± 10.1 (122)
155 日目	0.169 ± 0.238 (4)	6.70 ± 10.5 (4)	0.643 ± 0.782 (123)	4.03 ± 16.6 (118)
197 日目	— ^{d)} (4)	33.7 ± 49.8 (5)	0.161 ± 0.258 (97)	8.89 ± 22.0 (109)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインに対する割合 b) 216 ± 110 cells/µL c) 208 ± 152 cells/µL d) 定量下限未満

- 有効性に及ぼす影響について、1155 試験の二重盲検期における ADA 陽性/陰性別での主要評価項目である独立判定委員会により判定された NMOSD 発作までの期間は表 26 のとおりであり、ADA の発現の有無別により結果に差は認められなかった。

表 26 ADA 陽性/陰性別での独立評価委員会により判定された NMOSD 発作までの期間 (1155 試験、二重盲検期間)

投与群	ADA 陽性			ADA 陰性		
	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
プラセボ群	8	4 (50.0)	0.272	48	18 (37.5)	0.274
本剤群	17	3 (17.6)	[0.061, 1.220]	157	18 (11.5)	[0.143, 0.528]

a) Cox 比例ハザードモデルに基づく。

- 安全性について、1155 試験の二重盲検期間において、本剤群での有害事象は ADA 陽性患者 12/17 例 (70.6%)、ADA 陰性患者 113/157 例 (72.0%) に認められ、主な事象は ADA 陽性患者では尿路感染 4/17 例 (23.5%)、背部痛及び眼痛各 2/17 例 (11.8%)、ADA 陰性患者では関節痛 17/157 例 (10.8%)、尿路感染 16/157 例 (10.2%) であった。また、ADA 発現により懸念される有害事象である注入に伴う反応は ADA 陽性患者 1/17 例 (5.9%)、ADA 陰性患者 15/157 例 (9.6%) に認められた。ADA 陽性患者数が少数であり検討に限界があるものの、ADA の発現の有無により有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。
- 以上より、ADA の発現が本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、ADA 陽性患者数は限られるものの、ADA の発現が本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明を了承し、ADA の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

6.R.3 臨床薬理学観点における本剤の用法・用量の妥当性について

機構は、臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量の適切性について、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) における用法・用量の設定根拠を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、1155 試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- B 細胞の低下割合と NMOSD に対する有効性の関係性については明らかではないものの、NMO 患者に対するリツキシマブ等での文献報告において、末梢の B 細胞数を枯渇させることにより治療効

果が認められたとの報告があることから (Neurology 2005; 64:1270-2、臨床神経 2009; 49: 457-62)、安全性が問題ない範囲で末梢の B 細胞を枯渇させ、枯渇状態を維持することが重要と考えた。

- 投与開始時では、リンパ系組織から新たに循環し始める B 細胞も抑制するため、リツキシマブ等における文献報告 (N Engl J Med 2008; 358: 676-88、Ann Neurol 2008; 63: 395-400、Lancet 2011; 378: 1779-87) を参考に、最初の 2 回は 2 週間隔 (1 及び 15 日目) で負荷投与することとした。
- 投与 3 回目以降の用法・用量について、外国人全身性強皮症患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験) のデータから構築した薬物動態/薬力学モデルによるシミュレーション¹³⁾から、本剤 300 mg を 1 及び 15 日目に投与し、その後 6 カ月間隔で投与することで概ね 90% を超える末梢の B 細胞数のベースラインからの割合の低下が維持できることが推定されたことから、300 mg を 6 カ月間隔で投与することとした (図 1)。

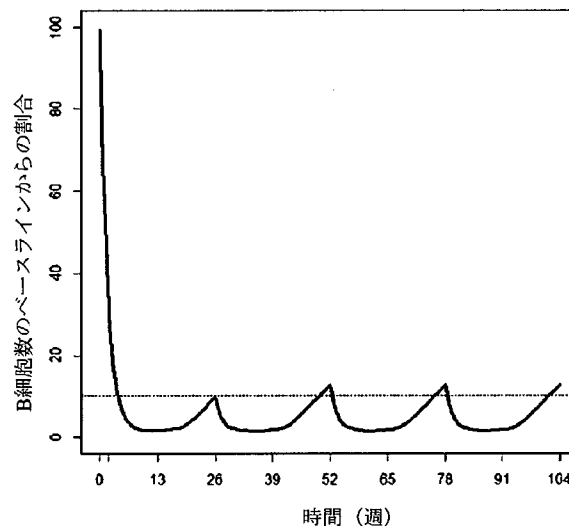


図 1 本剤 300 mg を 1 及び 15 日目、その後 26 週間ごとに投与したときの B 細胞数のベースラインからの割合の推移のシミュレーション (点線: B 細胞数のベースラインからの割合が 10%)

次に申請者は、1155 試験の結果を踏まえ、臨床薬理学的観点からの申請用法・用量の適切性について以下のように説明した。

- 1155 試験における二重盲検期間中の B 細胞数のベースラインに対する割合は、1 日目の本剤投与後急速に減少し、1 及び 15 日目に投与することで B 細胞がほぼ枯渇していることが示された (6.2.3 参照)。また非盲検期間中においても B 細胞数の減少が継続していた (表 27)。

表 27 プラセボ又は本剤を 1 及び 15 日目、その後 6 カ月ごとに本剤投与したときの B 細胞数のベースラインに対する割合 (%) の推移 (1155 試験、非盲検期間)

投与群	ベースライン	非盲検期間							
		2 週目	4 週目	26 週目	52 週目	78 週目	104 週目	130 週目	156 週目
プラセボ/本剤群	100 ± 0.0 ^{a)}	11.31 ± 29.64	4.60 ± 10.57	2.45 ± 4.86	4.32 ± 11.40	4.14 ± 10.31	3.79 ± 9.44	4.98 ± 12.38	0.15
	51	43	42	32	25	17	11	7	1
本剤継続群	100 ± 0.0 ^{b)}	4.01 ± 18.32	1.45 ± 9.04	15.57 ± 45.77	6.46 ± 19.02	7.34 ± 22.52	13.66 ± 50.15	0.61 ± 0.57	0.37 ± 0.31
	161	135	127	103	88	68	40	16	5

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 評価例数

a) 225 ± 313 cells/μL b) 212 ± 152 cells/μL

- 本剤の投与間隔を最初の 2 回目の投与以降 6 カ月間隔で投与とすることについて、1155 試験の二重盲検期間における B 細胞数のベースラインに対する割合の被験者別での推移において、多くの被験

13) 本剤 300 mg の用量で 1 日目、15 日目、その後 26 週間ごとに投与した際の血清中本薬濃度及び CD20 陽性 B 細胞数の推移のシミュレーションを実施した。

者では、6カ月間にわたり B 細胞数の減少が維持されていたが、28 週目（197 日目）において一部の被験者に B 細胞数の上昇が認められていたため、より多くの被験者で B 細胞数の減少を維持するためには 6 カ月間隔で投与することが妥当と考えられた。

- 以上より、本剤 300 mg を 1 及び 15 日目に投与し、以降 6 カ月間隔で投与することで血中の B 細胞を十分に枯渇することが期待でき、本剤の用法・用量は臨床薬理学的観点からは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

- 1155 試験における本剤の用法・用量について、安全性に問題がない範囲で末梢の B 細胞の枯渇状態を維持するとの考えに基づき、薬物動態/薬力学の検討を行った上で、本剤 300mg の固定用量とし、投与間隔を 1 及び 15 日目、以降は 6 カ月ごとと設定したことは理解可能である。
- しかし、B 細胞の枯渇状態が長期にわたることのリスクも考えられ、外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験）において本剤投与終了後 6 カ月後以降においても B 細胞数の減少が認められていることから（6.2.2 参照）、本剤投与終了後も B 細胞数の減少が継続することについては、添付文書において注意喚起することが適切である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の用法・用量の適切性については、7.R.5 で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、全身性の自己免疫性疾患である全身性強皮症、再発性多発性硬化症、並びに NMO 及び NMOSD 患者を対象として行われた、表 28 に示す 3 試験が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CP200 試験 5.3.4.2-1	I	外国人 全身性強皮症患者	28	プラセボ又は本剤 0.1、0.3、1、3、若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与	安全性 薬物動態
	海外	1102 試験 5.3.4.2-2	I	外国人 再発性多発性硬化症患者	28	プラセボ又は本剤 30、100、若しくは 600 mg を 1 及び 15 日目に静脈内投与 プラセボ又は本剤 60 若しくは 300mg を単回皮下投与	安全性 薬物動態
	国際共同	1155 試験 5.3.5.1	II/III	日本人及び外国人 NMO 及び NMOSD 患者	230	二重盲検期間： 1 及び 15 日目にプラセボ又は本剤 300 mg を静脈内投与 非盲検期間： 二重盲検期間にプラセボ群であった被験者は、1 及び 15 日目に本剤 300 mg を静脈内投与し、非盲検期間の 1 日目を起点として 6 カ月ごとに本剤 300 mg を静脈内投与 二重盲検期間に本剤群であった被験者は、1 日目に本剤 300 mg、15 日目にプラセボを静脈内投与し、非盲検期間の 1 日目を起点として 6 カ月ごとに本剤 300 mg を静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験＜2010 年 3 月～2014 年 3 月＞）

外国人全身性強皮症患者¹⁴⁾（目標被験者数 27 例）を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

14) アメリカリウマチ協会（American Rheumatism Association [American College of Rheumatology]）の全身性強皮症予備分類基準を満たし、スクリーニング時点で 18 歳以上の成人で、反復して生検を行える部位の少なくとも 1 カ所に中等度の皮膚の肥厚（modified Rodnan Total Skin Score [mRTSS] による評価スコアが少なくとも 2 点）を認めた患者を対象とした。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.1、0.3、1、3、若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与すると設定された。

治験薬が投与された 28 例（プラセボ群 4 例、本剤 0.1 mg/kg 群 1 例、0.3 mg/kg 群 4 例、1 mg/kg 群 6 例、3 mg/kg 群 6 例、10 mg/kg 群 7 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は 4 例（1 例、0 例、0 例、1 例、2 例、0 例）であり、中止理由は死亡 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例、0 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例、0 例）、同意撤回 2 例（0 例、0 例、0 例、1 例、1 例、0 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 75.0%（3/4 例）、本剤 0.1 mg/kg 群の 100%（1/1 例）、0.3 mg/kg 群の 100%（4/4 例）、1 mg/kg 群の 100%（6/6 例）、3 mg/kg 群の 83.3%（5/6 例）、10 mg/kg 群の 100%（7/7 例）に認められた。死亡は本剤 3 mg/kg 群の 1 例（強皮症腎クリーゼ）に認められ、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は本剤 0.1 mg/kg 群の 1 例（虚血性大腸炎・急性腎不全・心房細動・前立腺癌）、本剤 0.3 mg/kg 群の 1 例（上室性頻脈）、本剤 1 mg/kg 群の 1 例（鎖骨下静脈血栓症・頸髄症）、本剤 3 mg/kg 群の 2 例（呼吸不全・胃前庭部毛細血管拡張症、下痢）、本剤 10 mg/kg 群の 1 例（皮膚潰瘍・大腸炎・非心臓性胸痛）に認められ、このうち上室性頻脈及び鎖骨下静脈血栓症については治験薬との因果関係は否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 0%（0/4 例）、本剤 0.1 mg/kg 群の 0%（0/1 例）、0.3 mg/kg 群の 50.0%（2/4 例）、1 mg/kg 群の 66.7%（4/6 例）、3 mg/kg 群の 66.7%（4/6 例）、10 mg/kg 群の 57.1%（4/7 例）（以下同順）に認められ、主な事象は注入に伴う反応 4 例（0 例、0 例、1 例、2 例、1 例、0 例）及び咳嗽 2 例（0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験<2012 年 7 月～2016 年 6 月>）

外国人再発型多発性硬化症患者¹⁵⁾（目標被験者数 28 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化盲検¹⁶⁾用量漸増試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、静脈内投与群においては、プラセボ又は本剤 30、100 若しくは 600 mg を 1 及び 15 日目に静脈内投与する（以降は「30 mgIV 群」、「100 mgIV 群」、「600 mgIV 群」と記載）と設定され、皮下投与群においては、プラセボ又は本剤 60 若しくは 300 mg を単回皮下投与する（以降は「60 mgSC 群」、「300 mgSC 群」と記載）と設定された。

治験薬が投与された 28 例（プラセボ群 7 例¹⁷⁾、本剤 30 mgIV 群 5 例、60 mgSC 群 3 例、100 mgIV 群 4 例、300 mgSC 群 3 例、600 mgIV 群 6 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 85.7%（6/7 例）、本剤 30 mgIV 群の 100%（5/5 例）、60 mgSC 群の 100%（3/3 例）、100 mgIV 群の 75.0%（3/4 例）、300 mgSC 群の 100%（3/3 例）、600 mgIV 群の 100%（6/6 例）に認められた。死亡は本剤 30 mgIV 群の 1 例（偶発的過量投与）に認めら

15) スクリーニング時点で 18～65 歳の成人男女の再発型多発性硬化症（すなわち再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、再発進行型多発性硬化症、又は Clinically Isolated Syndrome (CIS)）患者を対象とし、スクリーニング時の頭部磁気共鳴画像 (MRI) 検査の T1 強調像において、ガドリニウム増強を示す脳病変が 20 カ所を超えない患者を適格とした。

16) 被験者及びその被験者の治療や臨床評価に関する医療従事者のいずれも盲検性が確保されたが、治験依頼者は各被験者の割付内容にアクセスすることが許容された

17) 7 例のうち、5 例が静脈内投与、2 例が皮下投与であった。

れ、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の1例（多発性硬化症再発）、本剤300 mgSC群の1例（発熱）、及び本剤600 mgIV群の1例（尿路感染）に認められ、このうち本剤300 mgSC群の発熱については治験薬との因果関係が否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の42.9%（3/7例）、本剤30 mgIV群の40.0%（2/5例）、60 mgSC群の100%（3/3例）、100 mgIV群の75.0%（3/4例）、300 mgSC群の66.7%（2/3例）、600 mgIV群の50.0%（3/6例）（以下同順）に認められ、主な事象は発熱2例（0例、0例、1例、0例、1例、0例）、上咽頭炎2例（0例、0例、0例、1例、0例、1例）、口腔ヘルペス2例（0例、0例、0例、2例、0例、0例）及び血圧上昇2例（0例、0例、1例、0例、0例、1例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験<2015年1月～継続中（2018年10月データカットオフ）>）

日本人及び外国人のNMO及びNMOSD成人患者（目標症例数252例¹⁸⁾：プラセボ群63例及び本剤群189例¹⁹⁾）を対象²⁰⁾に、本剤の有効性、安全性、及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が24の国又は地域²¹⁾で実施された（薬物動態については、6.2.3参照）。

用法・用量は、二重盲検期間では、1及び15日目にプラセボ又は本剤300 mgを静脈内投与することとされた²²⁾。非盲検期間について、二重盲検期間にプラセボ群であった被験者は、非盲検期間の1及び15日目に本剤300 mgを静脈内投与され（以降は「プラセボ/本剤群」と記載）、二重盲検期間に本剤群であった被験者は、非盲検期間の1日目に本剤300 mg、15日目にプラセボを静脈内投与することとされ（以降は「本剤継続群」と記載）、その後、いずれも非盲検期間の1日目を起点として6か月ごとに本剤の投与を継続することとされた。二重盲検期間及び非盲検期間において、基礎疾患に対する免疫抑制剤の併用は禁止された。

二重盲検期間は197日とし、独立判定委員会²³⁾がNMOSD発作と判定した事象が二重盲検期間に発現した被験者、又はNMOSD発作を発現することなく来院を終えた被験者は、二重盲検期間を終了し非盲検期間に移行可能とされた。なお、独立データモニタリング委員会は、データレビューを行う過程で、事前に計画されていなかった有効中止をすることが適当と判断し、治験依頼者に対して被験者の組入れを中止し二重盲検期間に参加中のすべての被験者を非盲検期間の本剤治療に移行するよう勧告し、治験依頼者は当該勧告を受け入れた（7.R.1.1参照）。

18) 主要評価項目の必要イベント数は67件とされた。

19) 被験者はスクリーニング時の抗AQP4抗体の血清反応性及び地域（日本/日本以外）により層別化され、1:3の比でプラセボ群又は本剤群に無作為に割付けられた。

20) 血清抗AQP4抗体陽性及び陰性のNMOSD患者を対象とし、1155試験参加前の1年間にレスキュー治療を必要とするNMOSD急性発作が1回以上発現、又は1155試験参加前の2年間にレスキュー治療を必要とするNMOSD急性発作が2回以上発現した既往歴があり、無作為化時のEDSSスコアが7.5以下の患者が組み入れられた（スコアが8.0の患者も、1155試験への参加が十分に可能であると治験責任医師及び医学専門家が評価した場合は組入れ可能とされた）。血清抗AQP4抗体陰性の患者については、2006年のNMO診断基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）を満たす必要があるとされた。

21) 日本、豪州、ブルガリア、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、香港、ハンガリー、イスラエル、大韓民国、メキシコ、モルドバ共和国、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ロシア連邦、セルビア、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ、米国の24の国又は地域

22) 初回のプラセボ又は本剤投与後にすべての被験者に対して2週間（その後1週間の漸減）のコレステロイド経口投与を行った。

23) NMOSDに精通する3名の医師（神経科医2名、神経眼科医1名）で構成された。

有効中止の時点で、無作為化された 231 例（プラセボ群 56 例、本剤群 175 例、以下同順）のうち、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 230 例（56 例、174 例）が有効性解析対象集団である ITT 集団及び安全性解析対象集団であった。なお、ITT 集団 230 例のうち 213 例が抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団であった。ITT 集団において、二重盲検期間における中止例は 8 例（2 例、6 例）であり、中止理由は有害事象（0 例、2 例）、同意の撤回（1 例、1 例）、その他の理由（1 例、3 例）であった。

主要評価項目である二重盲検期間における NMOSD 発作²⁴⁾までの期間²⁵⁾についての解析結果は表 29、Kaplan-Meier 曲線は図 2 及び図 3 のとおりであり、抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団及び ITT 集団における本剤の有効性が示された。

表 29 二重盲検期間における NMOSD 発作までの期間（1155 試験）

投与群	抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団				ITT 集団			
	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a), b)}	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a), b)}
プラセボ群	52	22 (42.3)	0.227 [0.121, 0.423]	<0.0001	56	22 (39.3)	0.272 [0.150, 0.496]	<0.0001
本剤群	161	18 (11.2)			174	21 (12.1)		

- a) Cox 比例ハザードモデルに基づく。ITT 集団では、モデルに抗 AQP4 抗体の血清反応性も説明因子として含まれている。
 b) 有意水準両側 5%。抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団における群間比較で有意差が示された場合にのみ、ITT 集団での群間比較を行うことと計画された。なお、事前に計画されていない時点で有効性評価を行ったため、これらの検定において第一種過誤確率は適切に制御されていない。

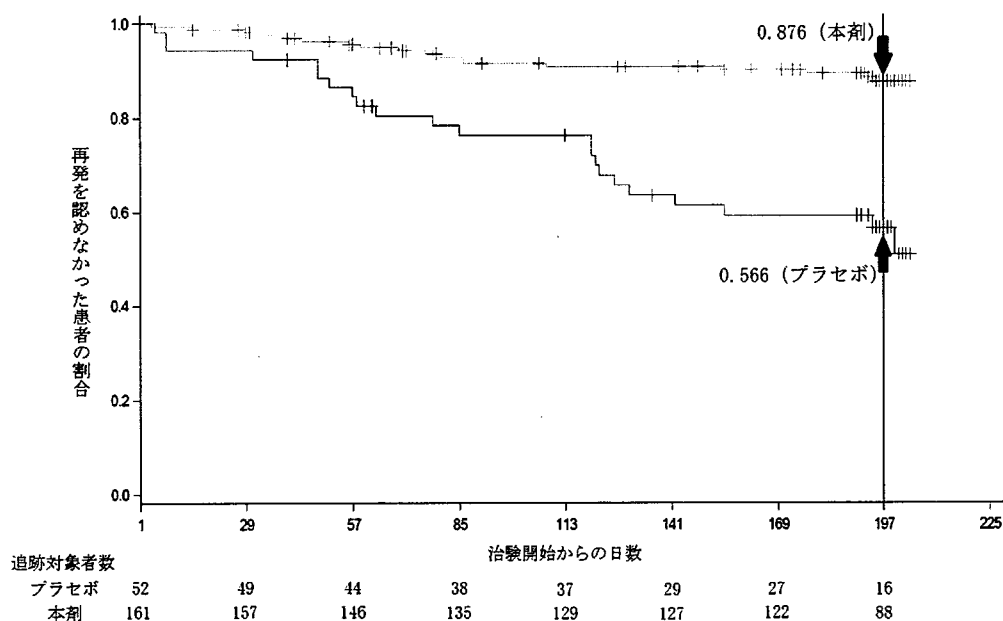


図 2 二重盲検期間における NMOSD 発作までの期間の Kaplan-Meier 曲線（1155 試験、抗 AQP4 陽性 ITT 集団）

24) NMOSD 発作の可能性のあるすべての事象について、独立判定委員会の各委員が各自の判断、臨床経験、提供されたデータ、治験実施計画書が定めた NMOSD 発作の定義に該当するかを多数決により決定した。

25) 独立判定委員会で判定された NMOSD 発作の 1 日目から発症までの期間（日数）

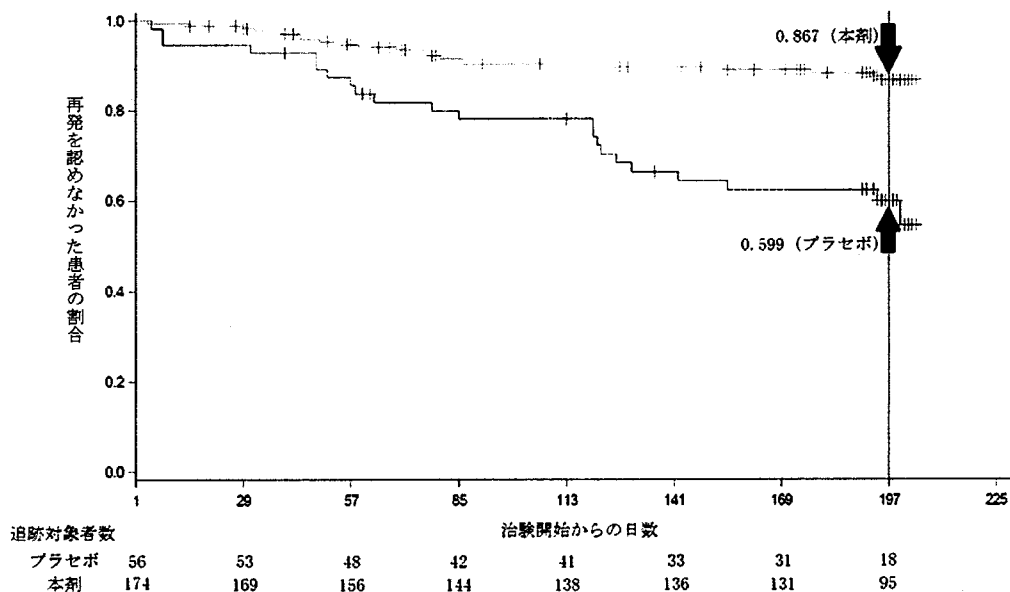


図3 二重盲検期間におけるNMOSD発作までの期間のKaplan-Meier曲線 (1155試験、ITT集団)

二重盲検期間において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の73.2%（41/56例）、本剤群の71.8%（125/174例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表30のとおりであった。

表30 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (1155試験、二重盲検期間、安全性解析対象集団)

投与群	発現割合	内訳
プラセボ群	8.9% (5/56例)	視力低下、胸痛・呼吸困難、ウイルス性髄膜炎・敗血症性ショック、片頭痛・低血糖、肺炎各1例
本剤群	4.6% (8/174例)	霧視*、関節痛・下痢、急性胆嚢炎・急性胆管炎、肝機能異常、異型肺炎*、第3度熱傷、尿路感染、脊髄炎各1例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

日本人被験者において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の0%（0/1例）、本剤群の100%（7/7例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の25.0%（14/56例）、本剤群の23.6%（41/174例）に認められ、主な事象は注入に伴う反応（プラセボ群6例、本剤群15例、以下同順）、悪心（1例、4例）、頭痛（0例、3例）、貧血（0例、3例）、リンパ球減少症（0例、3例）、好中球減少症（0例、3例）、関節痛（1例、2例）、尿路感染（0例、2例）、発疹（0例、2例）、そう痒症（2例、0例）であった。

非盲検期間において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ/本剤群の72.5%（37/51例）、本剤継続群の66.7%（108/162例）に認められた。死亡はプラセボ/本剤群の1例（視神経脊髄炎関連疾患）、本剤継続群の1例（肺炎）に認められ、肺炎については治験薬との因果関係は否定されていない。非盲検期間において認められた死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表31のとおりであった。

表31 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (1155試験、非盲検期間)

投与群	発現割合	内訳
プラセボ/本剤群	13.7% (7/51例)	便秘・尿路感染、胃食道逆流性疾患、慢性腎盂腎炎、皮下組織膿瘍*・好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応、譫妄・尿路感染、うつ病、尿路感染各1例
本剤継続群	8.0% (13/162例)	ステロイド離脱症候群、白内障・国際標準比増加・尿路感染、膈ヘルニア、発熱・肺炎・呼吸不全、虫垂炎、中枢神経感染*・視神経脊髄炎関連疾患*・進行性多巣性白質脳症*・心停止後症候群*、脈絡網膜炎・腎膿瘍、帯状疱疹*、足骨折、注入に伴う反応*、背部痛・筋骨格痛、四肢痛・視神経脊髄炎関連疾患、末梢神経麻痺

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

日本人被験者において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ/本剤群の 100%（1/1 例）、本剤継続群の 83.3%（5/6 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は本剤継続群の 2 例（ステロイド離脱症候群、帯状疱疹各 1 例）に認められ、帯状疱疹については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、注入に伴う反応（プラセボ/本剤群 6 例、本剤継続群 8 例、以下同順）、上気道感染（1 例、3 例）、発熱（2 例、1 例）、帯状疱疹（0 例、3 例）、咳嗽（0 例、3 例）、下痢（1 例、1 例）、悪心（1 例、1 例）、末梢性浮腫（0 例、2 例）、関節痛（0 例、2 例）、そう痒性皮疹（0 例、2 例）であった。

二重盲検期間及び非盲検期間において、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 独立データモニタリング委員会による有効性評価について

機構は、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）において、独立データモニタリング委員会によって、試験計画では事前に規定されていなかった有効中止に関する勧告がなされ、治験依頼者により当該勧告が受け入れられていることから、その経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

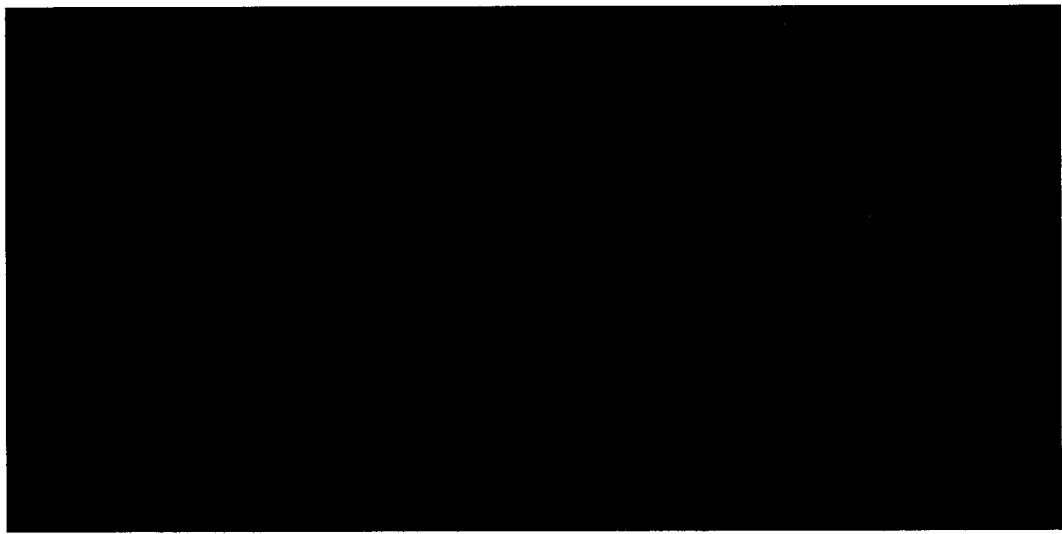
- 独立データモニタリング委員会は、治験チームと独立して治験データを定期的に評価し、被験者の安全性をモニタリングして被験者が過度のリスクにさらされないようにすることを目的として設置され、治験依頼者に対して試験の継続の可否等に関する勧告を行い、本試験の主要評価項目である NMOSD 発作についても、安全性のモニタリングの一環として盲検下でレビューすることとされていた。
- 20 年 月、独立データモニタリング委員会で、
、20 年 月に有効中止の検討にあたり、NMOSD 発作がさらに 10 件発生することを待つとの方針が決定された。
- 20 年 月 日及び 日に、独立データモニタリング委員会は、有効性データレビューを行い、追加の 10 件の NMOSD 発作が発生していること、
ことを確認した。
より、
でありこの時点で有効性が示されていると判断されたことから、独立データモニタリング委員会は、安全性の明らかなシグナルが認められなかったこと等も踏まえ、被験者にプラセボを継続的に投与することは非倫理的であるとの結論に至った。

- 2018年9月7日、独立データモニタリング委員会から治験依頼者に対して有効中止の勧告が伝えられた。続いて、治験依頼者は、治験への被験者組入れを直ちに中止し、2018年■月■日には有効中止の勧告を受け入れた旨を、2018年■月■日に被験者を二重盲検期間から非盲検期間に移行させる旨を、治験実施医療機関に通知した。最後の被験者の二重盲検期間の最終来院は2018年10月26日であった。

その上で申請者は、有効性の主要評価において、第一種過誤確率を適切に制御した上での統計学的仮説検定は行っていないものの、独立データモニタリング委員会が有効中止を判断するまでの手順は適切であり、中間解析時点での有効性及び安全性の結果に基づいて、プラセボを用いた試験を継続することの非倫理性の観点から中止を勧告したことを考慮すると、今回実施した有効中止は妥当であると考えていることを説明した。

次に機構は、1155試験の計画段階には有効中止の可否を判断するための中間解析計画が立案されていなかったことを踏まえて、■■■■■とすることが、本剤の有効性を過大に評価する結果となっていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■と考えていることを説明した。



- 機構は、以下のように考える。
- 試験の完全性を維持する観点からは、早期に有効中止をせずに事前の計画通り試験を完了した結果に基づいて有効性評価を行うことが望ましいと考えるが、倫理的な観点からは1155試験が有効中止に至った理由は理解でき、有効中止を判断するまでの手順についても大きな問題はない。
 - 有効中止時点の解析結果において、本剤の有効性を過大評価する可能性は低いとの申請者の説明に加えて、主要評価項目の成績のうち統計学的検定に基づかない要約統計量の結果等からも、抗AQP4抗体陽性ITT集団及びITT集団における本剤の有効性を支持するデータは得られていると判断でき

る（表 29 参照）ことを踏まえると、有効中止時点の中間解析結果に基づき本剤の有効性を評価することは可能と考える。

7.R.1.2 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性について

機構は、抗 AQP4 抗体の有無により NMOSD の発症機序が異なる可能性があることから（3.R.1 参照）、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での NMOSD 患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）の計画時には NMOSD の再発予防に対して承認された有効な治療薬が存在していなかったため、本剤による B 細胞減少作用により、抗 AQP4 抗体陰性の患者にも有効性が期待できると考えたことから、2006 年の NMO 診断基準に基づき診断された患者であれば、抗 AQP4 抗体陽性だけでなく抗 AQP4 抗体陰性の患者も 1155 試験に組入れ可能とした。
- NMOSD 発作について、1155 試験における抗 AQP4 抗体陽性及び陰性集団における発現状況は表 32 のとおりであり、抗 AQP4 抗体陽性集団においては本剤群でプラセボ群と比較し NMOSD 発作の発現が少なかった一方、抗 AQP4 抗体陰性集団においてはプラセボ群で NMOSD 発作が発現せず、ハザード比が算出できなかった。
- 年間再発率について、1155 試験における抗 AQP4 抗体陽性集団においては治験薬投与前²⁶⁾に 0.84、非盲検期間も含めた治験薬投与後では 0.13 であったのに対し、抗 AQP4 抗体陰性集団においては治験薬投与前に 1.15、非盲検期間も含めた治験薬投与後では 0.088 であった。
- 以上より、1155 試験の抗 AQP4 抗体陰性集団における被験者数は少ないものの、抗 AQP4 抗体陰性集団において非盲検期間も含めた年間再発率が投与前と比較して本剤投与後に低下したことを踏まえると、抗 AQP4 抗体陽性集団と同様に、抗 AQP4 抗体陰性集団においても NMOSD 発作抑制が認められると考えられ、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対しても本剤の有効性が期待される。

表 32 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別での NMOSD 発作の発現状況（1155 試験、ITT 集団）

投与群	抗 AQP4 抗体陽性			抗 AQP4 抗体陰性		
	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	評価例数	発作例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
プラセボ群	52	22 (42.3)	0.227	4	0	算出不能
本剤群	161	18 (11.2)	[0.121, 0.423]	13	3 (23.1)	

a) Cox 比例ハザードモデルに基づく。

機構は、以下のように考える。

- 抗 AQP4 抗体陽性集団について、本剤群はプラセボ群と比較して独立判定委員会で判定された NMOSD 発作の発現が少なく、有効中止時点のハザード比 [95%信頼区間] は 0.227 [0.121, 0.423] であったことから、抗 AQP4 抗体陽性の患者に対する本剤の有効性は示されている（7.2.1 及び 7.R.1.1 参照）。
- 1155 試験の抗 AQP4 抗体陰性集団について、本剤群で NMOSD 発作が認められ、プラセボ群では NMOSD 発作が認められていないことから、1155 試験結果から抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性を評価することは困難である。また、抗 AQP4 抗体陰性集団において投与前と比較して年間再発率が低下したと申請者は説明しているが、1155 試験は二重盲検期間にプラセボ群で

26) 治験薬投与前の年間再発率はスクリーニング時の病歴聴取の結果から算出した。

NMOSD 発作が認められた場合は非盲検期間に移行し本剤を投与する試験デザインとされていたため、二重盲検期間におけるプラセボ群と本剤群での年間再発率を比較できない。そのため、年間再発率が低下した理由が本剤投与によるものであるかを明確に判断することは困難であり、抗 AQP4 抗体陰性の患者において、本剤の長期投与による NMOSD 発作抑制効果が認められていると判断することは困難である。

- 以上より、抗 AQP4 抗体陽性の患者における本剤の有効性は示されていると考えるが、抗 AQP4 抗体陰性の患者においては、本剤の有効性は明確になっていないと考える。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の投与対象に抗 AQP4 抗体陰性の患者を含めることの適切性については、7.R.4 で引き続き議論する。

7.R.1.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験による評価について

7.R.1.3.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）を国際共同試験として実施したことについて、本剤の有効性及び安全性に及ぼす民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1155 試験において、日本人及び外国人における薬物動態に大きな差異は認められず、また、B 細胞数の推移についても大きな差異は認められなかった（6.R.1 参照）。
- 1155 試験では、MRI 所見、臨床検査所見、免疫学的所見及び臨床所見からなる 2006 年の NMO 診断基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）で NMO と診断された患者を対象としており、この診断基準は試験開始時に国内外で標準的に用いられていた。
- 1155 試験実施時点において、比較試験等のエビデンスに基づいた NMOSD に対する治療薬は国内外ともに存在せず、本邦では主に経口ステロイド剤、海外では主に免疫抑制剤が使用されていた（多発性硬化症ガイドライン 2010. 医学書院; 2010）。1155 試験では、初回投与後の 2 週間（その後 1 週間の漸減）の経口ステロイド剤投与を除き、免疫抑制剤及びステロイド剤の併用は許容しない規定とされていたことから、国内外の NMOSD 治療の違いが試験結果に及ぼす影響は大きくないと想定された。
- 以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に国内外で大きな差異はなく、1155 試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

7.R.1.3.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）における本剤の有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 有効性について、日本人集団及び外国人集団別での NMOSD 発作の発現状況は表 33 のとおりであり、抗 AQP4 抗体陽性集団及び全体集団では、日本人集団及び外国人集団のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で NMOSD 発作の発現割合が低下しており、日本人集団及び外国人集団での NMOSD 発作の発現割合は同様の傾向であった。

表 33 日本人集団及び外国人集団別での NMOSD 発作の発現状況 (1155 試験、ITT 集団)

	全体集団				抗 AQP4 抗体陽性				抗 AQP4 抗体陰性			
	日本人集団		外国人集団		日本人集団		外国人集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	1	7	55	167	1	6	51	155	0	1	4	12
発作発現例数 (%)	1 (100.0)	3 (42.9)	21 (38.2)	18 (10.8)	1 (100.0)	2 (33.3)	21 (41.2)	16 (10.3)	0	1 (100.0)	0	2 (16.7)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	-		0.250 [0.133, 0.471]		-		0.218 [0.114, 0.418]		-		-	

- : 推定不能

a) Cox 比例ハザードモデルに基づく。

- 安全性について、日本人集団及び外国人集団別での有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、日本人集団及び外国人集団での安全性プロファイルは類似していた。なお、日本人集団において関節痛の発現割合が高い傾向が認められたものの、日本人被験者において認められた関節痛は、いずれも非重篤な事象であり回復が認められ、いずれも投与 4 週後以降の発現で発現時期に一定の傾向は認められなかったことから、限られた日本人の被験者数の結果ではあるものの、重篤度、発現時期等を考慮すると外国人集団と日本人集団とで安全性に異なる傾向は認められていないと考える。

表 34 日本人集団及び外国人集団での二重盲検期間における有害事象の発現状況 (1155 試験)

	外国人集団		日本人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	55	167	1	7
すべての有害事象	41 (74.5)	118 (70.7)	0	7 (100.0)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	5 (9.1)	8 (4.8)	0	0
主な有害事象				
尿路感染	5 (9.1)	20 (12.0)	0	0
関節痛	2 (3.6)	13 (7.8)	0	4 (57.1)
注入に伴う反応	6 (10.9)	15 (9.0)	0	1 (14.3)
上咽頭炎	6 (10.9)	12 (7.2)	0	1 (14.3)
頭痛	4 (7.3)	13 (7.8)	0	0
背部痛	2 (3.6)	12 (7.2)	0	1 (14.3)
下痢	3 (5.5)	8 (4.8)	0	0
悪心	3 (5.5)	6 (3.6)	0	0
上気道感染	3 (5.5)	4 (2.4)	0	1 (14.3)
うつ病	5 (9.1)	4 (2.4)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	2 (28.6)
そう痒症	5 (9.1)	1 (0.6)	0	0
嘔吐	4 (7.3)	1 (0.6)	0	0
四肢痛	4 (7.3)	1 (0.6)	0	0
口腔ヘルペス	3 (5.5)	1 (0.6)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、1155 試験における日本人の被験者数は限られているものの、国際共同試験として実施された 1155 試験の全体集団に成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以上の 7.R.1.3.1~7.R.1.3.2 における申請者の説明について、日本人の被験者数は限られているものの、有効性及び安全性に影響を及ぼす民族的要因に大きな差異はなく、1155 試験に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断し、申請者の説明を了承した。

7.R.1.4 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）において、抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団及び ITT 集団における背景因子別での NMOSD 発作の発現状況の部分集団解析結果は表 35 のとおりであった。いずれの背景因子別での解析においても、本剤群でプラセボ群と比較して NMOSD 発作の発現割合が低下しており、抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団及び ITT 集団において有効性に影響を及ぼす因子は特定されなかった。
- 1155 試験では、試験参加前 1 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 1 回以上発現、又は試験参加前 2 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 2 回以上発現した既往歴がある患者を対象としており、過去の再発回数が 1 回のみ患者（初発患者）も含まれていた。過去の再発回数別の部分集団解析について、2 回未満（初発患者）及び 2 回以上（再発患者）のいずれにおいても本剤群でプラセボ群と比較して NMOSD 発作の発現割合が低下しており、初発患者集団及び再発患者集団で有効性に差異はないと考えられた。

表 35 背景因子別での NMOSD 発作の発現状況の部分集団解析結果（1155 試験）

	投与群	分類	抗 AQP4 抗体陽性 ITT 集団			ITT 集団		
			評価例数	発作発現例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	評価例数	発作発現例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
体重 (kg) ^{b)}	プラセボ群	66 kg 未満	23	11 (47.8)	0.213 [0.092, 0.493]	23	11 (47.8)	0.215 [0.093, 0.499]
	本剤群	66 kg 未満	84	11 (13.1)		90	13 (14.4)	
	プラセボ群	66 kg 以上	29	11 (37.9)	0.231 [0.089, 0.596]	33	11 (33.3)	0.273 [0.109, 0.679]
	本剤群	66 kg 以上	76	7 (9.2)		83	8 (9.6)	
NMOSD 発作予防のための過去の治療歴	プラセボ群	あり	36	16 (44.4)	0.235 [0.113, 0.489]	38	16 (42.1)	0.282 [0.139, 0.572]
	本剤群	あり	108	13 (12.0)		114	15 (13.2)	
	プラセボ群	なし	16	6 (37.5)	0.216 [0.066, 0.708]	18	6 (33.3)	0.263 [0.085, 0.817]
	本剤群	なし	53	5 (9.4)		60	6 (10.0)	
罹病期間 (年) ^{c)}	プラセボ群	5 未満	42	15 (35.7)	0.244 [0.116, 0.513]	46	15 (32.6)	0.289 [0.141, 0.592]
	本剤群	5 未満	132	13 (9.8)		144	15 (10.4)	
	プラセボ群	5 以上	10	7 (70.0)	0.193 [0.060, 0.619]	10	7 (70.0)	0.192 [0.060, 0.615]
	本剤群	5 以上	29	5 (17.2)		30	6 (20.0)	
過去の再発回数	プラセボ群	2 未満	13	3 (23.1)	0.160 [0.017, 1.542]	14	3 (21.4)	0.160 [0.017, 1.542]
	本剤群	2 未満	24	1 (4.2)		25	1 (4.0)	
	プラセボ群	2 以上	39	19 (48.7)	0.212 [0.110, 0.408]	42	19 (45.2)	0.256 [0.136, 0.480]
	本剤群	2 以上	137	17 (12.4)		149	20 (13.4)	
ベースライン時の EDSS スコア	プラセボ群	5 未満	35	14 (40.0)	0.178 [0.079, 0.402]	39	14 (35.9)	0.257 [0.120, 0.552]
	本剤群	5 未満	120	10 (8.3)		129	13 (10.1)	
	プラセボ群	5 以上	17	8 (47.1)	0.367 [0.137, 0.981]	17	8 (47.1)	0.367 [0.137, 0.981]
	本剤群	5 以上	41	8 (19.5)		45	8 (17.8)	

－：推定不能

a) Cox 比例ハザードモデルに基づく。

b) 中央値で分類

c) スクリーニング時の病歴聴取で得られた初回 NMOSD 診断日を初発日として扱った。

機構は、検討された背景因子において、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められていないと判断し、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の安全性について

機構は、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での NMOSD 患者における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）における抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別の NMOSD 患者での二重盲検期間及び非盲検期間の主な有害事象の発現状況は表 36 及び表 37 のとおりであった。
- 抗 AQP4 抗体陽性集団と抗 AQP4 抗体陰性集団のいずれにおいても、二重盲検期間におけるプラセボ群と本剤群、及び非盲検期間におけるプラセボ/本剤群と本剤継続群の間で、有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。また、抗 AQP4 抗体陽性集団と抗 AQP4 抗体陰性集団のいずれにおいても、非盲検期間において有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。
- なお、抗 AQP4 抗体陽性集団において、二重盲検期間に本剤群で関節痛がプラセボ群と比較して多く認められたものの、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な関節痛は認められず、非盲検期間ではプラセボ群と比較して本剤継続群で関節痛が多く発現する傾向は認められなかった。本剤の作用機序から本剤が関節痛を誘発することは想定されないことも踏まえると、添付文書においては関節痛に対する注意喚起は不要であると考え。
- 以上より、抗 AQP4 抗体陰性集団では被験者数が少なく検討に限界があるものの、抗 AQP4 抗体陽性集団と抗 AQP4 抗体陰性集団との間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

表 36 抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での二重盲検期間における有害事象の発現状況（1155 試験）

	抗 AQP4 抗体陽性		抗 AQP4 抗体陰性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	52	161	4	13
すべての有害事象	37 (71.2)	117 (72.7)	4 (100.0)	8 (61.5)
重篤な有害事象	5 (9.6)	6 (3.7)	0	2 (15.4)
主な有害事象				
尿路感染	5 (9.6)	18 (11.2)	0	2 (15.4)
関節痛	2 (3.8)	16 (9.9)	0	1 (7.7)
注入に伴う反応	5 (9.6)	15 (9.3)	1 (25.0)	1 (7.7)
頭痛	4 (7.7)	13 (8.1)	0	0
上咽頭炎	6 (11.5)	12 (7.5)	0	1 (7.7)
背部痛	2 (3.8)	11 (6.8)	0	2 (15.4)
下痢	3 (5.8)	7 (4.3)	0	1 (7.7)
上気道感染	3 (5.8)	5 (3.1)	0	0
うつ病	5 (9.6)	4 (2.5)	0	0
そう痒症	5 (9.6)	1 (0.6)	0	0
嘔吐	4 (7.7)	1 (0.6)	0	0
四肢痛	4 (7.7)	1 (0.6)	0	0
口腔ヘルペス	3 (5.8)	1 (0.6)	0	0

発現例数（発現割合（%））

表 37 抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での非盲検期間における有害事象の発現状況 (1155 試験)

	抗 AQP4 抗体陽性		抗 AQP4 抗体陰性	
	プラセボ/本剤群	本剤継続群	プラセボ/本剤群	本剤継続群
評価例数	47	151	4	11
すべての有害事象	34 (72.3)	98 (64.9)	3 (75.0)	10 (90.9)
重篤な有害事象	8 (17.0)	12 (7.9)	0	1 (9.1)
主な有害事象				
尿路感染	13 (27.7)	17 (11.3)	0	1 (9.1)
上咽頭炎	3 (6.4)	16 (10.6)	1 (25.0)	1 (9.1)
上気道感染	3 (6.4)	11 (7.3)	0	0
咳嗽	3 (6.4)	9 (6.0)	0	0
頭痛	2 (4.3)	9 (6.0)	0	1 (9.1)
インフルエンザ	2 (4.3)	9 (6.0)	0	0
背部痛	2 (4.3)	8 (5.3)	0	1 (9.1)
関節痛	3 (6.4)	7 (4.6)	0	0
注入に伴う反応	6 (12.8)	6 (4.0)	0	2 (18.2)
悪心	3 (6.4)	4 (2.6)	0	0
下痢	3 (6.4)	3 (2.0)	0	2 (18.2)
不眠症	3 (6.4)	3 (2.0)	0	2 (18.2)
便秘	4 (8.5)	3 (2.0)	0	0
筋痙攣	3 (6.4)	3 (2.0)	0	0
眼乾燥	4 (8.5)	2 (1.3)	0	1 (9.1)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での安全性プロファイルに関する申請者の説明について了承し、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、注入に伴う反応、感染症関連の有害事象、白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象、免疫グロブリン濃度の低下、進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍関連の有害事象について、以下のように検討した。

7.R.2.2 注入に伴う反応について

機構は、本剤投与による注入に伴う反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験) において、注入に伴う反応を軽減するための前投与を行わずに本剤が投与された被験者の 4/12 例 (33.3%) に注入に伴う反応が認められ、うち 1 例がグレード 3²⁷⁾の事象であった。そこで、治験実施計画書において注入に伴う反応を軽減するための前投与薬 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤) の後に本剤を投与するよう規定し、その後に本剤が投与された被験者 12 例では、いずれの被験者においても注入に伴う反応は認められなかった。
- そのため、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) では治験実施計画書で前投与薬 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤) が規定され、すべての被験者に対して前投与薬の投与後に本剤が投与された。二重盲検期間における注入に伴う反応²⁸⁾の発現状況は表 38 のとおりであり、注入に伴う反応の有害事象の発現割合はプラセボ群及び本剤群で同程度であり、重篤な事象は認められず、認められた事象はいずれもグレード 1 又は 2 の事象であった。

27) 以下の重症度グレードで評価された。

グレード 1: 軽度、グレード 2: 中等度、グレード 3: 重症、グレード 4: 生命を脅かす、グレード 5: 致命的

28) MedDRA PT 「注入に伴う反応」、「過敏症」、「アナフィラキシー反応」で治験責任医師が注目すべき有害事象と判定した事象

表 38 注入に伴う反応の発現状況 (1155 試験、二重盲検期間)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	56	174
すべての有害事象	6 (10.7)	16 (9.2)
重篤な有害事象	0	0
有害事象		
注入に伴う反応	6 (10.7)	16 (9.2)

発現例数 (発現割合 (%))

- 治験薬との因果関係が否定されていない重篤な事象として、1155 試験の非盲検期間中に本剤継続群の 1 例 (外国人) で本剤投与中に注入に伴う反応として片頭痛が認められ、発現の 2 日後に入院したものの、発現の 4 日後には回復した。
- 以上より、本剤投与により注入に伴う反応が認められているものの、本剤の臨床試験結果より、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を前投与することで、注入に伴う反応の発現頻度が抑えられ、発現した場合でも重症度が軽減されると考えられたことから、添付文書において注入に伴う反応があらわれることがある旨の注意喚起に加え、注入に伴う反応のリスク低減等のために 1155 試験の治験実施計画書の規定と同様の前投与を実施するよう注意喚起を行う。

機構は、添付文書において注入に伴う反応があらわれることがある旨の注意喚起に加え、前投与を実施するよう注意喚起を行うとの申請者の説明について了承するが、注入に伴う反応の発現は他の生物学的製剤と同様に本剤投与時にも想定されること、及び本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、注入に伴う反応について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 感染症関連の有害事象について

機構は、本剤による B 細胞減少作用に起因して感染症の発現が懸念されること (3.R.1 参照) 及び本剤と同様に B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤 (リツキシマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ) において感染症が注意喚起されていることから、感染症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) の二重盲検期間における感染症関連の有害事象²⁹⁾ の発現状況は表 39 のとおりであり、有害事象の発現割合はプラセボ群及び本剤群において同程度であった。また、重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (異型肺炎及び尿路感染各 1 例)、プラセボ群 2 例 (ウイルス性髄膜炎・敗血症性ショック及び肺炎各 1 例) に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群で発現した異型肺炎 1 例のみであった。

29) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫」に含まれる事象

表 39 感染症関連の有害事象の発現状況 (1155 試験、二重盲検期間)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	56	174
すべての有害事象	23 (41.1)	66 (37.9)
重篤な有害事象	2 (3.6)	2 (1.1)
主な有害事象		
尿路感染	5 (8.9)	20 (11.5)
上咽頭炎	6 (10.7)	13 (7.5)
上気道感染	3 (5.4)	5 (2.9)
膀胱炎	0	5 (2.9)
インフルエンザ	2 (3.6)	4 (2.3)
気管支炎	2 (3.6)	3 (1.7)
麦粒腫	0	3 (1.7)
ウイルス性気道感染	0	3 (1.7)
鼻炎	0	3 (1.7)
副鼻腔炎	0	3 (1.7)
結膜炎	1 (1.8)	2 (1.1)
ウイルス感染	1 (1.8)	2 (1.1)
咽頭炎	0	2 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

- 死亡に至った重篤な有害事象として、1155 試験の非盲検期間に本剤継続群の 1 例 (外国人) に肺炎が認められ、当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該症例は、「進行性多巣性白質脳症の可能性」が認められた症例である (詳述は 7.R.2.6 参照)。
- 以上を踏まえ、1155 試験の二重盲検期間における感染症関連の有害事象の発現割合はプラセボ群及び本剤群において同程度であったものの、B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤と同様に本剤により感染症の発現が想定される。したがって、添付文書において感染症があらわれることがある旨の注意喚起に加え、本剤の治療期間中及び治療終了後は感染症の症状に注意する旨、特定の背景を有する患者に関する注意において、感染症の患者又は感染症が疑われる患者に対する注意喚起を行う。

機構は、感染症に関する注意喚起を行う旨の申請者の説明について了承するが、感染症関連の有害事象の発現は本剤の作用機序から想定されること、1155 試験の除外基準において感染症の発現リスクの高い患者は予め除外されていたこと及び本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、感染症関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.4 白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象について

機構は、本剤と同様に B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤において白血球減少・好中球減少・リンパ球減少が注意喚起されていることから、本剤投与による白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) の二重盲検期間において、白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象³⁰⁾の発現状況は表 40 のとおりであった。本剤群のみに有害事象の発現が認められたものの、重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現時期に特定の傾向は認められなかった。

30) MedDRA HLT 「好中球減少症」、「白血球減少症」に含まれる事象及び PT 「好中球数減少」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、「顆粒球数減少」、「好中球数異常」、「杆状核好中球数減少」、「白血球数異常」に該当する事象

表 40 白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象の発現状況（1155 試験、二重盲検期間）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	56	174
すべての有害事象	0	8 (4.6)
重篤な有害事象	0	0
主な有害事象		
白血球減少症	0	1 (0.6)
好中球減少症	0	4 (2.3)
リンパ球減少症	0	3 (1.7)
リンパ球数減少	0	2 (1.1)

発現例数（発現割合（%））

- 治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象として、1155 試験の非盲検期間において、本剤継続群の 1 例（外国人）に好中球減少症が認められた³¹⁾。当該事象は治験開始後 567 日目に NCI-CTCAE³²⁾分類でグレード 3 に該当する好中球減少が認められ、無症候性であったものの治験の中止基準³³⁾に該当していたことから 567 日目に本剤投与が中止された。当該事象の発現中に感染症関連の事象の発現は認められず、675 日目には無治療で回復した。
- 以上を踏まえ、リンパ球減少は本剤の B 細胞数を減少させる作用機序と一致していること、好中球減少は他の B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤でも認められており、同様の作用機序で発現している可能性が考えられることを踏まえると、本剤投与による白血球減少・好中球減少・リンパ球減少によって感染症の発現が想定される。したがって、添付文書において白血球、好中球、及びリンパ球減少により感染症が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する。

機構は、白血球、好中球、及びリンパ球減少により感染症が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起すると申請者の説明について了承するが、白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象の発現は抗 CD20 抗体製剤と同様に想定されること、本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 免疫グロブリン濃度の低下について

機構は、本剤による B 細胞減少作用に起因して免疫グロブリン濃度の低下が懸念されること（3.R.1 参照）から、本剤投与により免疫グロブリン濃度が低下することを注意喚起する必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、免疫グロブリン濃度の低下の発現状況について、以下のように説明した。

- 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）の二重盲検期間において、総免疫グロブリン濃度のベースラインからの変化率の中央値〔範囲〕は、プラセボ群（32 例）で 9.5 [−62.9, 60.7] %、本剤群（131 例）で −10.3 [−69.6, 62.1] % であり、免疫グロブリン G 濃度のベースラインからの変化率の中央値〔範囲〕は、プラセボ群で 9.2 [−71.8, 69.7] %、本剤群で −6.7 [−67.5, 78.5] % であっ

31) 2018 年 10 月のデータカットオフ後に認められた事象

32) 各血球減少のグレード値は以下の基準に従って判定された。

- 白血球数（グレード 1: 3,000/mm³ 以上 基準値下限未満、グレード 2: 2,000/mm³ 以上 3,000/mm³ 未満、グレード 3: 1,000/mm³ 以上 2,000/mm³ 未満、グレード 4: 1,000/mm³ 未満）
- 好中球数（グレード 1: 1,500/mm³ 以上 基準値下限未満、グレード 2: 1,000/mm³ 以上 1,500/mm³ 未満、グレード 3: 500/mm³ 以上 1,000/mm³ 未満、グレード 4: 500/mm³ 未満）
- リンパ球数（グレード 1: 800/mm³ 以上 基準値下限未満、グレード 2: 500/mm³ 以上 800/mm³ 未満、グレード 3: 200/mm³ 以上 500/mm³ 未満、グレード 4: 200/mm³ 未満）

33) 5 日以内にグレード 2 以下に改善しないグレード 3 以上の好中球減少症が発現した場合

た。また、非盲検期間において、二重盲検期間開始時から本剤を投与した被験者における総免疫グロブリン濃度のベースラインからの変化率の中央値〔範囲〕は、非盲検期間0週目（92例）、52週目（91例）、104週目（42例）及び143週目（10例）でそれぞれ-12.4〔-72.9, 62.1〕、-19.5〔-74.8, 14.4〕、-28.6〔-83.9, 13.7〕及び-40.1〔-54.0, -21.9〕%、免疫グロブリンG濃度のベースラインからの変化率の中央値〔範囲〕は、非盲検期間0週目、52週目、104週目及び143週目でそれぞれ-8.9〔-74.8, 78.5〕、-16.7〔-73.2, 32.5〕、-25.3〔-83.6, 18.7〕及び-36.1〔-51.4, -13.0〕%であり、経時的に低下する傾向を示した。

- 1155試験の非盲検期間のプラセボ/本剤群において、非重篤な有害事象として血中免疫グロブリンG減少1例（外国人）が認められており、治験薬との因果関係は否定されていない。
- 以上を踏まえ、本剤による免疫グロブリン濃度の低下により感染症の発現が想定されることから、添付文書において免疫グロブリン濃度の低下により感染症が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する。

機構は、添付文書において免疫グロブリン濃度の低下により感染症が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起すると申請者の説明について了承するが、免疫グロブリン濃度の低下は本剤の作用機序から想定されること、本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.6 進行性多巣性白質脳症について

機構は、本剤と同様にB細胞減少作用を有する抗CD20抗体製剤において進行性多巣性白質脳症(PML)が注意喚起されていることから、本剤投与によるPMLの発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第II/III相試験（CTD 5.3.5.1: 1155試験）の非盲検期間において、本剤継続群の1例で「進行性多巣性白質脳症の可能性」（MedDRA PT「進行性多巣性白質脳症」）が報告された。
- 当該被験者は61歳女性（外国人）で、治験開始後222日目（本剤最終投与3日後）にNMO発作が疑われる事象を発現し、228及び237日目に実施した頭部CTで左右の前頭部/頭頂部に浮腫を伴わない左優位の白質の低吸収所見が認められた。PMLが疑われ、JCウイルス検出を目的としてCSF検体を用いたPCR分析が2施設で行われたが異なる結果が得られ、確定診断には至らなかった。242日目に施行した頭部MRIでは、ガドリニウム造影前後のT2/FLAIR画像で左前頭部から頭頂部白質にかけて多数の病変が認められた。245日目に人工呼吸器関連肺炎疑い（MedDRA PT「肺炎」）が発現し、死亡に至った。死亡後の256日目にCSF検体を用いた超高感度PCR分析の結果が得られたが、JCウイルスは検出されなかった。炎症性脳病変の鑑別診断としては、PML、急性散在性脳脊髄炎、非定型NMOSD発作等が報告された。確定診断には至らなかったものの「進行性多巣性白質脳症の可能性」は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は不明と報告された。
- 以上より、1155試験において「進行性多巣性白質脳症の可能性」の被験者が認められたこと、本剤と同様にB細胞減少作用を有する抗CD20抗体製剤では因果関係が否定できないPMLが報告されていることから、本剤投与に伴うPMLの発現の可能性は否定できないと考える。加えて、PMLを発症した際には致死的又は機能障害を残すことが多く、重篤な副作用に繋がるおそれがあることか

ら、B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤と同様に、添付文書において PML に関する注意喚起を行う。

機構は、本剤投与に伴う PML の発現の可能性は否定できないと考えること、PML を発症した際には致命的又は機能障害を残すことが多く、重篤な副作用に繋がるおそれがあることから、添付文書において PML に関する注意喚起を行う旨の申請者の説明について了承する。PML の発現は抗 CD20 抗体製剤と同様に想定されること、本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.7 B 型肝炎ウイルスの再活性化について

機構は、本剤と同様に B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤において B 型肝炎ウイルスの再活性化が注意喚起されていることから、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤と同様に B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤において B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていたため、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1:1155 試験）では、スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス感染患者³⁴⁾を除外した。そのため、B 型肝炎ウイルス感染患者において本剤が B 型肝炎ウイルスの再活性化を引き起こす可能性があるかについては不明であり、B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤と同様に、本剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化は否定できない。なお、米国添付文書では、活動性 B 型肝炎患者への本剤の投与は禁忌とされている。本剤の本邦における添付文書については、警告欄において本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤の投与により B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている旨を注意喚起する。また、B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤と同様に、本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し本剤投与前に適切な処置を行う旨、特定の背景を有する患者に関する注意において、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

- NMOSD 患者においては副腎皮質ステロイド剤等の治療によって免疫抑制状態となる場合があることが想定され、B 型肝炎ウイルスの再活性化が生じた際に重篤な肝炎が生じる可能性があるため、B 細胞減少作用を有する抗 CD20 抗体製剤と同様に、投与前のスクリーニングにより B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し本剤投与前に適切な処置を行う旨の注意喚起を添付文書において行うとの申請者の説明を了承した。
- なお、B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現は抗 CD20 抗体製剤と同様に想定されること、及び本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、B 型肝炎ウイルスの再活性化関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.8 悪性腫瘍関連の有害事象について

34) 「B 型肝炎表面抗原陽性」又は「B 型肝炎コア抗体陽性及び B 型肝炎表面抗体陰性」の患者

機構は、本剤による B 細胞減少作用が悪性腫瘍のリスクと関連する可能性が否定できないと考えること（5.R.1 参照）から、悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験、CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験）及び国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）において、良性、悪性及び詳細不明の新生物に関連する有害事象³⁵⁾が CP200 試験で 2 例、1102 試験で 1 例、1155 試験で 6 例³⁶⁾に認められた。そのうち、悪性腫瘍関連の有害事象は CP200 試験の本剤群で 1 例（前立腺癌）、1102 試験の本剤群で 1 例（肺新生物）、1155 試験の二重盲検期間にプラセボ群で 1 例（乳癌）、1155 試験の非盲検期間に本剤継続群で 1 例（結腸癌第 3 期）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 本剤と同様に B 細胞減少作用を有する薬剤において、ベリムマブを 7 年間投与された約 180 例の全身性エリテマトーデス患者での悪性腫瘍の発現率は、全身性エリテマトーデス患者で報告されている自然発生率と同等であったと報告されている（J Rheumatol 2014; 41: 300-9）。また、海外で実施された関節リウマチ患者を対象としたリツキシマブの長期臨床試験や製造販売後調査での悪性腫瘍の発現率は、関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍の自然発生率を超えていなかったことが報告されている（Rheumatol Ther 2020; 7: 121-31、Joint Bone Spine 2011; 78: 484-7）。
- B 細胞が悪性腫瘍に与える影響は、非臨床試験及び臨床サンプルの解析により促進及び抑制のいずれも報告されており（J Immunol Res 2014; 2014: 1-7、Cell Mol Immunol 2017; 14: 662-74）、B 細胞からの抗体産生、細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞、サイトカインを介して調整されることが想定されるものの、促進又は抑制の方向性が特定のがん種や腫瘍環境によって決定されるかは明らかになっていない。
- 以上より、本剤投与に伴う B 細胞減少作用により悪性腫瘍の発現が増加することを完全に否定できないものの、本剤の臨床試験結果より本剤が悪性腫瘍の発現頻度を高める可能性は示唆されていないと考えることから、添付文書における悪性腫瘍の発現に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- 5.R.1 における検討及び臨床試験成績を踏まえると、現時点で本剤による悪性腫瘍の発現リスクは示唆されていないと考えられることから、添付文書における悪性腫瘍の発現に関する注意喚起は不要との申請者の説明を了承する。
- しかしながら、本剤投与に伴う B 細胞減少作用により悪性腫瘍の発現が増加する可能性を完全に否定することはできないこと、及び本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、悪性腫瘍関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、その疾患概念は経時的に変化してきた。2004 年に抗 AQP4 抗体が発見（Lancet 2004; 364: 2106-12）されてから病態の解明が進み、2006 年に NMO 診断基準が提唱され（Neurology 2006; 66: 1485-9）、2015 年

35) MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」

36) 2018 年 10 月のデータカットオフ後に報告された非盲検期間の症例を含む

に NMOSD 国際診断基準によって NMOSD が統一用語として定義された (Neurology 2015; 85: 177-89)。現在、本邦においては 2015 年の NMOSD 国際診断基準が広く用いられている (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)。

- NMOSD の他に脱髄を伴う自己免疫性慢性炎症性疾患として、抗 MOG 抗体関連疾患や多発性硬化症が存在する。各疾患で臨床症状には違いがあるものの、NMOSD では主に抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体関連疾患では抗 MOG 抗体、多発性硬化症では抗 MOG 抗体及びミエリン塩基性タンパク等の自己抗体が病態形成に寄与する (Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e649, Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 21512-8) と考えられており、いずれの疾患も自己抗体や B 細胞が発症及び再発の機序に重要な役割を果たすとされている (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017、J Investig Med 2020; 68: 321-30)。なお、抗 MOG 抗体関連疾患の一部は NMOSD 様の症状を呈し、2015 年の NMOSD 国際診断基準を満たす抗 AQP4 抗体陰性の患者のうち約 15~40%は抗 MOG 抗体陽性であることが報告されている (Neuropathol Appl Neurobiol 2020; 46: 199-218)。
- NMOSD の多くは再発性であり、再発を繰り返すことで障害が蓄積され、重度の再発時には 1 回の再発で失明や車椅子生活に至ることもある。未治療での平均年間再発率は 1~1.5 回であるとされており、再発を繰り返すことのないよう治療を継続することが NMOSD の治療において重要である (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)。
- 本邦では、「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」を効能・効果として、2019 年 11 月にエクリズマブが、2020 年 6 月にサトラリズマブが承認された。エクリズマブはヒト補体 C5 に対する抗体製剤であり、補体 C5 の開裂を阻害する。サトラリズマブは IL-6 受容体に対する抗体製剤であり、IL-6 シグナル伝達を阻害することで、B 細胞による抗体産生を抑制する。一方、本剤は、CD19 に対する抗体製剤であり、CD19 陽性 B 細胞数を減少させることで、抗体産生を抑制する (3.R.1 参照)。
- 本剤とエクリズマブ及びサトラリズマブとの臨床的位置付けの差異について、3 剤を直接比較した臨床試験は行われていないことから検討には限界があるものの、いずれの製剤でも NMOSD の再発発作抑制が認められており、以下の点を踏まえ、安全性、利便性及び患者背景や患者の状態等に応じて選択されると考える。
 - ▶ 安全性について、エクリズマブでは補体複合体産生阻害に起因する髄膜炎菌感染症が、サトラリズマブでは IL-6 阻害作用に起因する感染症に対する初期防御機構や急性期反応の抑制による感染症の重篤化リスクが、本剤では B 細胞数減少及び B 細胞数減少に起因する免疫グロブリン減少や感染症が懸念すべき事象として挙げられる。そのため、エクリズマブによる副作用が懸念される患者として、特に髄膜炎菌感染症の危険因子を持つ又はリスク管理が難しい患者では、本剤が治療選択肢として考えられる。
 - ▶ 用法・用量について、エクリズマブは 2 週に 1 回静脈内投与する製剤であり、サトラリズマブは 4 週に 1 回 (投与開始 4 週までは 2 週に 1 回) 皮下投与する製剤である。本剤は 6 カ月に 1 回 (初回投与及び初回投与 2 週後の 2 回投与後) 静脈内投与する製剤であり、投与間隔が長いことから、NMOSD により身体状態が不良である患者や、状態が安定していても頻回の来院が負担となる患者等に対しては、本剤が治療選択肢として考えられる。
- 今般、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) の二重盲検期間において、NMOSD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、既承認薬と異なる作用機序、安全性プロファイル及び用法・用量を特徴とする本剤は、NMOSD 患者の再発予防に対する治療選択肢の一つとな

ると考える。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は、NMOSD 患者の再発予防に対する治療選択肢の一つとなると考え、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果の適切性について

機構は、本剤の効能・効果として「身体的障害の進行抑制」を記載することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）の二重盲検期間において、副次評価項目である EDSS のベースラインからの悪化は表 41 に示すとおりであり、本剤が臨床的に重要な身体的障害の悪化を抑制していると考えられたことから、本剤の申請時の効能・効果において「身体的障害の進行抑制」を記載した。

表 41 EDSS のベースラインからの悪化（1155 試験、二重盲検期間）

	全体集団		抗AQP4抗体陽性		抗AQP4抗体陰性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	56	174	52	161	4	13
最終来院時 ^{a)} のEDSS悪化 ^{b)} 例数 (%)	19 (33.9)	27 (15.5)	18 (34.6)	25 (15.5)	1 (25.0)	2 (15.4)
オッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	0.370 [0.185, 0.739]		0.371 [0.181, 0.763]		0.911 [0.053, 15.708]	

a) 欠損データがある被験者は「悪化」として補完し、分母はベースライン値を有する各群の被験者の総数とした。

b) 被験者が以下の基準のいずれか1つに該当した場合、EDSSスコアの悪化とした。

- ・ベースラインスコアが0の被験者については、EDSSスコアの2点以上の悪化
- ・ベースラインスコアが1～5の被験者については、EDSSスコアの1点以上の悪化
- ・ベースラインスコアが5.5以上の被験者については、EDSSスコアの0.5点以上の悪化

c) ロジスティック回帰モデルにより推定。

- しかしながら、本剤の身体的障害の進行抑制効果は、再発予防効果と独立しているとまでは言えないこと、及び NMOSD は非再発時の障害進行は明らかではなく、進行型の存在はコンセンサスに至っていないこと（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）を踏まえ、効能・効果から「身体的障害の進行抑制」を削除し、本剤の効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」に変更することとした。

次に機構は、1155 試験では、2006 年の NMO 診断基準をもとに患者が組み入れられていたことから、効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1155 試験では、NMOSD 急性発作の既往がある抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の患者が対象とされた。抗 AQP4 抗体陽性の患者は、実質的に 2015 年の NMOSD 国際診断基準に基づき診断される患者と同一である一方、抗 AQP4 抗体陰性の患者は 2006 年の NMO 診断基準のみを満たす患者であり、本邦において現在広く用いられている 2015 年の NMOSD 国際診断基準に基づき診断される患者の一部は 1155 試験に含まれていない。
- 2015 年の NMOSD 国際診断基準を満たす患者集団のうち、1155 試験に含まれなかった一部の患者集団として、抗 AQP4 抗体陰性で主要臨床症候が視神経炎又は急性脊髄炎のいずれかである患者集

団、若しくは抗 AQP4 抗体陰性で主要臨床症候が最後野症候群及び脳に関する症候³⁷⁾のみである患者集団が該当する。1155 試験において視神経炎かつ急性脊髄炎が認められた患者集団で有効性及び安全性が確認されていること、本剤を投与された被験者で活動性 MRI 病変の累積回数が減少する傾向が認められていることを踏まえると、いずれの患者集団についても有効性及び安全性が期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

- 1155 試験において、本剤群はプラセボ群と比較して独立判定委員会で判定された NMOSD 発作の発現が少なく、本剤の NMOSD 発作の再発抑制効果は示されている (7.2.1 参照)。
- 1155 試験の主要評価項目は独立判定委員会で判定された NMOSD 発作までの期間であり、再発予防効果とは独立して進行抑制を検討できるデザインではないこと、NMOSD は非再発時の障害進行は明らかではなく、進行型の存在はコンセンサスに至っていないことを踏まえると、効能・効果から「身体的障害の進行抑制」を削除するとの申請者の説明に問題はない。
- 本剤の投与対象を 2015 年の NMOSD 国際診断基準に合致する NMOSD 患者とすることが適切であるとの申請者の説明は妥当である。
- 以上を踏まえ、本剤の効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」とするとの申請者の説明について問題はない。

7.R.4.2 抗 AQP4 抗体陰性の患者への投与について

機構は、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性が臨床試験で明確になっていないことを踏まえ (7.R.1.2 参照)、抗 AQP4 抗体陰性の患者を本剤の効能・効果に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD においても本剤が治療選択肢の一つになり得ると考えることを説明した。

- NMOSD 患者のうち約 80~90%が抗 AQP4 抗体陽性であるが、それ以外の抗 AQP4 抗体陰性の患者には抗 MOG 抗体等の自己抗体や未同定の自己抗体を有する者が含まれる (3.R.1 参照)。
- 抗 AQP4 抗体陽性の患者は、抗 AQP4 抗体陰性の患者に比べて再発が多く、より重症であるとされているものの (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)、抗 AQP4 抗体陰性の患者の中には、抗 AQP4 抗体陽性の患者と同程度の再発率を示す患者が一定の割合で存在すると考えられ、抗 AQP4 抗体陰性の患者においても NMOSD の再発が重い障害をもたらすと考えられる。
- 1155 試験において、抗 AQP4 抗体陽性集団と同様、抗 AQP4 抗体陰性集団においても NMOSD 発作抑制が認められ (7.R.1.2 参照)、抗 AQP4 抗体陽性集団と陰性集団との間で安全性プロファイルにも差異が認められていない (7.R.2.1 参照)。
- 以上より、添付文書において、抗 AQP4 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている旨を注意喚起した上で、本剤の投与対象として抗 AQP4 抗体陽性の患者に加えて抗 AQP4 抗体陰性の患者も含めることが適切であると考えられる。

37) 「急性脳幹症候群」、「NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群」、「NMOSD に典型的な MRI 病変を伴う症候性大脳症候群」の少なくとも 1 つが該当する場合

機構は、以下のように考える。

- 抗AQP4抗体陰性の患者への投与について、NMOSDの再発時の重篤性を考慮すると、抗AQP4抗体陰性の患者に本剤を用いることの医療上の必要性があるとする申請者の説明を否定するものではないが、以下の理由から、抗AQP4抗体陰性の患者に対して本剤を投与した際にリスクを上回るベネフィットが得られるか不明である。したがって、本剤の投与対象は抗AQP4抗体陽性のNMOSDとすることが適切である。なお、本剤が承認されている米国においても投与対象は抗AQP4抗体陽性の患者とされている。
 - 1155試験の主要評価項目である独立判定委員会で判定されたNMOSD発作の部分集団解析結果において、抗AQP4抗体陰性集団の被験者が少数であり、本剤群ではNMOSD発作が認められたものの、プラセボ群ではNMOSD発作が発現していないため、抗AQP4抗体陰性の患者に対する本剤の有効性が期待できると判断することは困難であること（7.R.1.2参照）。
 - 本剤が作用するB細胞はNMOSDの発症において様々な機序を介して関与する可能性が示唆されているものの、詳細は明らかになっておらず、抗AQP4抗体陰性のNMOSD患者に対する本剤の作用機序が不明であること。
- 抗AQP4抗体陰性の患者を投与対象に含めることの可否については、専門協議における検討を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の適切性について

機構は、申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第I相単回投与試験（CTD 5.3.4.2-1: CP200 試験）における検討から、初回及び初回投与2週間後に本剤300mgを投与することで、6カ月間B細胞減少作用が持続すると考えたことから、国際共同第II/III相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）では、初回及び初回投与2週間後に本剤300mgを投与し、その後は6カ月に1回の間隔で投与する用法・用量を設定した（6.R.3 参照）。
- 1155試験の二重盲検期間に本剤群であった被験者では、本剤のB細胞減少効果が十分には期待できない本剤の初回投与後2週間は、NMOSD発作を予防するために経口ステロイドを併用することとしたことから、本剤3回目投与（非盲検期間における初回投与）のタイミングは、初回投与から6カ月間（183日）に2週間を加えた197日後（190～218日後までを許容）と設定した。1155試験の二重盲検期間に本剤を2回投与した被験者（165例）における本剤の初回投与から3回目投与の投与間隔（平均値±標準偏差）は178.8±51.5日であった。一方、二重盲検期間にプラセボ群であった被験者では本剤3回目投与（非盲検期間における3回目投与）のタイミングは申請用法・用量と同様に初回投与から6カ月後と設定した。
- 1155試験の二重盲検期間に本剤群の被験者において、本剤の初回投与から197日後に発作が認められなかった被験者の割合は87.0%、1155試験の二重盲検期間にプラセボ群の被験者において、非盲検期間移行後の本剤の初回投与から197日後に発作が認められなかった被験者の割合は86.3%であり、本剤3回目投与のタイミングの差異にかかわらず、同程度の有効性が示されていることから、本剤3回目投与のタイミングを初回投与から6カ月後とすることは適切であると考えられる。
- 本剤3回目投与以降の投与間隔について、1155試験の非盲検期間では本剤を6カ月間隔で投与すると設定された。1155試験の二重盲検期間に本剤群の被験者において、本剤3回目投与（非盲検期間

における初回投与) から 197 日後及び 337 日後に発作が認められなかった被験者の割合はそれぞれ 96.9%及び 93.1%であり、本剤を 6 カ月間隔で投与する非盲検期間においても本剤の有効性が持続する傾向が認められていることから、本剤 3 回目投与以降 6 カ月間隔で投与することは適切であると考ええる。

- 以上より、本剤の用法・用量を、本剤 300 mg を 2 週間隔で 2 回投与した後、初回投与から 6 カ月後に投与し、以降 6 カ月間隔で投与すると設定することは妥当であると考ええる。

機構は、申請者の説明について了承し、本剤の用法・用量を、本剤 300 mg を 2 週間隔で 2 回投与した後、初回投与から 6 カ月後に投与し、以降 6 カ月間隔で投与すると設定することに問題はないと考えるが、用法・用量の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 本剤の投与中止について

機構は、どのような場合に本剤の投与中止を考慮する必要があると考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSDに対する本剤の治療目的は再発予防であり、NMOSD発作の重症度と頻度に依存して障害が蓄積されていくことから、再発抑制のために本剤の長期的かつ継続的な投与が必要であると考ええる。1155試験の結果、本剤の長期投与によるNMOSD発作リスクの低下及びNMOSD発作抑制の持続が確認され、安全性上の懸念が認められていないことから、本剤投与により再発頻度の抑制が認められる場合には、本剤の投与を中止する必要はないと考える。
- 一方、本剤投与前と比較して再発頻度の抑制等の有効性が確認できない、又は許容できない安全性上のリスクが生じた場合等は、本剤を投与継続するリスク及びベネフィットを考慮した上で本剤の投与中止又は他の再発予防治療薬への切替え等を検討する必要があると考える。
- 以上を踏まえ、添付文書では、本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められていない場合には投与の中止を検討するよう注意喚起する。

次に、機構は、本剤の投与中止後のB細胞減少作用の持続期間について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験) において本剤投与終了後 6 カ月後以降においても B 細胞数の減少が認められている (6.2.2 参照)。B 細胞数の減少の持続期間について、本剤 30、100 若しくは 600 mg を 1 及び 15 日目に反復静脈内投与を行った群において、ベースラインから 90%以上の B 細胞数の減少が認められた最後の時点までの初回投与からの期間 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 156±62.8、206±39.2 及び 296±45.3 日であった。また、B 細胞数が基準値下限 (80 cells/μL) に回復するまでの初回投与からの期間 (平均値±標準偏差) は、本剤 30、100 若しくは 600 mg を 1 及び 15 日目に反復静脈内投与を行った群において、それぞれ 378±165、430±118 及び 528±125 日であった。
- 以上より、本剤投与中止後も患者の状態を十分に観察すること、及び長期間 B 細胞減少作用が持続することによる感染症の発現等に注意することが必要と考えられるため、添付文書において投与中止後も定期的に血液検査を行うなど、感染症の症状に注意し、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- NMOSDに対する本剤の治療目的は再発予防であり、本剤投与により再発頻度の抑制が認められる場合、本剤の投与を中止する必要はないとの申請者の説明は妥当である。
- 本剤投与中の患者において再発が認められた場合には、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で、本剤の投与中止を判断するとの申請者の説明に問題はなく、添付文書において注意喚起することは適切である。
- 本剤の投与中止後もB細胞数の減少が長期間持続すると考えられることから、投与中止後においても感染症等の発現に注意して観察を行う必要があるとの申請者の説明に問題はなく、添付文書において注意喚起することは適切であると考え、注意喚起の適切性については、専門協議における検討を踏まえて、最終的に判断したい。なお、投与中止後の有害事象の発現状況等については、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、臨床試験に組み入れられた被験者数は極めて限られており、本剤の安全性プロファイルは十分に検討されていないことから、注入に伴う反応、感染症（白血球減少・好中球減少・リンパ球減少、免疫グロブリン濃度の低下を含む）、PML、B型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

なお申請者は、使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に、観察期間を最大6年間、予定症例数200例とする特定使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のNMOSDの再発予防に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はNMOSD患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、抗AQP4抗体陰性の患者に対する有効性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月3日

申請品目

〔販売名〕	ユプリズナ点滴静注 100 mg
〔一般名〕	イネビリズマブ (遺伝子組換え)
〔申請者〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和2年6月26日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び効能・効果について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 1155 試験) の主要評価項目である独立判定委員会で判定された NMOSD 発作について、抗 AQP4 抗体陽性集団の本剤群では、プラセボ群と比較して NMOSD 発作の発現が少なく、有効中止時点のハザード比 [95%信頼区間] は 0.227 [0.121, 0.423] であったことから、抗 AQP4 抗体陽性の患者に対する本剤の有効性は示されていると機構は考えた (審査報告 (1) 7.R.1.2 参照)。一方、1155 試験における抗 AQP4 抗体陰性集団の被験者は少数であり、抗 AQP4 抗体陰性集団の本剤群では NMOSD 発作が認められたものの、プラセボ群では NMOSD 発作が認められていないことから、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性を評価することは困難であり、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性は明確になっていないと機構は考えた (審査報告 (1) 7.R.1.2 参照)。また、本剤が作用する B 細胞は NMOSD の発症において様々な機序を介して関与する可能性が示唆されているものの、詳細は明らかになっておらず、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の作用機序が不明であることも踏まえると、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対して本剤を投与した際にリスクを上回るベネフィットが得られるか不明であるため、本剤の投与対象は抗 AQP4 抗体陽性の患者とすることが適切であると機構は考えた (審査報告 (1) 7.R.4.2 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 2015 年の NMOSD 国際診断基準では、抗 AQP4 抗体陰性の患者の中に抗 MOG 抗体陽性の患者や他の未同定の抗体が関与する患者が含まれる。抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD の病態は、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD の病態とは異なり、異質のものと考えられる。抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は、現時点で不明であるため、投与対象は抗 AQP4 抗体陽性の患者とすることが適切である。

- 抗 AQP4 抗体陰性の患者について、臨床試験において組み入れられた抗 AQP4 抗体陰性の被験者数は試験計画時に想定されていた規模よりも少なかったことから³⁸⁾、これらの要因等により有効性が示唆されるデータが得られなかった可能性も考えられる。NMOSD には抗 AQP4 抗体陰性の患者が一定割合存在するため、今後医療現場のニーズに応じて臨床試験等を実施し、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する有効性のエビデンスの構築を検討することが望ましい。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に、以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また機構は、今後医療現場のニーズに応じて臨床試験等を実施し、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する有効性のエビデンスの構築を検討するよう申請者に指示した。

<効能・効果に関連する注意>

抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量を、本剤 300 mg を 2 週間隔で 2 回投与した後、初回投与から 6 カ月後に投与し、以降 6 カ月間隔で投与すると設定することに問題はないと機構は考えた (審査報告 (1) 7.R.5.1 参照)。また、外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-2: 1102 試験) において本剤投与終了後 6 カ月後以降においても B 細胞数の減少が認められており (審査報告 (1) 6.2.2 参照)、本剤の投与中止後も B 細胞数の減少が長期間持続すると考えられることから、投与中止後においても感染症等の発現に注意して観察を行う必要があると機構は考えた (審査報告 (1) 6.R.3 及び 7.R.5.2 参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、添付文書の重要な基本的注意の項に以下の内容を記載した上で、添付文書において 1102 試験における本剤投与終了後以降の B 細胞数の推移を情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、イネピリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300 mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 カ月後に、以降 6 カ月に 1 回の間隔で点滴静注する。

<重要な基本的注意>

本剤投与により B 細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたり B 細胞数の減少が持続する。そのため、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表

38) 1155 試験において、試験計画時は抗 AQP4 抗体陰性の被験者数は全集団の 20% 程度の組み入れを想定していたものの、実際に組み入れられた被験者は 7.8% (18/231 例) であった。

42 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> Infusion reaction 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> B型肝炎ウイルスの再活性化 進行性多巣白質脳症（PML） 免疫応答の低下 悪性腫瘍 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料の作成と提供 患者向け資料の作成と提供

a) 1155 試験の延長試験を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、NMOSD 患者を対象として、表 44 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 44 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての NMOSD 患者
観察期間	投与開始後 2 年以上（最大 6 年間）
予定症例数	200 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、体重、本剤投与開始前の初発・再発状況、既往歴、合併症、抗 AQP4 抗体等） 前治療薬、併用薬の投与状況 本剤の投与状況（投与日、投与量、中止理由等） 本剤投与開始後の再発状況（再発の有無、観察期間中に認められた再発日、ステロイドパルス療法又は血漿浄化療法の有無等） 臨床検査値（白血球数、好中球数、リンパ球数、末梢 B 細胞数、免疫グロブリン（IgM、IgG）等） 有害事象

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要であると考える。

1.4 臨床試験の最新の状況について

機構は、国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1: 1155 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、データカットオフ日（2018 年 10 月 26 日）以降、20 年 月 日までに収集された有害事象について、死亡に至った有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 45 のとおりであったことを説明し、これまでに得られた臨床試験における重篤な有害事象の発現状況（審査報告（1）7.2.1 参照）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 45 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

内訳
尿路感染 2 例、好中球減少症*、急性胆嚢炎、菌血症、細気管支炎*・腰仙部神経根障害、蜂巣炎*、椎間板炎、副鼻腔炎*、結腸癌第 3 期、痙攣発作、穿孔性虫垂炎、尿路感染・急性腎障害、体重減少、各種物質毒性、細菌性肺炎*・肺炎*、背部痛・無力症、尿路感染*、手首関節骨折、インフルエンザ、尿路感染・急性呼吸不全・肺炎・尿毒症性脳症・A 型肝炎・横紋筋融解症・急性腎障害・ピクウィック症候群・睡眠時無呼吸症候群、肝不全、上腹部痛・視神経脊髄炎スペクトラム障害各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

[用法・用量] 通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 カ月後に、以降 6 カ月に 1 回の間隔で点滴静注する。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G	Albumin/globulins	アルブミン/グロブリン
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン4
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
CD19	Cluster of Differentiation 19	—
CD20	Cluster of Differentiation 20	—
CDC	Complement-dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CE-SDS	Capillary SDS gel Electrophoresis	キャピラリー-SDS ゲル電気泳動
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	—	全身クリアランス
CL/F	Apparent Total Clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum observed Concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC ₅₀	half-maximal Effective Concentration	50%有効濃度
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
EOPCB	End of Production Cells Bank	生産終了時のセルバンク
Fc	Fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma Receptor	Fcγ 受容体
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein	グリア繊維性酸性タンパク質
HCP	Host Cell Protein	宿主細胞由来タンパク質
HLT	High-Level Terms	高位用語
huCD19Tg	Human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成12年2月22日付け 医薬審第329号）
ICH Q5B ガイド ライン	—	「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成10年1月6日付け 医薬審第3号）
ICH Q5D ガイド ライン	—	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成12年7月14日付け 医薬審第873号）
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-6	Interleukin 6	インターロイキン6
ITT	Intent To Treat	治療企図（解析）
K _D	dissociation constant	解離定数
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	スカシ貝ヘモシアニン
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIVCA	Limit of in vitro cell age	イン・ビトロ細胞齢の上限
MCB	Master Cell Bank	マスター・セル・バンク
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白質
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像診断
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血由来単核細胞
PBS	Phosphate-buffered Saline	リン酸緩衝生理食塩水
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred Term	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative Humidity	相対湿度
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum Concentration	最高血清中濃度到達時間
V _{ss}	Steady-state Volume of Distribution	定常状態分布容積
WCB	Working Cell Bank	ワーキング・セル・バンク
CP200 試験	—	MEDI-551MI-CP200 試験 (CTD 5.3.4.2-1)
1102 試験	—	CD-IA-MEDI-551-1102 試験 (CTD 5.3.4.2-2)

1155 試験	—	CD-IA-MEDI-551-1155 試験 (CTD 5.3.5.1)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ユプリズナ点滴静注 100 mg
本薬	—	イネビリズマブ (遺伝子組換え)
アレムツズマブ	—	アレムツズマブ (遺伝子組換え)
エクリズマブ	—	エクリズマブ (遺伝子組換え)
オビヌツズマブ	—	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
オフアツムマブ	—	オフアツムマブ (遺伝子組換え)
サトラリズマブ	—	サトラリズマブ (遺伝子組換え)
ベリムマブ	—	ベリムマブ (遺伝子組換え)
リツキシマブ	—	リツキシマブ (遺伝子組換え)

以上