ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....3
2.2　緒言.....4

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
AQP4-IgG	autoantibodies to aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
huCD19 Tg	human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患

2.2 緒言

視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）は再発を繰り返し，障害度は再発ごとに段階的に悪化する疾患である．再発時の重症度は多発性硬化症と比較して重度であることが多く，単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもあり，適切な治療により再発を防ぐことが重要である．NMOSD の最も重要な特徴は血清抗アクアポリン 4（AQP4）抗体の存在であり，NMOSD 患者の約 80～90%で本抗体が検出される．

NMOSD に対する現在の治療は，発作の予防，発作の急性期管理及び持続性症状の改善を目的としている. NMOSD の再発予防を効能･効果としてエクリズマブが 2019 年 6 月に米国で，2019 年 11 月に本邦で承認された．さらに，NMOSD の再発予防を効能・効果としてサトラリズマブが 2020 年 6 月に本邦で承認された．なお，エクリズマブ及びサトラリズマブの投与は NMOSD の抗アクアポリン 4 抗体（AQP4-IgG）陽性患者に限定されており，AQP4-IgG 陰性患者に対して承認された薬剤はない. エクリズマブ以外の薬剤としては, 承認適応外ではあるが, アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，コルチコステロイド連日投与又はリツキシマブなどの免疫抑制薬による再発予防療法が施される. 欧米ではコルチコステロイドとその他の免疫抑制薬を併用し，本邦ではコルチコステロイドを単独で使用する傾向がある．発作の急性期管理には, 一般的に高用量コルチコステロイド及び血液浄化療法が行われる. 対症療法薬は, 全身及び神経障害性疼痛（抗てんかん薬，抗鎮痙薬，抗うつ薬又は鎮痛薬），腸管機能不全（下剤など），膀胱機能障害（ベタネコールなど），疲労及びうつ病（心理療法又は投薬）などの症状に対処するために用いられる．

Inebilizumab は，田辺三菱製薬株式会社が Viela Bio, Inc.から導入した，親和性を最適化したヒト化脱フコシル化免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し，形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる．NMOSD に対する B 細胞の寄与として，自己抗体の産生，炎症誘発因子の分泌，抗原提示などが提唱されている．NMOSD における B 細胞の役割は更に，ヒト CD20 分子に対する B 細胞減少キメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブを用いた複数の非対照試験の結果によって裏付けられており，これらは総合的に，NMOSD における B 細胞減少の治療的ベネフィットを示している．CD19 は CD20 と比べ，プロ B 細胞から形質芽細胞や一部の形質細胞に至る，より広範な B 細胞系列で発現している．したがって，CD19 陽性 B 細胞を直接減少させる方が，AQP4-IgG 産生形質細胞をより効果的に減少させることになり，NMOSD 発作のリスク軽減により有効と考えられる．そのため,抗 CD19 抗体である Inebilizumab は NMOSD 治療薬として期待されている．

Inebilizumab は，非臨床試験において以下の目的でデザインし実施し，ヒトにおける有効性及び安全性を検討し，臨床開発及び承認を裏付けるのに十分であると考えられた．

- Inebilizumab の結合特性を明らかにする．
- 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）マウスモデルを用いて Inebilizumab の薬理学的活性

を検討する.

- ヒト CD19 トランスジェニック（huCD19 Tg）マウスが，毒性評価試験における薬理学的に適切な動物種であることを確認する.
- huCD19 Tg マウスを用いて Inebilizumab の薬物動態，薬力学，安全性を評価する.
- huCD19 Tg マウスを用いて Inebilizumab の受胎能及び胚･胎児発生への影響を評価する.
- huCD19 Tg マウスを用いて Inebilizumab の出生前及び出生後の発生への影響を評価する.

試験 1155 は，AQP4-IgG 陽性及び陰性の NMOSD 成人患者において，Inebilizumab の静脈内投与の有効性及び安全性を評価する多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，国際共同治験（非盲検延長期間を伴う）であり，有効性面では，Inebilizumab はプラセボと比較して NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させることが検証され，安全性面では Inebilizumab 投与に対する忍容性は良好であった。

上記に示した非臨床及び臨床試験の結果より，Inebilizumab は NMOSD 治療に対して有用な新規薬剤と判断し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした.