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）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....5
2.5　臨床に関する概括評価.....7
2.5.1　製品開発の根拠.....7
2.5.1.1　薬理学的分類の特定.....7
2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面.....7
2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景.....7
2.5.1.3.1　疾患の詳細.....7
2.5.1.3.2　現在の治療法.....8
2.5.1.3.3　提案する適応に対する Inebilizumab の開発根拠.....9
2.5.1.3.4　非臨床開発プログラム.....9
2.5.1.4　臨床開発計画.....11
2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点.....13
2.5.1.5.1　試験 1155：デザインの概要.....13
2.5.1.5.2　医薬品の臨床試験の実施に関する基準及び規制ガイダンスの遵守.....15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....17
2.5.3.1　薬物動態.....17
2.5.3.1.1　吸収，分布，消失.....18
2.5.3.1.2　薬物相互作用.....18
2.5.3.1.3　特別な集団.....18
2.5.3.2　薬力学.....19
2.5.3.3　免疫原性.....21
2.5.3.4　曝露-反応解析.....21
2.5.3.5　推奨用量.....21
2.5.3.6　結論.....22
2.5.4　有効性の概括評価.....22
2.5.4.1　試験 1155 のデザイン.....22
2.5.4.1.1　試験デザインの主要要素の考察.....22
2.5.4.2　試験 1155 の被験者内訳及び被験者集団.....27
2.5.4.2.1　被験者内訳及び被験者集団（アジア人，日本人）.....27
2.5.4.3　人口統計学的特性及びベースライン特性.....28
2.5.4.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性（アジア人，日本人）.....28

2.5.4.4　有効性に関する結果.....29
2.5.4.4.1　主要評価項目.....29
2.5.4.4.2　主要な副次的評価項目.....39
2.5.4.4.3　サブグループ解析.....40
2.5.4.4.4　効果の持続性.....47
2.5.5　安全性の概括評価.....49
2.5.5.1　安全性解析方法.....49
2.5.5.2　試験 1155（NMOSD 被験者）の安全性に関する結果.....50
2.5.5.2.1　曝露.....50
2.5.5.2.2　有害事象.....51
2.5.5.2.3　臨床検査及びその他の安全性評価.....61
2.5.5.2.4　サブグループ解析.....62
2.5.5.2.5　長期安全性データ.....62
2.5.5.3　第 I 相試験における安全性.....63
2.5.5.3.1　試験 CP200 の結果（SSc 被験者）.....63
2.5.5.3.2　試験 1102 の結果（MS 被験者）.....63
2.5.5.4　特別な集団における安全性.....64
2.5.5.4.1　妊娠と授乳.....64
2.5.5.4.2　腎機能障害及び肝機能障害.....64
2.5.5.4.3　小児.....65
2.5.5.4.4　高齢者.....65
2.5.5.5　過量投与と乱用の可能性.....65
2.5.5.6　離脱と反跳.....65
2.5.5.7　運転又は機械操作の能力に及ぼす影響.....65
2.5.5.8　市販後データ.....65
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....65
2.5.6.1　臨床的ベネフィット（全体集団）.....66
2.5.6.2　臨床的リスク（全体集団）.....68
2.5.6.3　ベネフィット-リスク評価（全体集団）.....69
2.5.6.4　日本人におけるベネフィット-リスク評価.....70
2.5.6.5　総合的結論.....71
2.5.6.6　長期データの結論.....72
2.5.7　参考文献.....72

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）
AC	Adjudication Committee	判定委員会
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AE	Adverse Event	有害事象
AESI	adverse events of special interest	注目すべき有害事象
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
BLA	Biologics License Application	生物製剤承認申請
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CSR	clinical study report	臨床試験報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
ECG	electrocardiogram	心電図
EDSS	(Kurtzke) Expanded Disability Status Scale	（Kurtzke）総合障害度評価尺度
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HR	hazard ratio	ハザード比
huCD19 Tg	human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug	新規治験薬
IPND	International Panel for NMO Diagnosis	－
ITT	Intent-To-Treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
LLN	lower limit of normal	正常下限値
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
LTFU	long-term follow-up	長期追跡
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
OLP	Open-Label Period	非盲検期間

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）
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
RCP	Randomized-Controlled Period	無作為化比較期間
SC	subcutaneous	皮下（投与）
SFP	Safety Follow-up Period	安全性追跡調査期間
SOC	system organ class	器官別大分類
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
TM	transverse myelitis	横断性脊髄炎

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

Inebilizumab（MEDI-551）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．

また，Inebilizumab は，均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株（BioWa Potelligent® Technology）を用いて，mAb 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変した抗体である．すなわち，mAb の Fc 領域からフコースを除去することにより，活性化 Fc ガンマ受容体 IIIA に対する親和性が約 10 倍に増大し，抗体依存性細胞傷害（ADCC）機序を介した NK 細胞による B 細胞の減少を著しく向上させる（Herbst et al, 2010; Gallagher et al, 2016）．このことから，Inebilizumab の抗原結合特性（結合性の増加，インターナリゼーションの低下及び解離速度の低下）は ADCC に適切であると考える．Inebilizumab は，2 つの軽鎖（L 鎖）及び 2 つの重鎖（H 鎖）からなり，分子量は約 149 キロダルトンである．また，補体依存性細胞傷害活性を示さない．

本邦において，Inebilizumab は「視神経脊髄炎関連疾患（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，令和 2 年 2 月 13 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている．

2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

田辺三菱製薬株式会社は，NMOSD の成人患者の治療薬として，発作及びそれに伴う障害悪化のリスクを低下させるために，Inebilizumab の製造販売承認を申請した．

ベネフィット・リスクバランスの全体的な評価に基づき，推奨される投与レジメンは，Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab 300 mg 静脈内（IV）投与し，その後 6 ヶ月に 1 回の 300 mg 投与である．

2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.3.1　疾患の詳細

視神経脊髄炎関連疾患（別名 Devic 症候群．過去には視神経脊髄炎［NMO］として知られた）は，稀な中枢神経系（CNS）の自己免疫性による慢性炎症性疾患であり，主に視神経炎及び縦方向の広範囲横断性脊髄炎による発作を特徴とし，頻度は少ないが，脳及び脳幹を侵す．一般に報告されている症状は，眼痛，失明に至る可能性のある片眼又は両眼の視力低下，感覚消失，対麻痺を含む脱力，膀胱及び大腸機能障害，体幹及び四肢の発作性強直性痙攣並びにレルミット徴候である（Wingerchuk et al, 2007）．脳又は脳幹が関与することは稀であり，悪心，難治性嘔吐，し

ゃっくり及び急性神経性呼吸不全などの症状をもたらしうる（Wingerchuk et al, 1999; Misu et al, 2005）．90%に上る NMOSD 患者が，視神経炎及び/又は脊髄炎について，単相性ではなく，発作を繰り返す経過をたどる（Ghezzi et al, 2004; Wingerchuk et al, 1999）．発作は，発症から 1 年以内では 60%，3 年以内では 90%の患者にみられる．発作時の症状は重度で，失明，麻痺，更には神経性呼吸不全のため死亡する場合もある（Oh and Levy, 2012）．通常，発作からの回復は不完全であり，発作の重症度と頻度により，障害が蓄積されていく．ある推定では，5 年以内に 50%超の患者が片眼若しくは両眼を失明するか，歩行補助が必要となると言われている（Wingerchuk et al, 2007）．かつては，NMOSD による死亡率は 5 年時点で 30%に上っていたが，過去 10 年以内に行われた研究では 6 年時点で 9%であることが示唆されている（Kitley et al, Nov 2012）．

NMOSD は，かつては多発性硬化症（MS）の一種と考えられていたが，現在では異なる疾患として認識されている（Wingerchuk et al, 2007）．NMOSD の最も重要な特徴は血清抗アクアポリン 4（AQP4）抗体（AQP4 免疫グロブリン G［IgG］又は NMO-IgG）の存在であり，NMOSD 患者の約 80～90%で本抗体が検出される（Jarius and Wildemann, 2010）．

アクアポリン 4 は，CNS 全域にわたってアストロサイトの細胞膜に発現する最も主要な水チャネルである．AQP4-IgG は，補体依存性機序，ADCP 及び ADCC によりアストロサイトを減少させたり，主要な水チャネルたん白質の発現を抑制することによりアストロサイトの生理作用に悪影響を与えたりすることで，NMOSD の発症に関与していると考えられている（Ratelade and Verkman, 2012）．

病原性 AQP4-IgG は，B 細胞系の，特に形質芽細胞の形態学的特徴及び表現型特徴を示す CD19 陽性（CD19+）及び CD20 陰性（CD20-）B 細胞の亜集団によって産生される（Chihara et al, 2011）．これらの細胞は，NMOSD 患者の末梢血中で選択的に増加し（Chihara et al, 2011; Kim W et al, 2011; Greenberg et al, 2012），末梢で更に増幅し，NMOSD 発作時には CNS にも認められる（Chihara et al, 2011; Kowarik , 2017）．

NMOSD の症状は様々であり，重度又は両側の視神経炎，横断性脊髄炎（TM），視神経炎又は TM の再発，脳幹疾患（難治性しゃっくり，悪心又は嘔吐を含む），視床下部疾患（過眠症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を含む［Popescu et al, 2011］）並びに若干の脳炎症状などが含まれるが，大多数の症例は，血清又は脳脊髄液中に AQP4-IgG が検出されることでは共通している（Jacob et al, 2013）．NMOSD の臨床表現型を示す患者の一部は，AQP4-IgG 陰性であることが認識されている．これらの「血清陰性」NMOSD 患者の中には，ミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白に対する抗体を有する者（Kitley et al, Sep 2012; Kitley et al, 2014）や，まだ同定されていない自己抗体を有する者が含まれる．

2.5.1.3.2　現在の治療法

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．なお，エクリズマブの投与は NMOSD の 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（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）．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（Kessler et al, 2016）．

2.5.1.3.3　提案する適応に対する Inebilizumab の開発根拠

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（Bennett et al, 2015）．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（Browning et al, 2006）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（Cree et al, 2005; Jacob et al, 2008; Bedi et al, 2011; Kim SH et al, 2011; Ip et al, 2013）．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．

2.5.1.3.4　非臨床開発プログラム

非臨床試験成績から，Inebilizumab はヒト CD19 を特異的に認識し，ヒト以外の霊長類，げっ歯類又はウサギ由来の細胞に発現する CD19 に対してほとんど又は全く交差反応性を示さなかった．したがって，Inebilizumab の薬力学（PD）作用及び毒性の検討に適切な動物種としてヒト CD19 トランスジェニック（huCD19 Tg）マウスを選択した．

huCD19Tg マウスにおいて，Inebilizumab は血液中及び組織中の B 細胞を効果的に減少させた．B 細胞の減少持続期間は用量依存的であり，Inebilizumab 250 µg 単回投与により 10 週間以上減少した．その条件下で B 細胞が対照の IgG 投与群と同等の数及び成熟度に回復するまでには更に 4～6 週間を要した．フローサイトメトリーを用いた評価では，Inebilizumab の作用は B 細胞にのみ認められ，循環血中のその他の免疫細胞に対する作用は認められなかった．このように，Inebilizumab は B 細胞を選択的に標的とし減少させた．更に，対照群において血清中 Ig 濃度は経時的に上昇した．Inebilizumab 投与群ではこの経時的な血清中 Ig 濃度上昇が抑制されたことから，Inebilizumab が抗体産生を阻害することが示唆された．

実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は，ミエリンたん白質に対する病原性自己免疫反応が CNS

の組織障害を引き起こすマウスモデルである．EAE 誘導後に Inebilizumab を単回投与することにより，疾患の発生率及び重症度が全体的に低下し，病態を有意に改善した．Inebilizumab は，同モデルにおいて循環血中の B 細胞及び CNS への B 細胞浸潤を非常に効果的に減少させた．

また，Inebilizumab 投与群で血中及び CNS 中自己抗体産生細胞の割合及び自己抗体価は有意に低下した．これらの結果より，病因として B 細胞依存性の T 細胞活性化及び自己抗体が関与すると考えられる自己免疫疾患において，Inebilizumab を投与することで臨床的ベネフィットが期待できる．詳細については，Module 2.6.2「薬理試験概要」を参照のこと．

huCD19Tg マウスモデルを用いて実施した非臨床毒性試験では，単回 IV 投与（最高用量 50 mg/kg），5 週間反復 IV 投与（週に 1 回投与，最高用量 36.6 mg/kg），13 及び 26 週間反復 IV 投与（週に 1 回投与，最高用量 30 mg/kg）後に毒性所見は認められなかった．これらの毒性試験では，薬理作用である B 細胞減少に関連した所見のみが認められた．Inebilizumab の単剤 IV 投与の無毒性量（NOAEL）は，1 ヶ月までの反復投与では 36.6 mg/kg/週以上，6 ヶ月までの反復投与では 30 mg/kg/週以上であった．

Inebilizumab 投与により，マウスにおいて薬理作用である末梢血 B リンパ球の減少が認められた．Inebilizumab の週 1 回皮下（SC）投与時の毒性を週 1 回 IV 投与時の毒性と比較するために実施した 13 週間反復投与毒性試験（3 mg/kg 及び 30 mg/kg を SC 投与，比較対照として 30 mg/kg を IV 投与）では，投与期間中に認められた所見は他の反復投与毒性試験で認められた所見と同様であった．回復期間中には細気管支肺胞腺腫（良性）の発生率増加が 30 mg/kg IV 投与群にのみ認められた．この所見は本試験のみで認められ，より長期間投与した 26 週間反復投与毒性試験（30 mg/kg IV 投与群も含む）では認められなかったこと，雄 huCD19Tg マウスの生涯試験において細気管支肺胞腺腫の背景的な発生が確認されていることを考慮すると，当該所見は患者へのリスクを示すものではないと考えられる．詳細については Module 2.6.6「毒性試験の概要」を参照のこと．

huCD19Tg マウスを用いて実施した受胎能及び胚・胎児発生毒性試験で認められた投与に関連した所見は，受胎率及び妊娠マウス数/同居マウス数比の減少のみであった．胚・胎児発生に対する Inebilizumab の影響は認められなかった．Inebilizumab は胎盤を通過し，投与動物の胎児の B 細胞を減少させたが，胎児においてこの B 細胞減少による毒性所見は認められなかった．Inebilizumab を IV 投与したマウスを用いて実施した出生前及び出生後発生毒性試験（Module 2.6.6 の第 2.6.6.6.2 項）において，母動物への Inebilizumab の曝露（着床から離乳まで）による母動物の妊娠，分娩，授乳及び F1 出生児の成長，生存，発達，免疫機能への影響を検討した．更に F1 世代の生殖能についても評価した．その結果，いずれの投与量でも F0 母動物への影響，F1 出生児の成長，生存，生殖器の発達及び生殖能への影響，及び F2 胎児への影響は認められなかった．F0 母動物，F1 出生児の全身及び生殖能，F2 の胚・胎児発生に関する NOAEL は，評価された最高用量である 30 mg/kg/dose と考えられた．F1 出生児では，Inebilizumab の 3 mg/kg/dose 及び 30 mg/kg/dose 投与群で B 細胞数低下の回復後でもキーホールリンペットヘモシアニンに対する抗体産生能の減少が認められた．したがって，F1 出生児の発生及び免疫機能に対する NOAEL は決定できなかった．

Inebilizumab のがん原性又は変異原性を評価するための動物を用いた長期投与試験は実施していない．Inebilizumab による CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクを科学的な重要度に基づき評価した．これまでに実施した Inebilizumab の非臨床及び臨床試験では，悪性腫瘍のリスク増加に関連する Inebilizumab 特異的な懸念は示唆されていない．更に，B 細胞減少に関連するすべてのデータ（クラスエフェクト，ノックアウトマウスモデル，ヒトの遺伝病等の情報）を検討したが，Inebilizumab の長期投与により患者の生涯のがんリスクを上昇させる明らかな懸念は示されなかった．科学的な重要度に基づく Inebilizumab のがん原性評価の結果，がん原性試験が不要であることが米国食品医薬品局（FDA）の神経疾患治療薬部門により認められた．

2.5.1.4　臨床開発計画

Inebilizumab の臨床開発プログラムは，以下によって構成されている．

(1) 2 つの第 I 相試験．1 つは全身性強皮症被験者（SSc; 試験 MI-CP200），1 つは再発型 MS 被験者（試験 CD-IA-MEDI-551-1102 [試験 1102]）を対象とした．
(2) NMOSD 被験者を対象とした第 II/III 相の無作為化，前向き，プラセボ対照，国際共同試験（試験 CD-IA-MEDI-551-1155 [試験 1155]）．

SSc 被験者を対象とした第 I 相試験（試験 MI-CP200），再発型 MS 被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1102）及び NMOSD 被験者を対象とした第 II/III 相試験のデザインの概要は表 2.5-1 のとおりである．

第 II/III 相試験（試験 1155）では，無作為化比較期間（RCP）の Day 1 及び Day 15 の 2 回に，Inebilizumab 300 mg を IV 投与した．すべての被験者は，Day 197 まで，又は判定委員会（AC）で判定された発作が発現するまで RCP を継続した．その後，RCP を完了した被験者には非盲検期間（OLP）に移行する選択肢を与え，OLP 中に Inebilizumab 300 mg を 6 ヶ月ごとに IV 投与した．何らかの理由で RCP 又は OLP を早期中止した被験者については，治験薬の最終投与から計 12 ヶ月，安全性追跡調査期間（SFP）を継続した．

試験 1155 は，NMOSD 患者を対象とした Inebilizumab の有効性に関する初めてかつ唯一の試験である．したがって，本臨床概要には，この試験の完了した RCP 及び継続中の OLP から得られた有効性データ（2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最終データベースロック）のみを含める．OLP は最後の被験者が登録されてから最長 3 年間は継続することを治験実施計画書で規定しており，現在継続中である．データカットオフ時点で，OLP へ移行した被験者は 213 名であった．

表 2.5-1　本申請に含まれる臨床試験

Study ID Design	Diagnosis of Enrolled Subjects	Test Product Dosage regimen, Route of Administration, and Duration of treatment	Number of Subjects	Study Objectives
Phase 1 Safety, Tolerability, PK, and PD				
MI-CP200 Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy	Cohort 1: 0.1 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Cohort 2: 0.3 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Cohort 3: 1.0 mg/kg single IV inebilizumab or Placebo Cohort 4: 3.0 mg/kg single IV inebilizumab or Placebo Cohort 5: 10.0 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Randomized period: Single dose + 84 days follow-up	28 randomized Cohort 1 (n = 1) Cohort 2 (n = 4) Cohort 3 (n = 6) Cohort 4 (n = 6) Cohort 5 (n = 7) Placebo (n = 4)	Evaluate the safety and tolerability of escalating single IV doses of inebilizumab in adult subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy.
CD-IA-MEDI-551-1102 Phase 1, multicenter, multinational, randomized, blinded, placebo-controlled, dose-escalation study	Subjects with relapsing forms of MS	Fixed IV dose on Day 1 and Day 15: Cohort 1: 30 mg IV inebilizumab or placebo Cohort 2: 100 mg IV inebilizumab or placebo Cohort 5: 600 mg IV inebilizumab or placebo Single SC dose: Cohort 3: 60 mg SC inebilizumab placebo Cohort 4: 300 mg SC inebilizumab or placebo Treatment/ follow-up period: 169 days	28 subjects randomized IV: Cohort 1 (n = 5 [a]) Cohort 2 (n = 4 [a]) Cohort 5 (n = 6) Placebo (n = 5) SC: Cohort 3 (n=3) Cohort 4 (n = 3) Placebo (n = 2)	Evaluate the safety and tolerability of ascending IV and SC doses of inebilizumab in adult subjects with relapsing forms of MS.
Phase 2/3 Efficacy and Safety				
CD-IA-MEDI-551-1155 A multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension	Adults with active NMOSD	Randomized-controlled period: 300 mg IV inebilizumab or placebo on Day 1 and Day 15 (3:1 ratio) Open-label period: 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blind 300 mg IV inebilizumab (or placebo) on OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter RCP (197 days) OLP (minimum 1 year, maximum of 3 years from date of last subject into the OLP)	231 randomized inebilizumab, n = 175 (174 treated) Placebo, n = 56	Compare the efficacy of inebilizumab versus placebo in reducing the risk of an NMOSD attack in subjects with NMOSD.

AQP4-IgG = aquaporin-4-antibody; IV = intravenous, NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; OLP= open-label period; P = placebo; PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, Q26W = once every 26 weeks; RCP = randomized, controlled period; SC = subcutaneous.

a　試験 1102 では，6 名の被験者がコホート 1 の Inebilizumab 30 mg 投与に無作為割付されたが，1 名の被験者が 30 mg ではなく 100 mg の投与を受けた.

2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点

2.5.1.5.1　試験 1155：デザインの概要

試験 1155 は，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の NMOSD 成人患者において，Inebilizumab の IV 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）である．

試験 1155 の適格患者は，成人（18 歳以上）で（Kurtzke）総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 7.5 以下（被験者が本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 8.0 以下），スクリーニング時に NMOSD と診断され，以下のいずれかの既往歴が記録されている者とした．

(1)　過去 1 年間にレスキュー治療を必要とした NMOSD 発作が 1 回以上
(2)　過去 2 年間にレスキュー治療を必要とした NMOSD 発作が 2 回以上

この疾患の全体像を十分に把握するため，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の被験者を試験に組入れた．血清 AQP4-IgG 陰性 NMOSD の診断はより不明確であり，2006 年の血清 AQP4-IgG 陰性被験者診断基準を満たす必要があるため，これらの被験者のスクリーニング及び過去データを独立した適格性判定委員会が見直し，NMOSD の診断を確認した．適格性判定委員会のプロセス及び決定の要約は，試験 1155 臨床試験報告書（CSR）の付録 16.1.15 に提示する．被験者集団に関する詳細については，Module 2.7.3「臨床的有効性の要約」の第 2.7.3.1.4.2 項を参照のこと．

本試験での主要仮説は，Inebilizumab は，プラセボと比較して，形質芽細胞及び形質細胞を含む CD19 陽性 B 細胞を減少させることにより，NMOSD 発作のリスクを軽減する効果があり，それにより，当該発作による非可逆的な障害のリスクを軽減する効果があることである．最長 28 日間のスクリーニング期間後，適格被験者を 3：1 の比で無作為に割付投与した（Day 1 と Day 15 に Inebilizumab 300 mg 又はプラセボの IV 投与）．被験者をスクリーニング時の AQP4-IgG 血清反応性により層別化し，その後更に，日本・日本以外により層別化した．被験者を 197 日間評価し，この期間を RCP とした．

RCP において，独立 AC は，本試験のために策定した既定の 18 の臨床的に意義のある基準を用いて，NMOSD 発作候補を評価した．AC で判定された NMOSD 発作のみを主要評価項目解析の根拠とした．被験者の試験への組入れは，AC で判定された NMOSD 発作が RCP で計 67 件発生した時点，被験者 252 名が無作為化され投与を受けた時点又は独立データモニタリング委員会（IDMC）による組入れ中止の勧告に従って組入れを中止する時点の，いずれか最も早い時点で中止するよう計画した（IDMC の活動と勧告に関する考察については，第 2.5.1.5.1.1 項を参照）．

RCP において AC によって判定された発作を経験した被験者又は発作を経験することなく Day 197 の評価を完了した被験者は RCP を終了し，任意で OLP に移行して Inebilizumab の投与を開始又は継続する選択肢を与えられることとした．発作を経験したが AC によって発作と判定されなかった被験者は，Day 197 まで（又は AC によって NMOSD 発作と判定される別の発作を起こすまで）RCP を継続した．

OLP（本申請の作成時点で継続中）では，RCP で Inebilizumab を投与された被験者には Day 1 に Inebilizumab 300 mg，Day 15 にプラセボを投与し，RCP でプラセボを投与された被験者には Day

1 と Day 15 の両方に Inebilizumab を投与する．その後，残りの OLP については，Inebilizumab 300 mg を 6 ヶ月ごとに単回 IV 投与する．OLP は，最後の被験者の組入れ後 1 年以上 3 年以下の間又は治験参加国において Inebilizumab が NMOSD を適応として当局の承認を得るまで，又は治験依頼者が本適応での Inebilizumab の開発を中止するまでのいずれか最も早い時期まで継続することを治験実施計画書で規定しており，現在継続中である．

試験 1155 の被験者集団，目的，評価項目及び解析方法に関する詳細は，第 2.5.4.1 項に示す．

2.5.1.5.1.1　独立データモニタリング委員会と RCP の早期中止

本試験の IDMC は，治験実施計画書に従い，安全性の監視，無益性（futility）解析の実施及び AC のプロセスと機能のモニタリングを実施した．IDMC の規約，AC の監督に関連する IDMC の活動の要約及びすべての IDMC 会議の議事録は，1155 CSR の付録 16.1.13 に示す．

2018 年 9 月 7 日に，治験依頼者は被験者組入れを中止し，RCP を終了するよう IDMC から勧告を受けた．同時点で RCP にあったすべての被験者は，非盲検治療群に移行する選択肢が与えられた．同時点において 231 名の被験者が組入れられ，230 名が投与を受け，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 42 件であった（その後，データカットオフ時点までに AC で判定された NMOSD 発作が 1 件追加され，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 43 件であった）．IDMC の勧告は，有効性は既に確立され，背景治療を行わずに発作のリスクが高いプラセボに被験者をさらし続ける正当性は認められない，との評価に基づくものであった．

治験依頼者は，IDMC の独立した解析の結果を受け取ることなく，盲検性を維持したまま IDMC の勧告を受け入れた．組入れを終了し，すべての RCP 被験者に対し，OLP に移行するか，投与を終了して SFP に移行する選択肢を与えた．治験依頼者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロックまで盲検性を維持した．

2.5.1.5.1.2　単一のピボタル登録試験の実施根拠

試験 1155 は，本疾患を対象にこれまでに実施された試験の中で最大規模の臨床試験であり，バイアスのリスクを抑えるために厳密にデザインされた（デザインの詳細は Module 2.7.3 の第 2.7.3.1.4 項に要約した）．本申請に記載した結果は，発作リスクの低下，神経障害悪化リスクの低下，新規磁気共鳴画像法（MRI）病変の累積数の減少及びこの重篤な疾患における NMOSD 関連入院回数の減少を伴う，臨床的に有意かつ有意義な結果を示している．

FDA の業界向けガイダンス「Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products」は，「優れたデザインの単一の多施設共同試験により，生存率への影響などの重要な臨床的ベネフィットについて，信頼性が高く統計学的にも強固なエビデンスが得られ，倫理的背景により検証的試験を実施することが困難であると考えられる場合」に，承認を裏付けるために単一のピボタル試験を行うことが妥当である可能性について指摘している．

NMOSD のような稀な疾患でプラセボ対照ピボタル試験を実施することの困難さ，既存のアン

メットニーズ（第 2.5.1.3.2 項），試験 1155 で得られた有意性の高い良好な結果（第 2.5.4.4 項），試験のデザインと実施の厳密さ（第 2.5.4.1.1 項）及びこの重度障害性疾患を有する患者を更にプラセボにさらすことに対する倫理的障壁（第 2.5.4.1.1.3 項）を考慮すると，承認の裏付けには単一試験で十分であると考えられる条件を試験 1155 は満たしていると考える．

2.5.1.5.1.3　外国データの使用（ICH E5）

この国際共同試験では，日本，北米，南米，アジア，オーストラリア/ニュージーランド，ヨーロッパ，南アフリカの 24 ヶ国にある 82 の治験実施施設において，治験責任医師が被験者を無作為化した．試験 1155 の立案当時，いずれの国においても NMOSD 発作の予防又は治療のために承認された標準治療は存在しなかったため，試験 1155 はプラセボ対照試験とした．そのため，背景治療の系統的な差が試験結果に重要な影響を及ぼすとは予想されない．プラセボ対照に加えて，第 2.5.1.5.1 項に概説した試験デザインの特徴は，国際的専門家に従ってデザイン及び合意されたものであり，これにより，疾患の診断，NMOSD 発作，及び試験評価を地域間で一貫させることができた．よって，外国データは本邦の患者集団に適用可能であると考える．

2.5.1.5.2　医薬品の臨床試験の実施に関する基準及び規制ガイダンスの遵守

2.5.1.5.2.1　医薬品の臨床試験の実施に関する基準

本試験は，ヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に従って実施され，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）/医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び適用される規制要件に適合している．日本で適用される規制要件は，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第 28 号，1997 年 3 月 27 日，厚生労働省令及びその関連通知により一部改正）である．

2.5.1.5.2.2　規制ガイダンス

MedImmune は，新規治験薬（IND）申請の最初の所有者であり，20[redacted] 年[redacted] 月に Viela Bio, Inc.へ IND 申請を移管した．

MedImmune は，[redacted]について議論するため，US FDA の Division of Neurology Products（「当局」）と[redacted] 会議（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び[redacted] 会議（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を開催した．

[redacted]試験は純粋なプラセボ対照を用いてデザインされ，他に許容される治療はなく，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の被験者を対象とした．この event-driven 試験は，当初，AC で判定される発作が推定 67 回に達するように 212 名の被験者を組み入れるデザインとした．盲検化された標本サイズの再評価を，被験者組入目標の 50%を達成した時点で実施するよう計画した．計画された無益性解析（目標とする NMOSD 発作回数の 50%）後に標本サイズ再評価が行われると考えられた時点で，当局との話し合い（2016

年 12 月 15 日）に基づき，標本サイズ再評価を削除し，組入目標を 252 名に変更した．新たな組入目標は，予測発作率のシミュレーション分析に基づいており，これは RCP を完了した最初の 78 名の被験者における発作率を用いて行われた．2017 年 11 月 14 日に IDMC が非盲検化データを用いて治験実施計画書に従い無益性解析を実施したが，無益性は認められなかった．この世界規模の試験は，2018 年末までに被験者組入が完了すると予測されるペースで被験者を組入れていた．

2018 年 9 月 7 日に，治験依頼者は，被験者組入れを中止し，RCP の全被験者に非盲検治療群に移行する選択肢を与えるよう IDMC から勧告を受けた．同時点において 231 名の被験者が組入れられ，230 名が投与を受け，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 42 件であった（その後，データカットオフ時点までに AC で判定された NMOSD 発作が 1 件追加され，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 43 件であった）．IDMC の勧告は，有効性は既に確立されており，継続により被験者を発作発症リスクが増大するプラセボ群にさらす正当な倫理的理由がないという評価に基づくものであった．治験依頼者は IDMC の勧告を了承したが，試験チームは盲検性を維持し，IDMC の独立解析の結果を受け取らなかった．組入を終了し，すべての RCP 被験者に対し，OLP に移行するか，治療を終了して SFP に移行する選択肢を与えた．

Viela Bio, Inc.は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に当局と[redacted]会議を開催し，[redacted] の[redacted]について協議し合意した．最終会議議事録は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受理された．当局は，[redacted]ことに同意した．また，当局は，[redacted]するよう求めた．[redacted]更に，当局は，[redacted]を求めた．これらの解析は実施済みで，1155 CSR 及び臨床概要（Module 2.7.3「臨床的有効性」及び Module 2.7.4「臨床的安全性」）の関連する小項目に記載されている．

本邦においては，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（受付番号[redacted]）を行い，[redacted]について助言を得た．医薬品医療機器総合機構からの助言の主な内容は以下の通りであった．本相談の議事録は Module 1-13 に添付した．

(1) 本試験に[redacted]を[redacted]とすることに異論はないが，[redacted]と考える．
(2) 本試験に[redacted]は，[redacted]について，[redacted]と考える．
(3) [redacted]であることを踏まえると，本試験において[redacted]ことは受け入れ可能と考える．

(4) 本試験に[redacted]場合には，[redacted]ことは可能と考える．

(5) [redacted]と考えるのであれば，[redacted]と考える．[redacted]を考慮すると，[redacted]について，[redacted]を踏まえて，[redacted]ことは可能と考える．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

Inebilizumab 製剤の剤型は，Inebilizumab の安定性を保証し，かつ投与の利便性を提供できるように開発されたものである．この製剤処方は，製剤の溶解性，構造的完全性，及び安定性に関する経験に基づいて開発された．商用の Inebilizumab 製剤は，10 mg/mL の Inebilizumab 溶液 10 mL を充填した 3×10 mL バイアルから構成され，単回投与のみの無菌製剤となる予定であるため，保存剤を一切含有していない．投与経路及び投与条件に基づき，製剤開発の目標は，2～8°C の予定保存条件で少なくとも 36 ヶ月にわたり安定な液体剤型を達成することとされた．

Inebilizumab 製剤のバイオアベイラビリティを評価するための臨床試験は実施しなかった．in vitro の分析的同等性試験を，剤型変更を評価するために実施し，詳細については Module 3.2.S.2.6.3 及び Module 3.2.P.2.3.3 に記述している．母集団薬物動態（PK）解析に基づくと，推定される絶対的バイオアベイラビリティは約 81%であった．

臨床プログラムにおいて，血清中 Inebilizumab 濃度を定量し，Inebilizumab 曝露後の抗薬物抗体（ADA）の有無を評価するために用いた分析方法については，Module 2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」を参照のこと．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムでは，完了した 2 つの第 I 相試験（CP200 及び 1102，それぞれ SSc 及び再発型 MS 患者を対象に実施），及び 1 件の第 II/III 相試験（1155，NMOSD 患者を対象に実施）における Inebilizumab の PK，PD 及び免疫原性を評価した．各試験のデザインは第 2.5.1.4 項に要約する．母集団 PK は 3 試験すべての併合データに基づいて評価し，PK，PD 及び免疫原性の日本人と外国人の比較と曝露-反応特性は試験 1155 のデータを用いて評価した．詳細な臨床薬理試験結果は，Module 2.7.2「臨床薬理試験」に要約する．

2.5.3.1　薬物動態

成人 NMOSD 被験者を対象としたピボタル試験（試験 1155）及び 2 つの第 I 相試験（CP200 及び 1102）の薬物動態データを併合し，母集団解析を行った．観測された Inebilizumab の濃度-時間

データは，線形及び非線形の消失を並列に有する 2 コンパートメント母集団 PK モデルによって適切に記述することができた.

2.5.3.1.1　吸収，分布，消失

NMOSD の被験者に SC 投与した Inebilizumab の PK はまだ評価していない.

IV 投与後，Inebilizumab の推定中心分布容積（2.95 L）は血漿量に近い値を示した．他の mAb（IgG）と同様に，Inebilizumab は主として広く発現しているたん白質分解酵素によって細網内皮系によって排出される．NMOSD の成人被験者における消失半減期は約 18 日であった．母集団 PK モデリングに基づくと，全身クリアランス推定値は 0.188 L/day であり，IgG に典型的なものであった．また，時間とともに減少する非線形消失経路が認められたが，これは標的（CD19）を介するクリアランスと関連し，Inebilizumab 投与による末梢 B 細胞の減少に起因すると考えられる．治療用量レベルでは，この非線形消失経路は臨床的に重要ではないと考えられる.

2.5.3.1.2　薬物相互作用

Inebilizumab について薬物相互作用試験は実施していない.

ヒト化 IgG1κ mAb である Inebilizumab のクリアランスには，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合機序は関与しない．Inebilizumab の主要消失経路は，内因性 IgG のものと同じ様式の細網内皮系によるクリアランスである．そのため，Inebilizumab と他の薬物の間の PK 相互作用の潜在的リスクは小さいといえる．母集団解析に基づくと，NMOSD 患者がよく用いる低分子薬（パラセタモール，ジフェンヒドラミン，プレドニゾロン，及びメチルプレドニゾロン）は，Inebilizumab の PK に影響を与えなかった（Module 5.3.3.5,「Inebilizumab Population PK Report」の第 6.3 項を参照のこと）.

他の B 細胞減少薬と同様に，Inebilizumab と他の免疫抑制薬を併用すると感染のリスクが増加すると考えられる.

2.5.3.1.3　特別な集団

2.5.3.1.3.1　妊娠

試験 1155 では Inebilizumab を投与した NMOSD の被験者 1 名が試験中に妊娠した．妊娠中及び分娩時に合併症は発現せず，新生児の出生異常も報告されなかった（詳細は Module 2.7.4 の第 2.7.4.5.4 項を参照のこと）．しかしながら，妊娠に関する入手可能データでは，薬物関連リスクの情報を提供するには不十分である.

2.5.3.1.3.2　小児

Inebilizumab は，青少年及び小児を対象として試験されていない．

2.5.3.1.3.3　高齢者

これまでに得られている臨床データは，高齢被験者における臨床的有効性及び安全性の結論を導くには不十分である．母集団 PK 解析によると，年齢は Inebilizumab のクリアランスに影響しなかった（Module 5.3.3.5「Inebilizumab Population PK Report」を参照のこと）．

2.5.3.1.3.4　性別，人種

母集団 PK 解析では，性別と人種に，Inebilizumab のクリアランスに対する有意な影響がないことが示された（Module 5.3.3.5「Inebilizumab Population PK Report」を参照のこと）．

2.5.3.1.3.4.1　日本人

試験 1155 の日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）における Inebilizumab の血清中濃度及び PK パラメータは外国人（日本以外の医療機関で組み入れられた被験者）のばらつきの範囲内であったことから，Inebilizumab の PK は日本人と外国人で大きな違いは認められなかった．

2.5.3.1.3.5　腎機能障害

腎機能障害の患者で Inebilizumab の PK を評価する臨床試験は実施していない．母集団 PK 解析によると，腎機能正常及び軽度/中等度腎機能障害の NMOSD の被験者における Inebilizumab のクリアランスは，いずれも同等であった（Module 5.3.3.5「Inebilizumab Population PK Report」を参照のこと）．

2.5.3.1.3.6　肝機能障害

Inebilizumab に対する肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．母集団 PK 解析によると，ベースラインの肝機能バイオマーカー（アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン）は，Inebilizumab のクリアランスに対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（Module 5.3.3.5「Inebilizumab Population PK Report」参照のこと）．

2.5.3.2　薬力学

3 つの臨床試験は，それぞれ異なる疾患の被験者を対象として，異なる試験デザインを用いて

いたにもかかわらず, Inebilizumab の IV 又は SC 投与は, 末梢 B 細胞を 99%より多く減少させた. B 細胞の減少は，Inebilizumab の血清中濃度が検出不能になってもなお持続していた．また，Inebilizumab 投与は，MS 及び NMOSD の被験者の全血中の形質細胞遺伝子発現をほぼ完全に抑制した.

intent-to-treat（ITT）集団において，血中 CD20 陽性 B 細胞数は Inebilizumab 投与後の 28 週間の RCP の間に減少した（図 2.5-1）．CD20 陽性 B 細胞数は，1 回目の投与から 8 日後に有意に減少し，4 週間後までに正常下限値（LLN）未満を維持していた.

CD20 陽性 B 細胞数は，1 回目の投与から 4 週間後には被験者の 100%で，28 週間後には被験者の 94%で，LLN を下回ったままであった．プラセボ群の CD20 陽性 B 細胞数については，RCP 中のいずれの時点でも有意差は認められなかった．詳細については，1155 CSR の第 11.5.2 項を参照のこと.

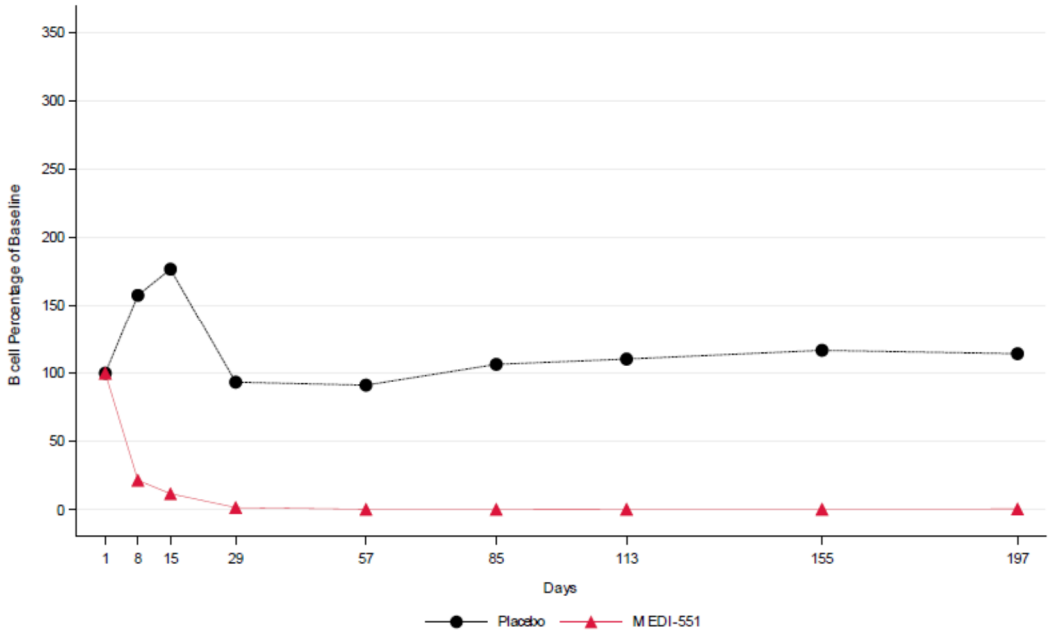


図 2.5-1　ベースライン値のパーセンテージとしての CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時的推移（ITT 集団）

ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
本剤群及びプラセボ群における血中 CD20 陽性 B 細胞濃度の中央値をリニアスケールにプロットした.
Source: 図 2.7.2.2-6, Module 2.7.2.

試験 1155 において，日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移は重複していた．また，日本人の CD20 陽性 B 細胞においてもベースラインの値に比べて大部分が 10%未満の推移を示し，CD20 陽性 B 細胞がほぼ枯渇していることが示された.

2.5.3.3　免疫原性

試験 CP200 では，Inebilizumab を投与した被験者 24 名のうち 4 名（16.7%）で Inebilizumab に対する ADA が検出された（0.3，1.0，3.0 及び 10.0 mg/kg の用量コホートでそれぞれ 1 名ずつ）．プラセボを投与した被験者（4 名）は，試験中のどの時点でも ADA 検査陽性ではなかった．Inebilizumab の単回投与後に ADA 陽性となった被験者においても，B 細胞減少に対する明らかな影響は認められなかった．

試験 1102 の被験者 28 名（Inebilizumab 群 21 名，プラセボ群 7 名）のうち，ADA 検査陽性となったものはいなかった．

試験 1155 の RCP では，ADA 陽性被験者（ベースライン時又は RCP 中のいずれかの時点で ADA 陽性）の存在率は，本剤群 9.8%，プラセボ群 14.3%であった．治験薬投与下で発現した ADA（ベースライン後の陽性のみ）は，本剤群で 2.9%，プラセボ群で 7.1%に認められた．Inebilizumab の PK 又は PD（B 細胞減少）に対する ADA による明らかな影響は認められなかった．全体として，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者における Inebilizumab の平均 PK プロファイルに顕著な差異は認められなかった．また，Inebilizumab の有効性に対する ADA による明らかな影響は認められなかった．なお，試験 1155 のすべての日本人（Inebilizumab 群 7 名，プラセボ群 1 名）は RCP 及び OLP の全時点で ADA が陰性であり，日本人において特別な ADA 発現の傾向は認められなかった．

詳細については，Module 2.7.2 の第 2.7.2.2.2 項，第 2.7.2.2.3 項及び第 2.7.2.3.1 項を参照のこと．

2.5.3.4　曝露-反応解析

試験 1155 の有効性解析は，第 2.5.4.4 項に示す．これらの解析から，Inebilizumab は，プラセボと比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させた．Module 2.7.2 の第 2.7.2.3.4 項に示した曝露-反応解析によると，RCP 中に AC で判定された NMOSD 発作のプラセボに対する Inebilizumab のハザード比（HR）と，Inebilizumab 初回投与後の血清中濃度-時間曲線下面積との間に明らかな関係は認められなかった．更に，Inebilizumab のクリアランスが緩慢，中間又は急速であった被験者の有効性アウトカムはほぼ同等であった．曝露-反応解析は，Inebilizumab の固定用量 300 mg は有効性が頭打ちになる域に達していることを示している．

体重及び ADA の存在は，Inebilizumab 投与による B 細胞減少又は RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のリスクに影響しなかった．

主要な副次的評価項目に基づく結果は，有効性の主要評価項目に基づく結論を裏付けるものであった．

2.5.3.5　推奨用量

全データに基づき，推奨される投与レジメンは，成人の NMOSD 患者において，Day 1，Day 15 及びその後 6 ヶ月に 1 回の 300 mg 用量の IV 投与である．日本人における Inebilizumab の PK 及

び PD は外国人と大きく違わないことから，同じ用法用量が適切であると考えられる．Inebilizumab のベネフィットとリスクの評価に基づく投与レジメンに関する包括的な議論については，第 2.5.6 項を参照のこと．

2.5.3.6　結論

Inebilizumab の PK はヒトの治療用 IgG に典型的なものであった．Inebilizumab 投与により，末梢 CD20 陽性 B 細胞の減少が維持された．成人 NMOSD 被験者において，Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab 300 mg を IV 投与すると，AC で判定された NMOSD 発作のリスクが統計学的に有意に低下した．主要評価項目及び主要な副次的評価項目の曝露-反応解析の結果は，Inebilizumab の固定用量 300 mg が NMOSD 治療に適切な用量であることを実証している．

日本人における Inebilizumab の PK は外国人のばらつきの範囲内であった．また，日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移は重複していた．日本人における Inebilizumab の PK 及び PD は外国人と大きく違わないことから，同じ用法用量が適切であると考えられる．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験 1155 のデザイン

試験 1155 は，NMOSD 患者を対象とした Inebilizumab の有効性に関する初めてかつ唯一の試験である．したがって，本臨床概要には，この試験の完了した RCP 及び OLP から得られた有効性データ（2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータベースロック）のみを含める．OLP は最後の被験者が登録されてから最長 3 年間は継続することを治験実施計画書で規定しており，現在継続中である．データカットオフ時点で，OLP へ移行した被験者は 213 名であった．

試験 1155 のデザインの概要は，第 2.5.1.5.1 項に示す．試験デザインの主要要素の根拠については，以下の項で考察する．

2.5.4.1.1　試験デザインの主要要素の考察

試験 1155 は，立案時に承認された治療法がなかった稀な重度障害性疾患において，臨床的に意義のある転帰を実証することを目的とした．本試験は，頑健で，厳密で，バイアスがなく，臨床的に意義のある転帰を確実に得られるようデザインされた．これらのデザインの主要要素について，以下の項で考察する．

2.5.4.1.1.1　被験者集団

試験 1155 の適格患者は，成人（18 歳以上）で EDSS スコアが 7.5 以下（被験者が本試験への参

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 8.0 以下），スクリーニング時に NMOSD と診断され，以下のいずれかの既往歴が記録されている者とした．

(1)　過去 1 年間にレスキュー治療を必要とした NMOSD 発作が 1 回以上
(2)　過去 2 年間にレスキュー治療を必要とした NMOSD 発作が 2 回以上

患者がレスキュー治療を受けていないが，実際に発作を経験している場合（医学専門家及び治験責任医師の評価による）も組入れ可能とした．最近の疾患活動性（過去 1 年間に 1 回以上の再発又は過去 2 年間に 2 回以上の再発が認められ，レスキュー治療が必要であった）に関する要件は，疾患が「活動」状態にあった患者を登録するために設定し，これにより，有効性の主要評価項目の根拠となる発作が比較的短い RCP において発生する可能性を高めた．

血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の患者（中央検査機関でのみ検査及び確認）を本試験に組み入れ，この疾患の全体像を十分に把握した．最も信頼性が高いアッセイを使用しても血清 AQP4-IgG が陰性であるにもかかわらず NMOSD 表現型を呈する又は脊髄炎と視神経炎を他の機序により発現する状態にある患者集団が存在することから，NMOSD の病因は均一ではないとするエビデンスとなっている．血清 AQP4-IgG 陰性の NMOSD には異なる病因学的機序が関与している可能性がある（Kitley et al, Sep 2012; Mader et al, 2011; Jarius et al, 2012）．

そのため，本試験では，血清 AQP4-IgG 陽性の被験者を約 80%，血清 AQP4-IgG 陰性の被験者を約 20%組入れることを見込んだ（Pittock et al, 2016）．血清 AQP4-IgG 陰性患者においては，NMOSD の診断はより不明確であることから，これらの患者については，Wingerchuk et al, 2006 による NMOSD の臨床診断基準に該当する必要があるものとし，独立した適格性判定委員会がこれらの被験者のスクリーニングデータと既往歴を見直して確認した．

20[redacted] 年[redacted] 月に治験実施計画書が最終化された時点で，2015 年 International Panel for NMO Diagnosi（IPND）の診断基準（Wingerchuk et al, 2015）はまだ公表されていなかったため，使用した基準は 2006 年の Wingerchuk 基準（Wingerchuk et al, 2006）であった．IPND 診断基準が公表された 2015 年 6 月，本試験の被験者組入れは既に開始されていた．選択基準の変更により，2 つの異なる患者集団を組み入れることで本試験に大きな問題が生じる可能性があったため，治験依頼者は，治験中に治験実施計画書に定義された診断基準を変更しないことを選択した．なお，本試験においては血清 AQP4-IgG 陰性被験者のみが Wingerchuk 2006 基準を完全に満たしているという点には注意が必要である．血清 AQP4-IgG 陽性であった患者については，過去 1 年以内にレスキュー治療が必要な NMOSD 急性発作の再発 1 回以上，又はスクリーニング前 2 年間にレスキュー治療が必要な NMOSD 急性発作の再発 2 回以上の既往歴があることのみを要件とした．したがって，血清 AQP4-IgG 陽性患者が視神経炎と脊髄炎発作の両方を経験している必要はなかった．後に判明したとおり，治験実施計画書の血清 AQP4-IgG 陽性被験者に関する基準は，2015 年の IPND による NMOSD 診断基準と一致していたため，治験実施計画書で定義された試験集団は，新基準で定義された集団を代表するものであった．

適格性判定委員会のプロセス及び意思決定の概要（委員会に情報が提出され検討された各被験者の詳細，独立委員会の各メンバーによる意思決定，委員会の最終決定及び委員会の規定など）は，試験 1155 CSR の付録 16.1.15 に示した．

NMOSD においては，いずれかの成人の年齢層を除外する根拠となる年齢関連データが存在しないため，本試験では幅広い年齢層の被験者の組入れを許容した．また，最近の国際研究では，臨床研究における高齢被験者数が不足していることが示唆されている．

2.5.4.1.1.2　目的，評価項目及び解析方法

(1)　主要目的及び主要評価項目

本試験の主要目的は，NMOSD 被験者において，NMOSD 発作のリスク軽減に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較して，評価することであった．主要評価項目は，Day 197 までに発症し，AC で判定された NMOSD 発作の Day 1 から発症までの期間（日数）とした．

主要評価項目は，最も重要かつ望ましい臨床的なアウトカムである「NMOSD 発作までの期間の延長及び NMOSD 発作リスクの軽減」を反映するよう選択した．主要評価項目評価日は Day 197 を選択した．これは，プラセボへの曝露を最小限に抑えながら，治療効果の観察に十分な時間を得るための，試験デザイン上の考慮に基づくものである．

治験実施計画書がデザインされた当時，NMOSD 発作の診断及び定義に関して，NMOSD 分野で確立され広く受け入れられたコンセンサスは存在しなかった．本試験では，3 つの関連領域（視神経，脊髄，及び脳/脳幹）における NMOSD 発作の診断のために，臨床的に意義のある 18 の基準を組み込んだ．これらの基準は，NMOSD の国際的権威からなる委員会の支援を受けて設定された．基準に関する詳細は，Module 2.7.3 の表 2.7.3-1 に示す．これらの基準を治験実施医療機関間で統一して適用するために，発作診断の詳細なプロセス及びリアルタイムの判定を策定し，実施した．治験責任医師により評価及び診断されたすべての NMOSD 発作を，NMOSD 専門家 3 名からなる独立した AC が盲検下で 14 日以内に判定した．AC で判定された NMOSD 発作のみを主要解析に用いた．各判定者が独立して判定を決定し，結果は多数決に基づき決定した．AC の活動と決定に関する詳細は，1155 CSR の付録 16.1.14 に示す．

発作の判定における臨床所見の優位性を保証するために，発作診断基準により関連領域の MRI のレビューが必要であるとされていない限り，治験責任医師は発作時に MRI をレビューできないこととした．

(2)　副次的評価項目

本試験における主要な副次的有効性評価項目は以下のとおりである．

1) RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化．
2) RCP の最終来院における低コントラストのランドルト環視力表により測定した低コントラスト視力の両眼スコアのベースラインからの変化量．
3) RCP における，活動性 MRI 病変（新規 Gd 増強病変又は新規/拡大 T2 病変）の累積総数．
4) NMOSD 関連の治療のための入院の回数．入院の定義は，1 泊以上の医療機関での滞在とする．

バイアスを最小限に抑えるため，治験責任医師の発作診断及び発作の判定に用いた評価を実施した EDSS 評価者と眼科医は両者とも，投与群及びその他の被験者情報について盲検化されてお

り，被験者の治療チームの一員ではない者とした．また，被験者の経過や過去の検査のいずれについても情報を与えなかった．EDSS 評価に関する詳細は，1155 CSR の付録 16.1.16 に示す．

(3)　有効性解析方法

主要評価項目及び主要な副次的評価項目は，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方に基づいて解析し報告した．ITT 集団は，無作為割付がなされ，少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者と定義し，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性被験者の両方を含めた．血清 AQP4-IgG 陽性集団において，主要評価項目に対する治療効果は，治療群を示す指示変数（Inebilizumab 又はプラセボ）を説明因子として含む Cox 比例ハザードモデルを用いて評価し，一方，ITT 集団においては，モデルに AQP4-IgG の血清反応性も追加の説明因子として含めた．

試験は，Bonferroni-based chain procedure（Bretz et al, 2009; Millen and Dmitrienko, 2011）に基づいて，全体の両側第一種過誤率を α=0.05 に強力にコントロールするようデザインした．主要評価項目は，まず血清 AQP4-IgG 陽性集団について検定し，有意であれば ITT 集団で検定することとした．ITT 集団において主要評価項目が統計学的に有意であった場合には，副次的評価項目の検定を行った．4 つの主要な副次的評価項目のそれぞれにおいて，同じ逐次検定戦略を用いた．

(4)　有効性解析方法（アジア人，日本人）

アジア人（人種が Asian である被験者）及び日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）を対象として，主要評価項目及び副次的評価項目を解析した．

2.5.4.1.1.3　対照の選択

本試験は，他の治療の交絡作用を避けるために純粋なプラセボ対照を用いてデザインした．このデザインは，NMOSD 医学分野の大半が，当該デザインの倫理及び実現可能性に関して大きな懸念を抱いていたため，重大な課題を提起するものであった．治験依頼者は，NMOSD における無作為化比較対照試験の最も適切なデザインを探索する上で，複数の因子を考慮し，本試験デザインでは，科学的厳密さに関するニーズと参加患者の安全とのバランスを図った．プラセボ対照デザインに関する最も重要な考慮事項は，臨床試験の倫理に関する点と，NMOSD に対する「標準治療」に関する点である．

NMOSD は重篤な疾患であり，発作は神経学的に非可逆的な結果につながる可能性がある．本疾患の治療に関して，本試験の立案当時は患者の治療に携わる医師が意思決定できるような，無作為化，比較対照試験は実施されていなかったことから，他の自己免疫疾患での使用が承認されている免疫抑制薬を採用していた．これらの治療法の使用を裏付けるエビデンスは低水準であり，主に観察研究及び非対照試験に基づいている．したがって，これらは「証明された」治療法とは考えられず，NMOSD における有効性及び安全性プロファイルは不明であるため，対照群にこれらを使用する根拠とはならないと判断した（Cree et al, 2016）．2013 年 10 月の世界医師会ヘルシンキ宣言#33 では，「新たな介入のベネフィット，リスク，負担及び有効性は，証明された介入が

存在しない場合，プラセボの未使用又は介入なしが許容される場合を除き，最良の証明された介入と比較し検証されなければならない」とされている．

プラセボ対照の倫理に関しては，NMOSD 及び臨床試験デザインの国際的な専門家との協議に基づき，プログラムとデザインについて，以下のとおり，いくつかの重要な特徴を定義した．

(1) 対照薬として選択する薬剤がないこと（既存の治療が有効であるかは不明）
(2) 最小限のプラセボへの曝露
(3) クロスオーバー/非盲検延長デザインの使用
(4) 適切な形式での倫理審査
(5) 被験者群に関する協議

試験 1155 は，このガイダンスに従い，以下のデザイン上の特徴によって，患者の安全性を最大限に高めるようデザインした．

(1) プラセボへの曝露を最小限に抑えるための，不均等（3:1）な無作為化
(2) 複数回の重度障害性事象への曝露を避けるための，被験者 1 名あたり 1 回の発作のみを許容する time-to-event アウトカム
(3) 被験者がプラセボに曝露される時間を最小限に抑えるための，6.5 ヶ月のみの RCP
(4) 1 回目の発作の後 OLP に移行する選択肢
(5) 発作に対するすべての標準治療の許容
(6) 非盲検化 IDMC によるモニタリング
(7) 透明性が高く厳密なインフォームド・コンセントプロセス

Hey and Kimmelman, 2014 は，検証的臨床試験における不均等割付の使用に関して，次のような懸念を提起している．1）実薬投与が有益であると信じるに足る科学的根拠がない状況で，患者が実薬投与を受ける可能性が高いと予想される場合に，治療上のベネフィットの可能性を誤って推定する可能性がある，2）同等の検出力で同等のサンプルサイズ効果を得るために全体としてより多くの患者を登録する必要がある可能性がある，3）試験の内部妥当性に影響を与える可能性，すなわち，割付に関する考えが患者，治験責任医師，評価者の行動に影響を及ぼす可能性がある．Inebilizumab による治療効果の推定に関しては，B 細胞減少の有益な効果の可能性（第 2.5.1.3.3 項で考察）についての既存文献が，Inebilizumab が NMOSD 発作予防として良い効果をもたらすと予想する根拠を提示している．更に，治験責任医師及び被験者が，現在発表されているデータを理解し，専門家に試験デザインについて相談したことを確認するための措置が講じられた．サンプルサイズが非効率となる可能性に関しては，治療効果を検出するために必要な発作回数の評価において，90%の検出力で治療効果の差を検出するためには，1:1 又は 2:1 の割付比と比較して，3:1 の割付比で，プラセボへ曝露する被験者における発作回数が最も少ないことが確認された．最後に，内部妥当性に関する懸念に関しては，二重盲検デザインは当該懸念を一定程度ではあるが解消することを目的としたものである．また，治験依頼者は 1155 CSR の第 9.4.6 項に概説するとおり，試験における盲検化を維持するために，標準的予防措置に加え，追加の予防措置を講じた．全体として，上述の懸念と，プラセボへの曝露を最小限に抑えるための不均等な割付のベネフィットとを比較検討した結果，治験依頼者は，提案されたデザインは被験者のリスクを最小限に抑えるもので，被験者及び治験責任医師にとって許容可能な選択肢であると判断した．

以上を考慮し，治験依頼者は，プラセボ群の設定は，Inebilizumab の有効性及び安全性を明確か

つ確実に評価するための最良の機会であると判断した.

本試験において, NMOSD 治療のための免疫抑制背景治療は許容しなかった. 治験責任医師は, 被験者に十分な支持療法を行うために必要に応じて併用療法を実施できることとしたが, 例外として, NMOSD 発作の予防に用いられる薬剤などの投与は禁止した.

2.5.4.1.1.4　用量の設定根拠

末梢血中の B 細胞を十分に減少させるために, Inebilizumab の用量として 300 mg を選択した. 試験 MI-CP200 で得られた PK 及び B 細胞減少に関する PD データによれば, Day 1 及び Day 15 に固定用量 300 mg の Inebilizumab を投与すれば, 末梢血中 B 細胞は検知できないレベルにまで十分に減少し, 28 週間にわたり B 細胞減少が維持されると予想されることから, RCP の間, B 細胞減少が維持されることになる. 理論的には, 初回用量の Inebilizumab で末梢血中の B 細胞が減少すると予想されるが, その後, リンパ系組織から B 細胞が再循環すると考えられる. 新たに再循環した B 細胞を末梢血から減少させるために, Day 15 に 2 回目の Inebilizumab 投与を行う.

B 細胞減少作用を有する他の mAb から得られた臨床データでは, Day 1 及び Day 15 に IV 投与することにより血液及び組織の両方で至適な B 細胞減少が得られることが示されており（Huffstutter et al, 2011; Hauser et al, 2008; Bar-Or et al, 2008; Kappos et al, 2011）, 本試験における用法・用量を裏付けるものである.

OLP の Day 1, その後 26 週ごとに Inebilizumab300 mg 固定用量を投与することにより, 末梢血中 B 細胞は検知できないレベルにまで十分に減少し, OLP を通して B 細胞減少が維持されると予想される.

2.5.4.2　試験 1155 の被験者内訳及び被験者集団

試験 1155 では, 血清 AQP4-IgG 陰性被験者 18 名（7.8%）及び血清 AQP4-IgG 陽性被験者 213 名（92.2%）の, 計 231 名の被験者を無作為化し, このうち投与を受けた 230 名の被験者を ITT 集団とした.

223 名の被験者（97.0%）が RCP を終了し, 213 名が OLP に移行した. OLP は現在も継続中である. 被験者の内訳の詳細については, 試験 1155 CSR の第 10.1 項を参照のこと.

2.5.4.2.1　被験者内訳及び被験者集団（アジア人, 日本人）

血清 AQP4-IgG 陰性アジア人 2 名（4.3%）及び血清 AQP4-IgG 陽性アジア人 45 名（95.7%）の計 47 名のアジア人を無作為化し, 全被験者を ITT 集団とした. 44 名が OLP に移行した.

血清 AQP4-IgG 陰性日本人 1 名（12.5%）及び血清 AQP4-IgG 陽性日本人 7 名（87.5%）の計 8 名の日本人を無作為化し, 全被験者を ITT 集団とした. このうち 4 名は RCP において AC で判定された発作が発現し, OLP へ移行した. 3 名は RCP の Day 197 の評価完了後, OLP へ移行した.

1 名は RCP 中に IDMC の勧告を受け，OLP へ移行した．

OLP は現在継続中である．

2.5.4.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

RCP において，本剤群及びプラセボ群の人口統計学的特性は投与群間でおおむね良好に均衡していた．ITT 集団では，平均年齢は 42.9 歳であり，65 歳以上の割合はわずかであった（4.3%）．集団全体のうち，90.9%が女性であった．ただし，女性対男性の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者と血清 AQP4‐IgG 陰性被験者の間で異なっており，それぞれ 93.9%対 6.1%及び 52.9%対 47.1%であった．組入れられた被験者における年齢及び性別の分布はいずれも，NMOSD の既知の疫学と一致しており，NMOSD は主に若年女性に発生する．

ITT 集団の大半の被験者（82.6%）は，Day 1 の過去 5 年未満に NMOSD と診断され，診断からの平均罹病期間は Day 1 の過去 2.49 年であり，初回発作からの平均期間は 5.06 年であった．被験者の多く（83.0%）は，組入前に 2 回以上の発作を経験していた．NMOSD の年間再発率は 0.86 であった．

ベースラインの EDSS の中央値は，本剤群で 3.5，プラセボ群で 4.0 であった．ベースラインの EDSS スコアが 5 を超えた被験者は，ITT 集団の約 4 分の 1（24.8%）で，本剤群では 23.6%，プラセボ群では 28.6%であった．ベースラインの EDSS スコアが 1～5 であった被験者は，本剤群では 74.1%，プラセボ群では 71.4%であった．このように，被験者のベースライン時の疾患重症度は広範であった．

NMOSD とそれに伴う発作の診断及び定義に関しては若干の不確かさがあるが，無作為化集団は，同分野の国際的専門家との協力により策定された選択基準を満たした．また，この選択基準は 2015 年の IPND 診断基準（本試験のデザインと開始の後に定められた）と一致した．適格性判定委員会は，レビュー及び組入れ確認のために評価した血清 AQP4-IgG 陰性被験者の約 3 分の 2 を棄却した．この高い棄却率は，血清 AQP4-IgG 陰性被験者における NMOSD 診断の不確かさを象徴するものであり，これにより当該被験者の治験への組入れ数は少なくなった．試験デザインは，20%の血清 AQP4-IgG 陰性被験者の組入れを強制するものではなく，血清 AQP4-IgG 陰性被験者と血清 AQP4-IgG 陽性被験者の比率が報告された比率（20/80%）になるであろうと仮定し，オープン・エンロールメントとした．よって，無作為化集団は，提案する適応症の対象集団を適切に代表するものと考えられる．

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.3.1 項を参照のこと．

2.5.4.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性（アジア人，日本人）

RCP において，アジア人の人口統計学的特性は治療群間でおおむね良好に均衡していた．ITT 集団では，平均年齢は 43.4 歳であり，65 歳以上の割合はわずかであった（4.3%）．集団全体のう

ち, 89.4%が女性であった. ただし, 女性対男性の比率は, 血清 AQP4-IgG 陽性被験者と血清 AQP4-IgG 陰性被験者の間で異なっており，それぞれ 91.1%対 8.9%及び 50.0%対 50.0%であった．ITT 集団の大半の被験者（63.8%）は，Day 1 の過去 5 年未満に NMOSD と診断された．診断からの平均罹病期間は Day 1 の過去 4.12 年であり，初回再発からの平均期間は 5.58 年であった．被験者の多く（85.1%）は，組入れ前に 2 回以上の再発を経験していた．NMOSD の年間再発率は 1.04 であった．ベースラインの EDSS の中央値は，本剤群で 3.5，プラセボ群で 3.5 であった．ベースラインの EDSS スコアが 5 を超えていた被験者は, 23.4%で, 本剤群では 23.1%, プラセボ群では 25.0%であった．ベースラインの EDSS スコアが 1～5 であった被験者は，本剤群では 76.9%，プラセボ群では 75.0%であった.

日本人の ITT 集団 8 名の平均年齢は 50.1 歳であった．65 歳以上の被験者，男性，血清 AQP4-IgG 陰性被験者がそれぞれ 1 名であった．Day 1 の過去 5 年未満に NMOSD と診断された被験者は 1 名と少なく，7 名は 5 年以上前に診断された被験者であり，診断からの平均罹病期間は Day 1 の過去 8.98 年であった．初回再発からの平均期間は 7.73 年であった．組入れ前に 2 回以上の再発を経験した被験者は 7 名であった．NMOSD の年間再発率は 1.23 であった．本剤群 7 名におけるベースラインの EDSS の中央値は 4.0 であった．ベースラインの EDSS スコアが 5 を超えていた被験者は 2 名，1～5 であった被験者は 5 名であった．プラセボ群 1 名におけるベースラインの EDSS は 4.0 であった.

人口統計学的特性及びベースライン特性について，日本人の罹病期間は全体集団及びアジア人に比べて長かった．また，日本人の NMOSD の年間再発率は全体集団及びアジア人に比べて高かった．罹病期間及び年間再発率を除き，全体集団，アジア人及び日本人の間に大きな差異は認められなかった.

アジア人及び日本人の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.1.2 項を参照のこと.

2.5.4.4　有効性に関する結果

2.5.4.4.1　主要評価項目

血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても, 本剤群は, プラセボ群と比較して, AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させた（表 2.5-2，図 2.5-2［血清 AQP4-IgG 陽性集団］及び図 2.5-3［ITT 集団］).

RCP 中の，プラセボ群と比較した本剤群における AC で判定された発作の HR は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.227（95%信頼区間［CI］: 0.1214, 0.4232），ITT 集団では 0.272（95%CI: 0.1496, 0.4691）であり，各集団の p 値は 0.0001 未満であった.

Inebilizumab 投与により，NMOSD 発作は血清 AQP4-IgG 陽性集団で 77.3%，ITT 集団で 72.8%減少した.

表 2.5-2　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Number of subjects with an attack	22 (42.3%)	18 (11.2%)	0	3 (23.1%)	22 (39.3%)	21 (12.1%)
Number of censored subjects	30 (57.7%)	143 (88.8%)	4 (100%)	10 (76.9%)	34 (60.7%)	153 (87.9%)
Hazard ratio [a]		0.227		NA		0.272
95% CI [a]		(0.1214 , 0.4232)		(NA , NA)		(0.1496 , 0.4961)
p-value [a]		< 0.0001		0.9977		< 0.0001

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．
Source: 表 2.7.3-9, Module 2.7.3.

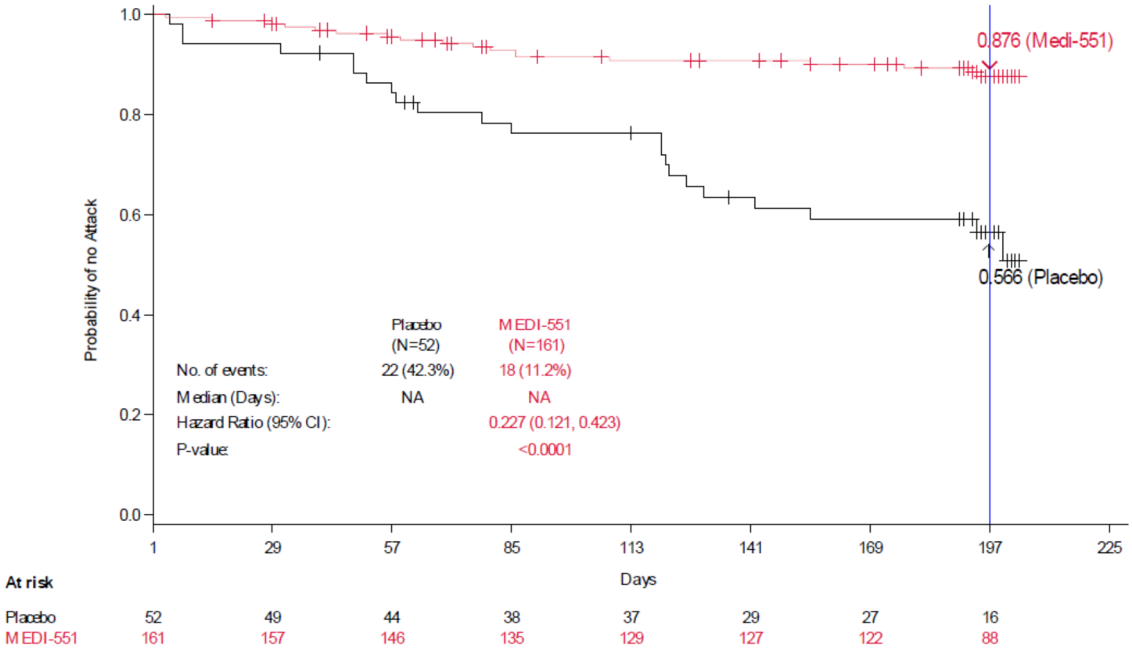


図 2.5-2　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，血清 AQP4-IgG 陽性 ITT 集団）（試験 1155）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable.
Source: 図 2.7.3-2, Module 2.7.3.

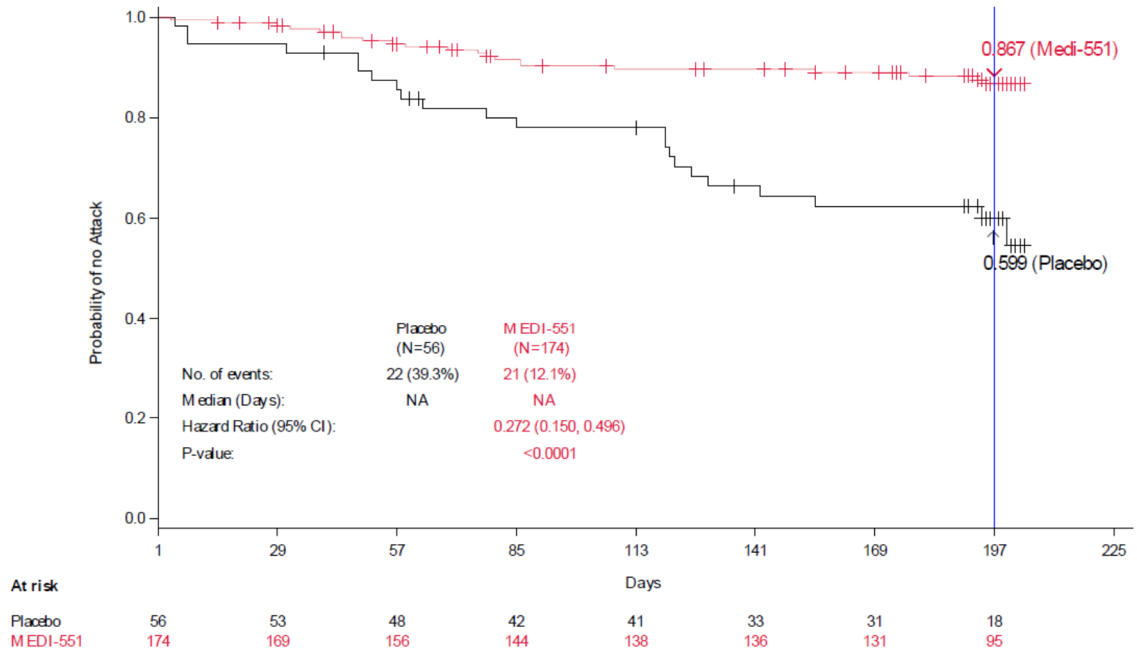


図 2.5-3　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable.
Source: 図 2.7.3-3, Module 2.7.3.

2.5.4.4.1.1　AC で判定された NMOSD 発作の特性

AC で判定された発作 43 名のうち，27 名は脊髄炎，20 名は視神経炎，2 名は脳幹発作であり，6 名は複数の領域に影響を及ぼしていた．本剤群において major と評価された発作の割合は，プラセボ群と比較して低く，28.6%対 45.5%であり， minor は 71.4%対 54.5%であった（1155 CSR の第 11.4.1.1 項）．

2.5.4.4.1.2　主要評価項目の感度分析

Inebilizumab は，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの感度分析すべて（8 つは事前に規定し，1 つは追加した）において NMOSD 発作のリスクを有意に低下させたことから（表 2.5-3），有効性の主要評価結果は頑健であり，検討した因子の影響を受けないことが示された．

第 2.5.4.1.1.2 項で述べた NMOSD 発作の定義及び診断に関する不確実性を考慮すると，複数の NMOSD 発作同定方法すべてにおいて一貫した Inebilizumab の有効性が認められれば，信用に値すると言える．

表 2.5-3　感度分析結果の要約（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

Sensitivity analysis variable(s)	AQP4-IgG sero+ N = 213			Total N = 230		
	Hazard ratio [a]	95% CI [a]	p-value [a]	Hazard ratio [a]	95% CI [a]	p-value [a]
Adjusted by Number of Historical NMOSD Acute Relapses and Baseline EDSS Score	0.228	(0.1207, 0.4297)	<0.0001	0.266	(0.1452, 0.4885)	<0.0001
Time to AC-determined Attack – Unanimous Decision Only	0.248	(0.1261, 0.4861)	<0.0001	0.248	(0.1261, 0.4861)	<0.0001
Including Subjects Who Prematurely Discontinued the RCP Without Experiencing an NMOSD Attack	0.275	(0.1522, 0.4976)	<0.0001	0.338	(0.1911, 0.5967)	0.0002
Based on Clinical Criteria only	0.231	(0.1188, 0.4504)	<0.0001	0.267	(0.1397, 0.5090)	<0.0001
Time to AC-determined attack or rescue therapy	0.285	(0.1626, 0.5000)	<0.0001	0.327	(0.1911, 0.5583)	<0.0001
Time to Investigator - determined NMOSD Attack	0.262	(0.1456, 0.4700)	<0.0001	0.323	(0.1842, 0.5679)	<0.0001
Including Attacks from the SFU up to Day 204 for Subjects Who Prematurely Discontinued the RCP	0.227	(0.1214, 0.4232)	<0.0001	0.272	(0.1496, 0.4961)	<0.0001
Subjects with AC-determined attacks before or on Day 15 are censored at the time of the attack	0.229	(0.1175, 0.4455)	<0.0001	0.282	(0.1493, 0.5343)	0.0001
Time to Subject-reported NMOSD Attacks	0.354	(0.2069, 0.6066)	0.0002	0.393	(0.2345, 0.6599)	0.0004

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP = randomized-controlled period; sero+ = seropositive; SFU = safety follow-up.

a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-10, Module 2.7.3.

2.5.4.4.1.3　主要評価項目（アジア人，日本人）

アジア人の血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団全体のいずれにおいても，本剤群では，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを低下させた（表 2.5-4，図 2.5-4［血清 AQP4-IgG 陽性集団］及び図 2.5-5［ITT 集団］）．RCP 中の，プラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作の HR は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.198（95%CI: 0.0603, 0.6530），ITT 集団では 0.202（95%CI: 0.0613, 0.6629）であった．本剤群では，NMOSD 発作は血清 AQP4-IgG 陽性集団で 80.2%，ITT 集団全体で 79.8%減少した．AC で判定された発作の種類は，発作 12 名のうち，7 名は脊髄炎，5 名は視神経炎であり，複数の領域に影響を及ぼしていた被験者はいなかった．重症度は，事前評価以降の神経学的悪化の程度に基づく探索的スケールでは，本剤群で，28.6%が major，71.4%が minor と評価され，プラセボ群では，それぞれ 40.0%，60.0%であった．感度分析の結果，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの項目の HR がすべて 1 未満であった（表 2.5-5）．Inebilizumab はすべての項目において NMOSD 発作のリスクを低下させたことから，アジア人における有効性の主要評価結果は頑健であり，検討した因子の影響を受けないこ

とが示唆された.

日本人における AC で判定された NMOSD 発作は，血清 AQP4-IgG 陽性集団のプラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 6 名中 2 名（33.3%）に認められ，ITT 集団全体では，プラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 7 名中 3 名（42.9%）に認められた（表 2.5-6）．いずれの集団においても，本剤群は，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作の発現率は低かった．AC で判定された発作の種類は，発作 4 名のうち，1 名は脊髄炎，3 名は視神経炎であり，複数の領域に影響を及ぼしていた被験者はいなかった．重症度は，事前評価以降の神経学的悪化の程度に基づく探索的スケールでは，すべて minor と評価された．血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの感度分析を実施したが，被験者数が少なく，有効性の主要評価結果の頑健性は評価できなかった.

主要有効性評価項目について，全体集団とアジア人では，AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても Inebilizumab 投与により同程度の発作リスク軽減が認められた．日本人は少数であったものの，Inebilizumab 投与により，7 名中 4 名は発作が発現しておらず，発作リスクの軽減効果が認められたと考えられる．なお，全体及びアジア人と比較して，日本人の発作発現率が高かった要因は第 2.5.4.4.3.1 項で考察した.

表 2.5-4　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Number of subjects with an attack	5 (62.5%)	6 (16.2%)	0	1 (50.0%)	5 (62.5%)	7 (17.9%)
Number of censored subjects	3 (37.5%)	31 (83.8%)	0	1 (50.0%)	3 (37.5%)	32 (82.1%)
Hazard ratio[b]		0.198		NA		0.202
95% CI[b]		(0.0603 , 0.6530)		(NA , NA)		(0.0613 , 0.6629)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-11, Module 2.7.3.

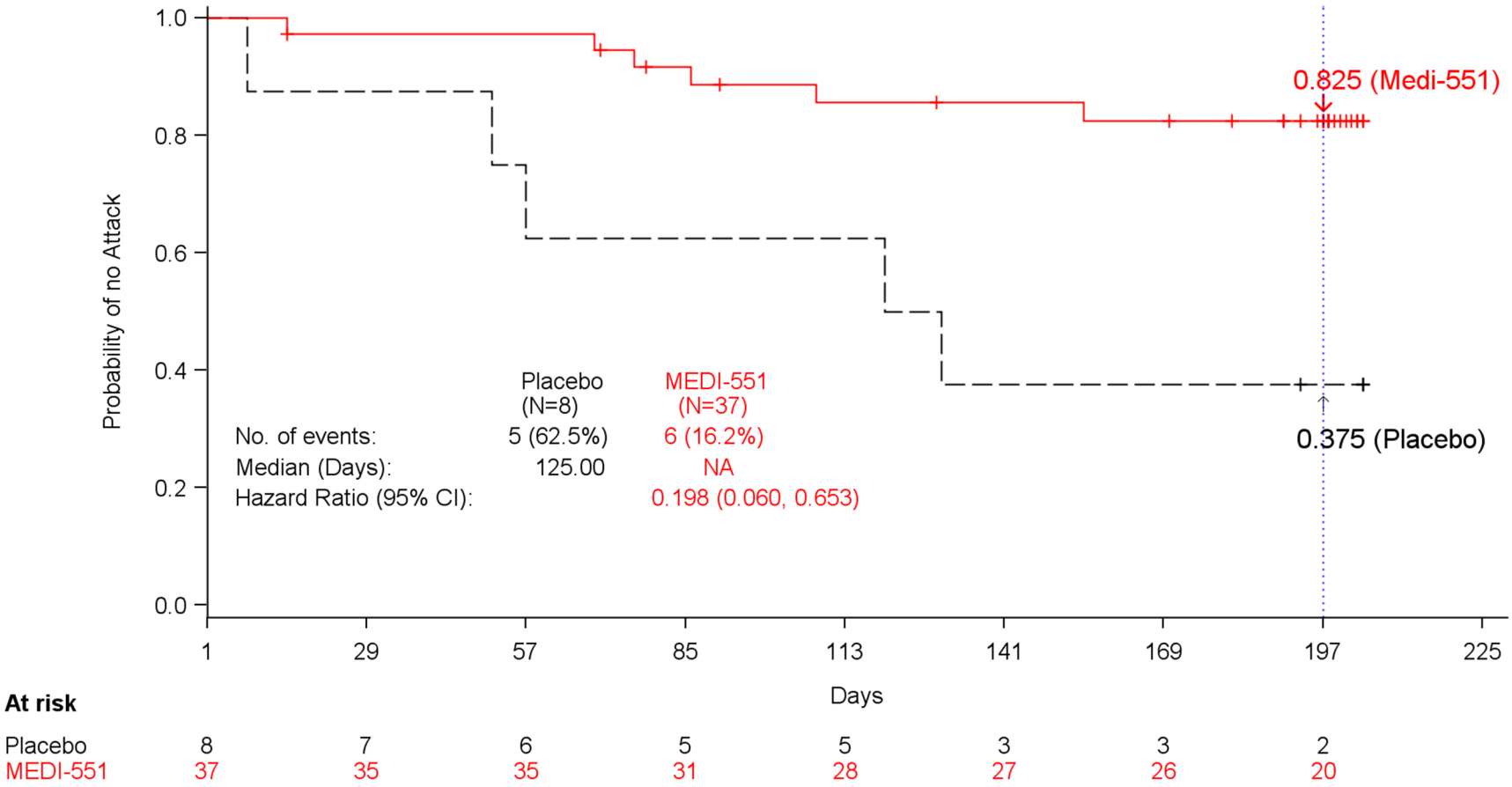


図 2.5-4　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット（RCP，血清 AQP4-IgG 陽性集団）（試験 1155）（アジア人）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; NA = not applicable.
Source: 図 2.7.3-4, Module 2.7.3.

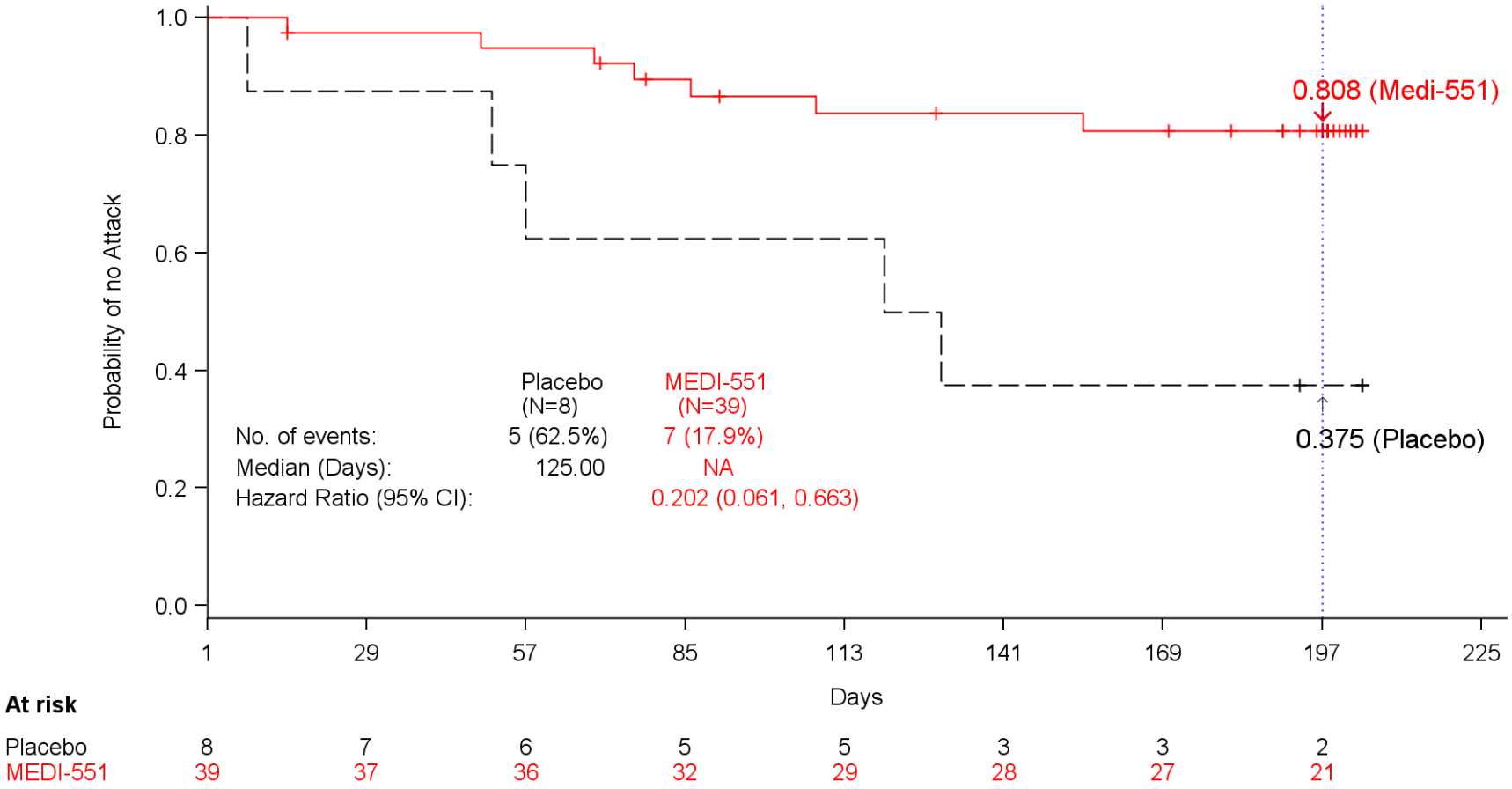


図 2.5-5　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable.

Source: 図 2.7.3-5, Module 2.7.3.

表 2.5-5　感度分析結果の要約（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

Sensitivity analysis variable(s)	AQP4-IgG sero+ N =45		Total N = 47	
	Hazard ratio [a]	95% CI [a]	Hazard ratio [a]	95% CI [a]
Adjusted by Number of Historical NMOSD Acute Relapses and Baseline EDSS Score	0.207	(0.0627, 0.6862)	0.207	(0.0624, 0.6870)
Time to AC-determined Attack – Unanimous Decision Only	0.172	(0.0496, 0.5947)	0.172	(0.0496, 0.5947)
Including Subjects Who Prematurely Discontinued the RCP Without Experiencing an NMOSD Attack	0.225	(0.0711, 0.7127)	0.229	(0.0723, 0.7247)
Based on Clinical Criteria only	0.242	(0.0680, 0.8597)	0.242	(0.0680, 0.8597)
Time to AC-determined attack or rescue therapy	0.338	(0.1151, 0.9902)	0.341	(0.1163, 1.0006)
Time to Investigator - determined NMOSD Attack	0.198	(0.0603, 0.6530)	0.202	(0.0613, 0.6629)
Including Attacks from the SFU up to Day 204 for Subjects Who Prematurely Discontinued the RCP	0.198	(0.0603, 0.6530)	0.202	(0.0613, 0.6629)
Subjects with AC-determined attacks before or on Day 15 are censored at the time of the attack	0.198	(0.0528, 0.7387)	0.202	(0.0542, 0.7567)
Time to Subject-reported NMOSD Attacks	0.381	(0.1322, 1.0995)	0.384	(0.1333, 1.1086)

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP = randomized-controlled period; sero+ = seropositive; SFU = safety follow-up.

a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-12, Module 2.7.3.

表 2.5-6　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Number of subjects with an attack	1 (100%)	2 (33.3%)	0	1 (100%)	1 (100%)	3 (42.9%)
Number of censored subjects	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Hazard ratio[b]		<0.001		NA		<0.001
95% CI[b]		(NA , NA)		(NA , NA)		(NA , NA)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive: MEDI551 = Inebilizumab.

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-13, Module 2.7.3.

2.5.4.4.2　主要な副次的評価項目

4 つの主要な副次的評価項目のうち，EDSS のベースラインからの悪化，活動性 MRI 病変の累積総数，及び入院の累積回数について，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた．

(1) RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者（オッズ比 0.371［95% CI: 0.1807, 0.7633］; p = 0.0070）及び ITT 集団（オッズ比 0.370［95% CI: 0.1850, 0.7389］; p = 0.0049）において，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった．

(2) RCP における活動性 MRI 病変の累積数は，血清 AQP4-IgG 陽性集団（発生率比 0.568［95% CI: 0.3851, 0.8363］; p = 0.0042）及び ITT 集団（発生率比 0.566［95% CI: 0.3866, 0.8279］; p = 0.0034）共に，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった．

(3) NMOSD 関連入院の累積回数は，血清 AQP4-IgG 陽性集団（発生率比 0.258［95% CI: 0.0904, 0.7384］; p = 0.0115）及び ITT 集団（発生率比 0.286［95% CI: 0.1105, 0.7411］; p = 0.0100）共に，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった．

残り 1 つの主要な副次的評価項目である両眼低コントラスト視力については，Inebilizumab による有意な結果は認められなかった．ベースラインから RCP 最終来院における低コントラスト視力スコア変化量は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれについても，本剤群とプラセボ群で同程度であった．投与群間の最小二乗平均の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者では-0.038（95% CI: -2.3122，2.2357; p = 0.9736），ITT 集団では 0.134（95% CI: -2.0254，2.2941; p = 0.9026）であった．

詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.3.2.2 項を参照のこと．

2.5.4.4.2.1　主要な副次的評価項目（アジア人，日本人）

アジア人及び日本人における主要な副次的評価項目の結果を以下に要約する．

(1) アジア人におけるベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者においては，本剤群はプラセボ群より低かった．プラセボ群と比較した本剤群のオッズ比は 0.583（95% CI: 0.0938，3.6306）であった．ITT 集団でも同様の結果が得られた．
日本人におけるベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者では，プラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 16.7%（1/6 名）であった．ITT 集団ではプラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 14.3%（1/7 名）と同様の結果が得られた．
ITT 集団の本剤群における全体，アジア人，日本人の EDSS の悪化の比率は，それぞれ 15.5%，15.4%，14.3%と同程度であった．

(2) アジア人における活動性 MRI 病変の累積数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群はプラセボ群と比較して多かったものの，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.886 及び 0.886 であった．活動性 MRI 病変が認められた被験者の割合は，ITT 集団のプラセボ群では 75%（6/8 名），本剤群では 54%（21/39 名）であった．
日本人における活動性 MRI 病変の累積数は，プラセボ群の 1 名で 3，本剤群の平均値

は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団でそれぞれ 2.8，2.4 であり，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.611 及び 0.611 であった．活動性 MRI 病変が認められた被験者の割合は，ITT 集団のプラセボ群では 100%（1/1 名），本剤群では 71%（5/7 名）であった．

(3) アジア人における NMOSD 関連入院の累積回数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団の両群で 1 回であり，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.216 及び 0.216 であった．
日本人における NMOSD 関連入院の累積回数は，プラセボ群で 0 回（0/1 名），本剤群では血清 AQP4-IgG 陽性被験者では 0 回（0/6 名），ITT 集団では 1 回（1/7 名）であった．

全体集団と同様にアジア人及び日本人においても両眼低コントラスト視力については，Inebilizumab による明らかな効果は認められなかった．アジア人におけるベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれについても，本剤群とプラセボ群で同程度であった．両群の最小二乗平均（LSMean）の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は-0.666（95% CI: -5.9672，4.6361），ITT 集団は-0.624（95% CI: -5.9549，4.7077）であった．日本人におけるベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，プラセボ群 1 名で-18 と大きく悪化した．本剤群では，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団でそれぞれ，-0.187，-4.530 であった．両群の LSMean の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は 17.689（95% CI: 10.3781，24.9993），ITT 集団は 17.689（95% CI: 10.3781，24.9993）であった．

アジア人及び日本人における主要な副次的評価項目の詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.3.2.2 項を参照のこと．

2.5.4.4.3　サブグループ解析

主要評価項目である AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，多重性調整されていない（nominal）p 値を用い，図 2.5-6 に示すように，ITT 集団内のサブグループにおいて評価した．サブグループには，性別，ベースラインの EDSS，過去の NMOSD 再発数，罹病期間カテゴリー，AQP4-IgG 血清反応性及び地域［日本/日本以外］などを含めた．図には示していないが，更に人種，治験参加地域及び NMOSD 発作予防のための過去の治療歴ごとの解析も実施した．これらは，1155 CSR の表 14.2.1.4.1 に要約した．

交互作用検定の p 値から示されるように，いずれのサブグループにおいても治療効果の差は認められなかった．よって，サブグループ解析では，規定のサブグループ全体において，AC で判定された NMOSD 発作の減少に対する Inebilizumab の一貫したベネフィットが示されている．

更に，全 ADA 陽性被験者（Inebilizumab 対プラセボ）及び全 ADA 陰性被験者（Inebilizumab 対プラセボ）の評価から得られた HR（0.274 及び 0.272）に差は認められなかった．（1155 CSR,第 11.6 項を参照のこと）

主要な副次的評価項目である EDSS の悪化，低コントラスト視力スコア，活動性 MRI 病変の累積数及び NMOSD 関連入院回数について，サブグループ解析も行った．各サブグループで認められた治療効果はおおむね一貫している．

低コントラスト視力の評価項目については，NMOSD 再発が 2 回以上のサブグループと比較し

て NMOSD 再発が 2 回未満のサブグループで（nominal p＝0.0129; 交互作用 p 値: 0.0019），日本以外サブグループと比較して日本人サブグループで（nominal p＝0.0026;交互作用 p 値: 0.0317）及び NMOSD 治療歴のない被験者で（nominal p＝0.0251; 交互作用 p 値: 0.0090），本剤群の方が名目上良好であった．注目すべきは，これが，全体の血清 AQP4-IgG 陽性集団又は ITT 集団において統計学的に有意なベネフィットを示さなかった唯一の重要な副次的評価項目であったという点である．これらの結果については，一部のサブグループの被験者数が少ないことを考慮して，慎重に解釈する必要がある．

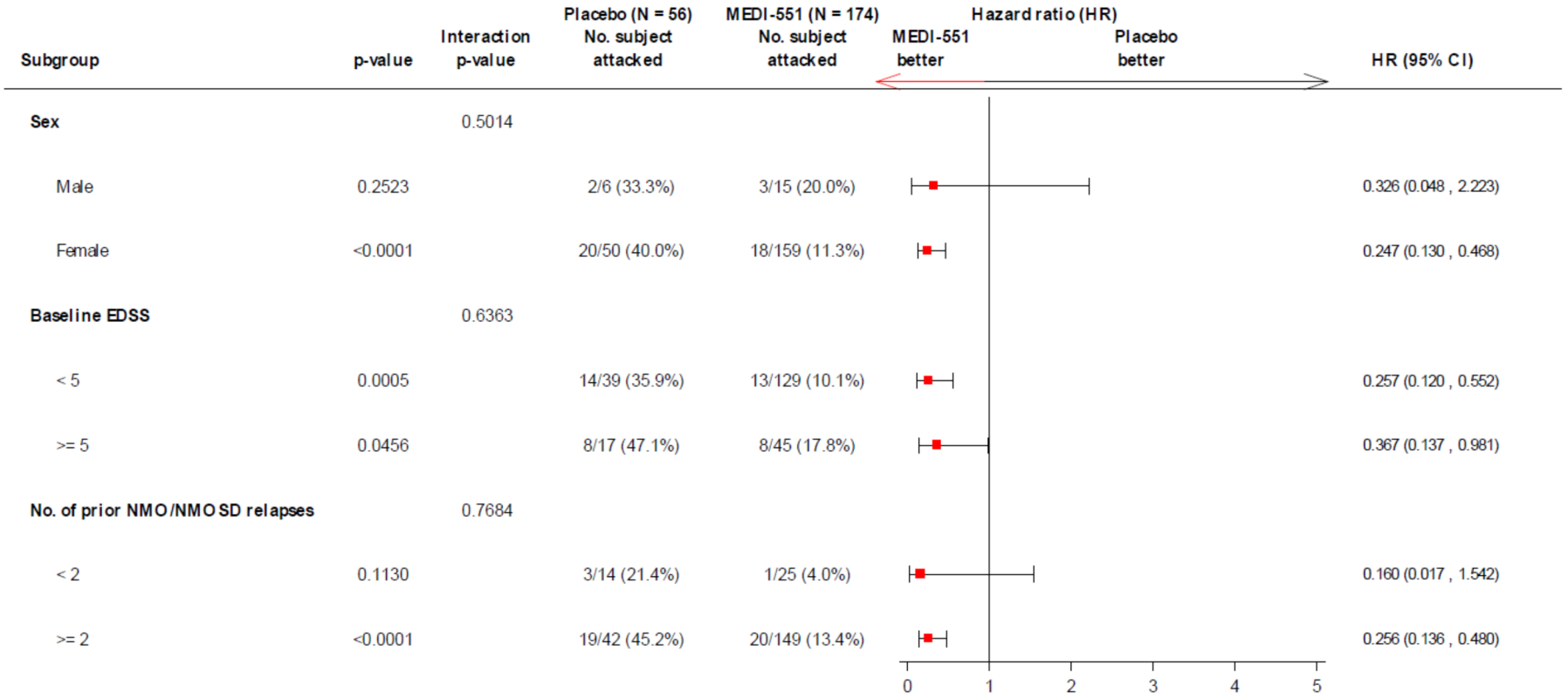


図 2.5-6　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

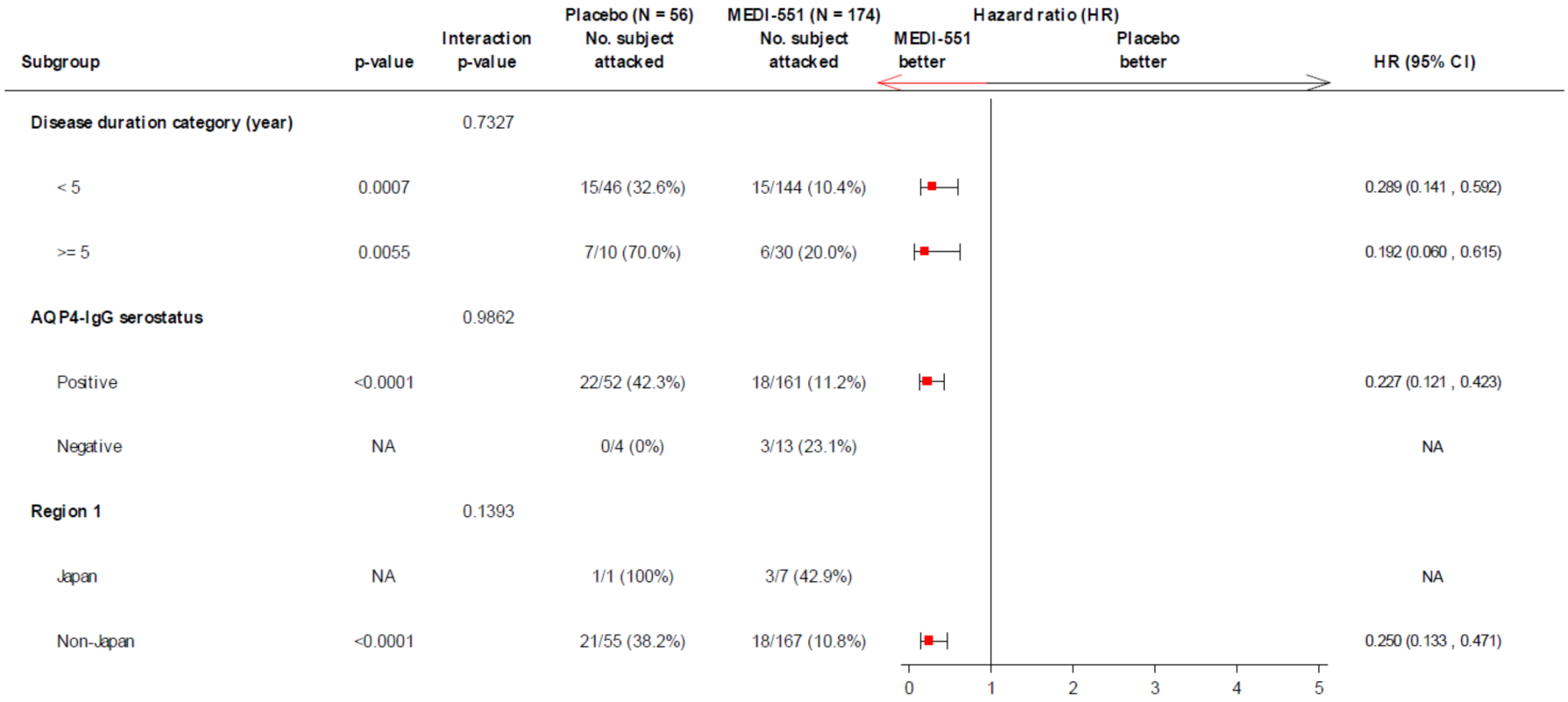


図 2.5-6　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（続き）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder.

Source: 図 2.7.3-6, Module 2.7.3.

2.5.4.4.3.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

アジア人における主要評価項目である AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，図 2.5-7 に示すように，全体集団と同様のサブグループにおいて評価した．一部，交互作用検定の p 値が not applicable となった項目があったものの，各サブグループで認められた治療効果はおおむね一貫していた．なお，AC で判定された発作が発現したアジア人のうち，ADA 陽性被験者はプラセボ群の 1 名のみであった．主要な副次的評価項目のサブグループ解析についても，主要評価項目と同様，交互作用 p 値が not applicable となった項目があったものの，各サブグループで認められた治療効果はおおむね一貫していた．

日本人は少数であるため，全体集団及びアジア人と同様の部分集団解析は実施しなかった．

日本人の本剤群における AC で判定された発作の発現率が全体集団の本剤群と比較して高かった要因を，罹患期間の観点で検討した．罹病期間 5 年以上又は 5 年未満の集団における AC で判定された発作発現率を表 2.5-7 に要約した．全体集団のプラセボ群において，罹病期間 5 年以上の集団は罹病期間 5 年未満の集団に比べて発作発現率が高かった（5 年以上 70.0%，5 年未満 32.6%）．アジア人のプラセボ群においても同様の傾向であった（5 年以上 100.0%，40.0%）．第 2.5.4.3.1 項に示した通り，日本人は罹病期間 5 年以上の割合が全体集団及びアジア人に比べて高かった（全体集団 17.4%，アジア人 36.2%，日本人 87.5%）．罹病期間 5 年以上に着目すると，全体集団，アジア人及び日本人の本剤群における発作発現率はそれぞれ 20.0%，28.6%及び 50.0%であった．日本人は少数のため厳密な比較は困難であるものの，日本人の本剤群における発作発現率は全体集団及びアジア人のプラセボ群の発作発現率に比べ低く，日本人においても Inebilizumab 投与により発作発現率が低下したと考えられる．また，図 2.5-6 に示したとおり，AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，日本人と日本人以外のサブグループ（Region 1）では治療効果の差は認められなかったことからも，全体集団と同様に日本人においても本剤による NMOSD 再発リスクの軽減効果が期待できると考えられる．

アジア人及び日本人におけるサブグループ解析の詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.3.3.1 項及び第 2.7.3.3.3.2 項を参照のこと．

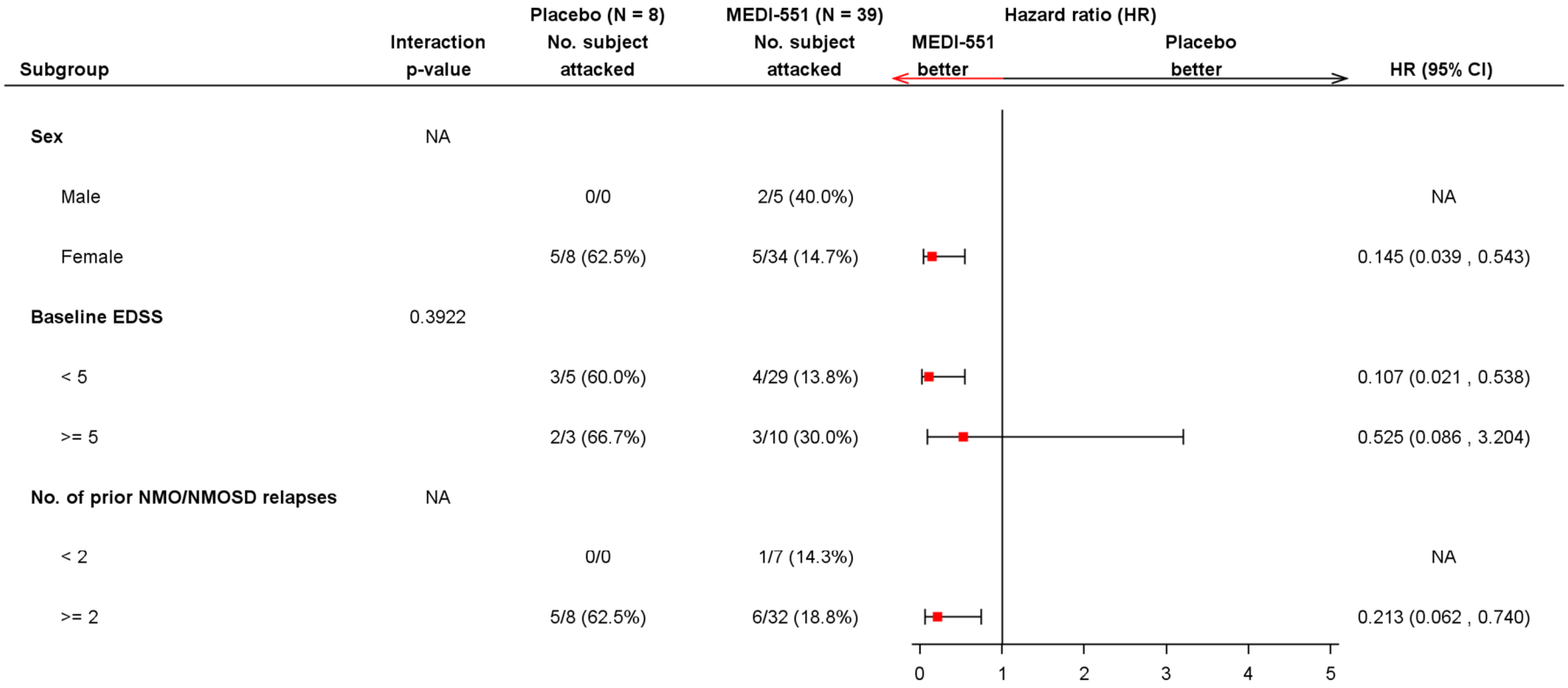


図 2.5-7　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

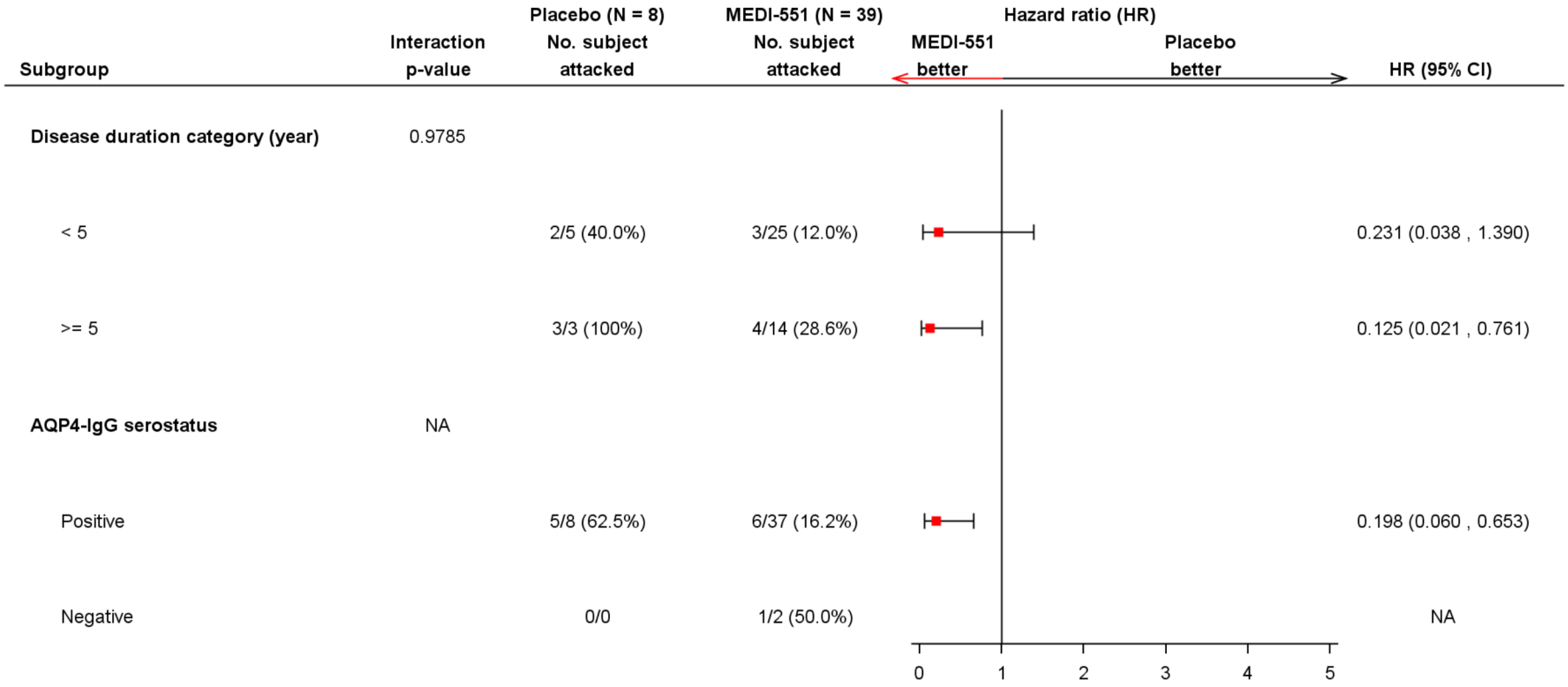


図 2.5-7　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

（続き）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder.

Source: 図 2.7.3-7, Module 2.7.3.

表 2.5-7　AC で判定された発作発現率（罹病期間 5 年以上，5 年未満別）（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

			全体集団		アジア人		日本人	
			Placebo N=56	MEDI551 N=174	Placebo N=8	MEDI551 N=39	Placebo N=1	MEDI551 N=7
Number of subjects with an attack			22 (39.3%)	21 (12.1%)	5 (62.5%)	7 (17.9%)	1 (100.0%)	3 (42.9%)
Disease duration category (Year)	≧5	N	10	30	3	14	1	6
		Number of subjects with an attack	7 (70.0%)	6 (20.0%)	3 (100.0%)	4 (28.6%)	1 (100.0%)	3 (50.0%)
	<5	N	46	144	5	25	0	1
		Number of subjects with an attack	15 (32.6%)	15 (10.4%)	2 (40.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MEDI-551 = Inebilizumab; N = number of subjects.
Source: 表 2.7.3-24, Module 2.7.3.

2.5.4.4.4　効果の持続性

試験 1155 の OLP は継続中である．長期投与期間における有効性の評価は，2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点で得られているデータに基づいて行った．213 名の被験者が OLP に組み入れられ，RCP 及び OLP を通して，225 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 357.75 年であった．OLP 中の有効性解析のための対照薬は存在しない．

RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与されたすべての被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.126 であった．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.13 であった（Module 2.7.3 の第 2.7.3.5.1 項参照）．

RCP 及び OLP 全体及び OLP のみにおける，AC で判定された NMOSD 発作に対する time-to-event の探索的解析により，Inebilizumab の長期的なベネフィットが示唆され，RCP における AC で判定された発作の解析により実証された効果が確認された．図 2.5-8 に示すように，治療期間における AC で判定された初回の発作までの期間で評価したところ，RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与された被験者は，持続的な効果を示し，OLP の Day 337 における生存率推定値は，RCP の Day 197 と同様の数値であった．また，血清 AQP4-IgG 陽性集団においても，同様の結果が得られた．

詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.5 項を参照のこと．

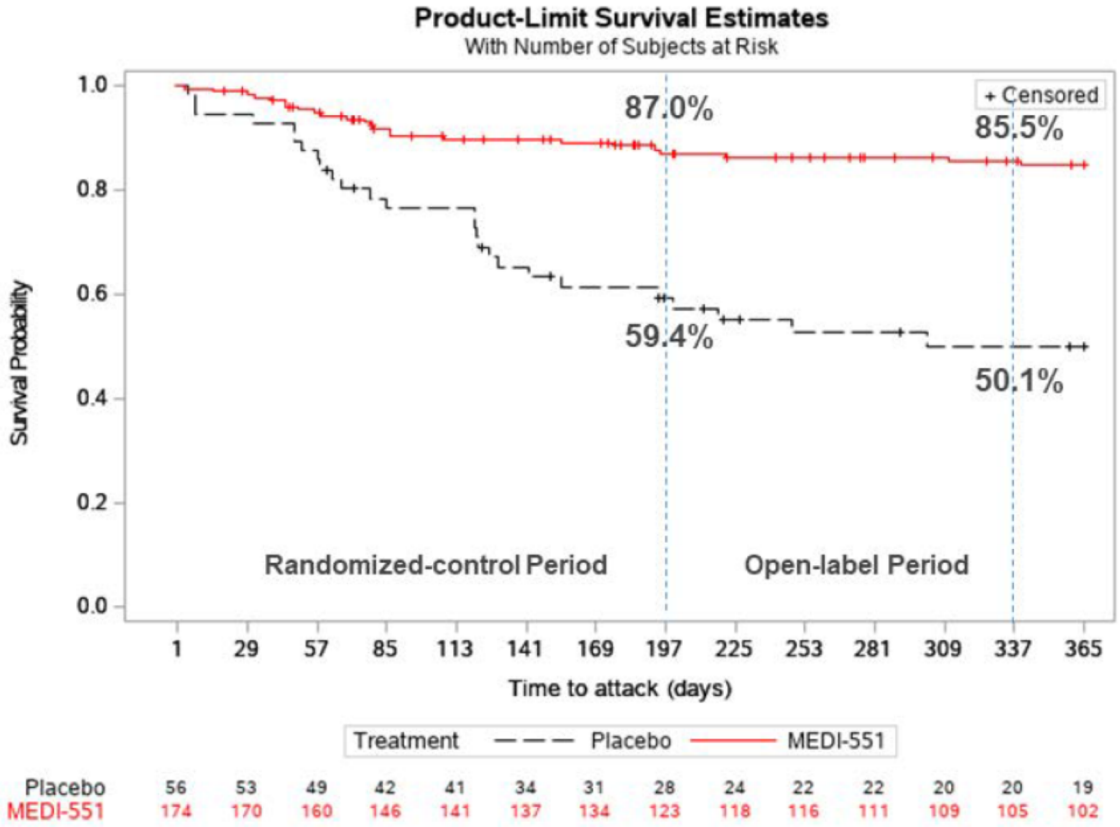


図 2.5-8　AC で判定された初回の発作までの期間（RCP + OLP）（ITT 集団）

AC = adjudication committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: 図 2.7.3-9, Module 2.7.3.

2.5.4.4.4.1　効果の持続性（アジア人，日本人）

アジア人 47 名中 44 名が OLP 及び全体に組み入れられ，46 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 75.94 年であった．RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.158 であった．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.158 であった．アジア人において治療期間を通して AC で判定された初回の発作までの期間を評価した結果を図 2.5-9 に示す．RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与された被験者は，持続的な効果を示し，OLP の Day 337 における生存率推定値は，RCP の Day 197 と同様の数値であった．また，血清 AQP4-IgG 陽性集団においても，同様の結果が得られた．

日本人 8 名中 7 名の被験者が OLP 及び全体に組み入れられ，8 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 13.05 年であった．RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.383 であった．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.388 であった．日本人 8 名のうち RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与された 6 名（3 名は RCP で発作を発現，残り 3 名は発作を発現せず，Day 197 の評価完了後に OLP へ移行）は全被験者，OLP で

発作を認めず，データカットオフ時点で最長 130 週間，発作が抑制されている．なお，RCP でプラセボを投与された 1 名は RCP で発作を発現し，OLP に移行した．OLP の Day 1，Day 15 に Inebilizumab を投与した後，2 回連続して発作を発現したが，その後，半年ごとの Inebilizumab 投与により，データカットオフ時点の OLP の Week 156 まで発作を発現していない．

以上，効果の持続に関して，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率及び，RCP 及び OLP における初回の NMOSD 発作までの期間及び OLP 中の探索的解析の結果，全体集団とアジア人は同程度の Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された．日本人は，NMOSD の年間発生率は全体集団及びアジア人と比較して高かったが，本剤投与前の年間再発率が全体集団及びアジア人と比較して高く（全体集団 0.86，アジア人 1.04，日本人 1.23）であったところ，本剤投与により，0.383 に低下させた．また，日本人で最長 130 週間，発作が発現していない被験者もおり，日本人でも全体集団及びアジア人と同様に，Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された．

詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.5 項を参照のこと．

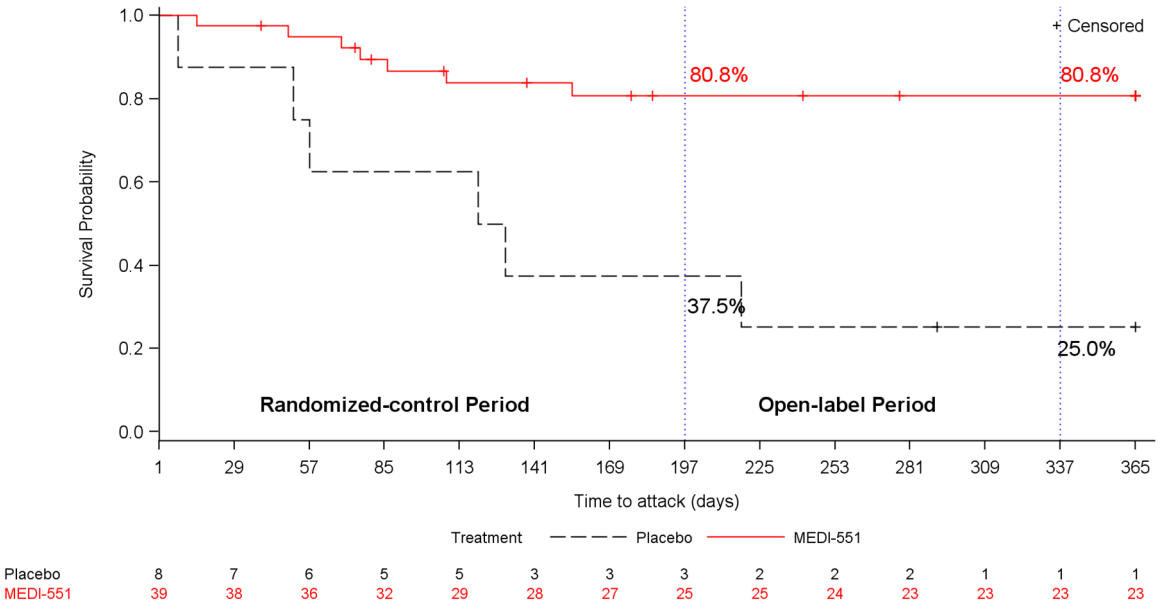


図 2.5-9　AC で判定された初回の発作までの期間
（RCP + OLP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

AC = adjudication committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: 図 2.7.3-12, Module 2.7.3.

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性解析方法

NMOSD 患者の治療における Inebilizumab の安全性評価は，以下の 3 つの治験からのデータに

基づく.

(1)　第 II/III 相ピボタル試験（試験 1155）
　NMOSD 患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する OLP を伴う無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（OLP 継続中，データカットオフ日 2018 年 10 月 26 日）.

(2)　2 つの第 I 相治験（いずれも完了）
1)　試験 CP200
　SSc の成人患者を対象とする，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，Inebilizumab 単回投与試験.
2)　試験 1102
　再発型 MS の成人患者を対象とする，無作為化，盲検，プラセボ対照，用量漸増試験

試験 1155 では，4 つの集団，すなわち，As-treated（いずれかの治験薬投与を受けた）集団，Any Inebilizumab（RCP 又は OLP で Inebilizumab を 1 回以上投与された）集団，Open-label（RCP から得られたベースラインデータがあり，OLP 中に Inebilizumab を 1 回以上投与された）集団，Non-OLP（OLP に移行しなかった As-treated 被験者）集団における安全性に関する結果を解析した．更に，アジア人（人種が Asian である被験者）及び日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）を対象とした解析を実施した.

試験 CP200（As-treated 集団）及び試験 1102（Safety 集団）では，用量を問わず治験薬を投与された全被験者について解析を行った（二重盲検期間中に実際に受けた投与に従って被験者を解析した）.

本項における 3 試験すべてについて，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE），臨床検査値評価（血液検査，血清生化学検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査，及び心電図（ECG）に基づき，安全性を評価した．自殺傾向は，試験 1155（及び治験実施計画書改訂後の試験 1102）において，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて前向きに評価した.

ピボタル試験である試験 1155 の結果を最初に示し（第 2.5.5.2 項），次に第 I 相試験である試験 CP200 及び試験 1102 の結果を簡潔に要約する（第 2.5.5.3 項）.

2.5.5.2　試験 1155（NMOSD 被験者）の安全性に関する結果

2.5.5.2.1　曝露

RCP において，Day 1 と Day 15 に 2 回の治験薬投与が計画された．230 名の被験者（本剤群 174 名，プラセボ群 56 名）が治験薬の投与を受けた．計画された投与を 2 回とも受けた被験者は，本剤群で 96.6%，プラセボ群で 94.6%であった．RCP における総曝露人年は，本剤群で 82.51 人年，プラセボ群で 24.25 人年であった.

試験 1155 の RCP 及び OLP を通して, 225 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた．Any Inebilizumab 集団に割付けられた被験者のほとんどが，365 日間を超えて治験薬の投与を受けている．本試験の OLP は継続中である．データカットオフ日（2018 年 10 月 26 日）時点で，Inebilizumab の総曝露人年は 357.75 人年である.

2.5.5.2.1.1　曝露（アジア人，日本人）

RCP において 47 名のアジア人（本剤群 39 名，プラセボ群 8 名）及び 8 名の日本人（本剤群 7 名，プラセボ群 1 名）が治験薬の投与を受けた．全体集団と同様に，アジア人のほとんどが計画された治験薬投与を 2 回とも受けた．投与を 2 回とも受けたアジア人は，本剤群で 94.9%（39 名中 37 名），プラセボ群で 87.5%（8 名中 7 名）であった．日本人では，本剤群 7 名中 6 名が投与を 2 回とも受けた. 本剤群 1 名及びプラセボ群 1 名は AC で判定された発作が発現したため, RCP の投与は 1 回のみであった.

RCP 及び OLP 全体を通して，46 名のアジア人及び 8 名の日本人が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた．全体集団と同様に，Any Inebilizumab 集団に割付けられたアジア人及び日本人のほとんどが 365 日間を超えて治験薬の投与を受けている．データカットオフ時点で，Inebilizumab の総曝露人年はアジア人において 75.94 年，日本人において 13.05 年である．

2.5.5.2.2　有害事象

NMOSD 被験者において，RCP 及び OLP での Inebilizumab の反復投与は良好な忍容性を示した．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び As-treated 集団において，同様の TEAE プロファイルが認められた．本項の考察では，As-treated 集団に焦点を当てる．血清陰性集団は被験者数が少なすぎたため，明らかな不均衡に基づき結論を見いだすことはできなかった.

表 2.5-8 に RCP 中に報告された TEAE の概要，表 2.5-9 に RCP 中に多く認められた TEAE を示す．TEAE の発現割合は両群間で均衡していた（本剤群 71.8%，As-treated 集団のプラセボ群 73.2%）. RCP 中の死亡はなく, TEAE により治験薬投与を中止した被験者はほとんどいなかった. RCP において，治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）は本剤群で 4.6%，プラセボ群で 8.9%と報告された．基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）による傾向は認められなかった. OLP において最も多く認められた TESAE は，尿路感染であった（4 名）.

表 2.5-8　治験薬投与下で発現した有害事象（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

Subjects [a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
At least one TEAE	37 (71.2%)	117 (72.7%)	4 (100%)	8 (61.5%)	41 (73.2%)	125 (71.8%)
At least one IP related TEAE	13 (25.0%)	39 (24.2%)	1 (25.0%)	2 (15.4%)	14 (25.0%)	41 (23.6%)
At least one TEAE of ≥ Grade 3 severity [b]	7 (13.5%)	13 (8.1%)	0	1 (7.7%)	7 (12.5%)	14 (8.0%)
Death (Grade 5 severity [b])	0	0	0	0	0	0
At least one TESAE [c]	5 (9.6%)	6 (3.7%)	0	2 (15.4%)	5 (8.9%)	8 (4.6%)
At least one TESAE [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] TEAE	8 (15.4%)	15 (9.3%)	0	3 (23.1%)	8 (14.3%)	18 (10.3%)
At least one IP related TESAE [c]	0	1 (0.6%)	0	1 (7.7%)	0	2 (1.1%)
At least one TEAE leading to discontinuation of IP	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.1%)
At least one TEAE leading to dose interruption	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (1.7%)

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatmentemergent serious adverse event.
a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．
b　グレード 3：重症，グレード 4:生命を脅かす，グレード 5：致死的.
c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.
Source: 表 2.7.4-12, Module 2.7.4.

OLP においては，213 名のうち 33 名（15.5%）に 1 件以上の TESAE 及び/又はグレード 3 以上の TEAE が認められ，1 名で投与中止に至る TEAE が発現し，3 名で投与中断となる TEAE が発現した．詳細については，Module 2.7.4 の表 2.7.4-13 を参照のこと．

OLP 中，致死的な TEAE が 2 件認められた（PT は NMOSD 及び肺炎）．プラセボ/Inebilizumab 群の 1 名が Day 31 に脊髄炎の NMOSD 発作を発現した．同被験者は OLP に移行し，OLP の Day 10 の睡眠中に突然死した．死因は NMOSD と報告された．2 人目の被験者は本剤群に無作為割付され，視神経炎の NMOSD 発作後に OLP に移行した．Day 245 に，同被験者は致死的な TESAE である肺炎を発現した．この事象は，新規脳病変発現の合併症であり，確定診断は確立できなかったが，鑑別診断には進行性多巣性白質脳症（PML），急性散在性脳脊髄炎又は非定型 NMOSD 発作が含まれた．詳細については，Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.3 項に示す．

Any Inebilizumab 集団のいずれの治療期間においても，PT 別で最も多く認められた TEAE は，尿路感染（19.6%），上咽頭炎（12.9%），注入に伴う反応（11.6%），関節痛（10.2%）であった（Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.2 項と表 2.7.4-21 参照）．重要な所見は以下のとおりである．

(1)　関節痛の発現割合は，RCP において，本剤群ではプラセボ群よりも高かった（9.8%対 3.6%）．関節痛の発現割合は，OLP では RCP よりも低かった（Inebilizumab/Inebilizumab

群 4.3%，プラセボ/Inebilizumab 群 5.9%）．本剤において関節痛の発現割合を高める可能性のある既知の生物学的要因は存在しない．

(2) そう痒症は，本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，Inebilizumab 0.6%対プラセボ 8.9%．Any Inebilizumab 集団では 2.2%）．そう痒症は，AQP4-IgG 陽性被験者において NMOSD 発作と関連していることから（Netravathi et al, 2017），これは，本剤群において疾患の活動性がより低いことを反映していると考えられる．

(3) 四肢痛は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 4.9%）．この差は，NMOSD 活動性がより低いことを反映していると考えられる．

(4) 嘔吐は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 1.8%）．

表 2.5-9　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上），（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Subjects with at least one TEAE with ≥ 5% in Total Inebilizumab group	37 (71.2%)	117 (72.7%)	4 (100%)	8 (61.5%)	41 (73.2%)	125 (71.8%)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	6 (11.5%)	12 (7.5%)	0	1 (7.7%)	6 (10.7%)	13 (7.5%)
Urinary tract infection	5 (9.6%)	18 (11.2%)	0	2 (15.4%)	5 (8.9%)	20 (11.5%)
Injury, poisoning and procedural complications						
Infusion-related reaction	5 (9.6%)	15 (9.3%)	1 (25.0%)	1 (7.7%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	2 (3.8%)	16 (9.9%)	0	1 (7.7%)	2 (3.6%)	17 (9.8%)
Back pain	2 (3.8%)	11 (6.8%)	0	2 (15.4%)	2 (3.6%)	13 (7.5%)
Nervous system disorders						
Headache	4 (7.7%)	13 (8.1%)	0	0	4 (7.1%)	13 (7.5%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: 表 2.7.4-20, Module 2.7.4.

注入に伴う反応は Inebilizumab のリスクとして特定されている．過敏反応（アナフィラキシー及び重篤な皮膚反応を含む），免疫複合体疾患（血管炎，腎炎），血球減少症，重篤な感染症（ウイルスの再活性化及び日和見感染を含む），及び PML は，Inebilizumab の潜在的リスクである．これらの事象は，試験 1155 において注目すべき有害事象（AESI）として評価された．

全体として，RCP において認められた AESI プロファイルは，Inebilizumab の既知の作用機序及び/又は治療効果と一致していた．主な知見は以下のとおりであった．

(1) アナフィラキシー反応又は過敏症又は PML の事象を発現した被験者はいなかった．免疫複合体疾患は認められなかったが，これは本試験において AESI として明確に評価はしなかった．
(2) Inebilizumab は，プラセボと比較して，注入に伴う反応の発現割合を上昇させることはなかった（RCP において 9.2%対 10.7%）．
(3) SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE が認められた被験者の割合は，RCP において両群間で同程度であった（本剤群 37.9%対プラセボ群 41.1%）．重篤な感染症は，プラセボ群 2 名（3.6%），本剤群 3 名（1.7%）で報告された．プラセボ群（10.7%）では，本剤群（2.9%）よりも日和見感染が認められた被験者の割合が高かった．
(4) 肝機能異常の発現頻度は，本剤群（4.6%）とプラセボ群（3.6%）で同程度であった．Any Inebilizumab 集団の 225 名のうち 2 名（0.9%）の被験者において，SOC「肝胆道系障害」のグレード 3 以上の TEAE が 3 件（急性胆管炎，急性胆嚢炎，及び肝機能異常）発現した．いずれも治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された．
(5) 血球減少症は，本剤群で 8 名の被験者（4.6%）に認められ，プラセボ群では認められなかった．好中球減少症が 4 名，リンパ球減少症が 3 名，リンパ球数減少症が 2 名，白血球減少症が 1 名で認められた．B 細胞はリンパ球の一種であるため，リンパ球減少症及びリンパ球数減少症は，B 細胞を減少させる作用機序と一致している．好中球減少症は，他の B 細胞減少 mAbs でも認められており（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書; OCREVUS USA PI, 2017），クラスエフェクトである可能性がある．
(6) OLP で報告された「PML の可能性」（報告された用語）/「進行性多巣性白質脳症」（PT）は 1 件であり，致死的 TESAE の肺炎と関連していた．本症例は，新規脳病変を有する被験者であり，確定診断は確立できなかったが，鑑別診断には PML，急性散在性脳脊髄炎，又は非定型 NMOSD 発作が含まれた．治験依頼者の評価では，本症例は NMOSD 発作予防治療における Inebilizumab のベネフィット-リスクを変化させるものではないと考えている．

詳細については，Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.2.4.1 項を参照のこと．

2.5.5.2.2.1　有害事象（アジア人，日本人）

アジア人及び日本人における RCP の TEAE の概要を表 2.5-10 及び表 2.5-11 にそれぞれ示す．アジア人において RCP 中に多く認められた TEAE を表 2.5-12 に示す．日本人において RCP 中に認められた TEAE を表 2.5-13 に示す．

RCP のアジア人において，本剤群の TEAE の発現割合はプラセボ群よりわずかに高かった（本剤群 87.2%，プラセボ群 62.5%）．死亡例はなかった．本剤群 1 名（2.6%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した．プラセボ群では投与中止に至った TEAE は認められなかった．本剤群 2 名（5.1%）及びプラセボ群 1 名（12.5%）において 1 件以上の TESAE が認められた．SOC「肝胆道系障害」に属する TESAE は本剤群 1 名で 2 件発現した．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は本剤群 1 名で 1 件，プラセボ群 1 名で 2 件発現した．RCP の日本人において，本剤群の TEAE の発現割合は 7 名中 7 名（100.0%）であった．日本人のプラセボ群 1 名において TEAE は認められなかった．死亡例，TESAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった．

表 2.5-10　治験薬投与下で発現した有害事象（RCP，アジア人，As-treated 集団）
（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Subjects[a] with:	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
At least one event	5 (62.5%)	32 (86.5%)	NA	2 (100%)	5 (62.5%)	34 (87.2%)
At least one investigational product related event	1 (12.5%)	11 (29.7%)	NA	0	1 (12.5%)	11 (28.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (12.5%)	3 (8.1%)	NA	0	1 (12.5%)	3 (7.7%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	NA	0	0	0
At least one serious[c] event	1 (12.5%)	2 (5.4%)	NA	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	1 (12.5%)	3 (8.1%)	NA	0	1 (12.5%)	3 (7.7%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (2.7%)	NA	0	0	1 (2.6%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	1 (2.7%)	NA	0	0	1 (2.6%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	NA	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatmentemergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的．

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: 表 2.7.4-14, Module 2.7.4.

表 2.5-11　治験薬投与下で発現した有害事象（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
Subjects[a] with:	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
At least one event	0	6 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	7 (100.0%)
At least one investigational product related event	0	3 (50.0%)	0	0	0	3 (42.9%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] event	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	0	0	0	0	0
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	0	0	0	0	0
At least one event leading to dose interruption	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatmentemergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的．

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: 表 2.7.4-15, Module 2.7.4.

OLP のアジア人において，44 名中 4 名（9.1%）に 1 件以上の TESAE 及び/又はグレード 3 以上の TEAE が認められた. 死亡例はなかった. 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した. 治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった．OLP の日本人において，7 名中 2 名に TESAE が認められた，うち 1 名の TESAE の重症度はグレード 3 であった．死亡例はなかった. 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した．治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった．OLP のアジア人及び日本人における詳細は，Module 2.7.4 の表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17 を参照のこと.

アジア人の Any Inebilizumab 集団において PT 別で多く認められた TEAE は，関節痛（21.7%），上咽頭炎（21.7%），注入に伴う反応（10.9%）であった．日本人の Any Inebilizumab 集団において PT 別で最も多く認められた TEAE は，関節痛（4 名，50.0%）であった．Any Inebilizumab 集団のアジア人及び日本人における詳細は，Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.2.1.1 項，表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25 を参照のこと.

重要な所見について，全体集団とアジア人及び日本人の比較は以下のとおりであった.

(1) 関節痛の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 9.8%，アジア人 20.5%，日本人 57.1%（7 名中 4 名）であり，アジア人及び日本人の発現割合が高かった．Any Inebilizumab 集団における関節痛の発現割合は，全体集団 10.2%，アジア人 21.7%，日本人 50.0%（8 名中 4 名）であり，RCP の発現割合と同程度であった．Any Inebilizumab 集団のアジア人及び日本人において認められた関節痛の重症度は，グレード 1 又は 2 であった（グレード 1：アジア人 9 名，日本人 3 名；グレード 2：アジア人 1 名，日本人 1 名）.

(2) アジア人におけるそう痒症の発現割合は，全体集団と同様に本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，本剤群 2.6%［1 名］対プラセボ群 25.0%［2 名］）．日本人において，そう痒症は認められなかった.

(3) アジア人及び日本人において，四肢痛及び嘔吐は認められなかった.

表 2.5-12　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上），（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a]	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Subjects with at least one event with ≥5% in Total MEDI-551 group	5 (62.5%)	32 (86.5%)	0	2 (100.0%)	5 (62.5%)	34 (87.2%)
Infections and infestations	4 (50.0%)	11 (29.7%)	0	0	4 (50.0%)	11 (28.2%)
Influenza	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Nasopharyngitis	2 (25.0%)	5 (13.5%)	0	0	2 (25.0%)	5 (12.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	7 (18.9%)	0	0	0	7 (17.9%)
Infusion related reaction	0	4 (10.8%)	0	0	0	4 (10.3%)
Road traffic accident	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Hyperlipidaemia	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	9 (24.3%)	0	0	0	9 (23.1%)
Arthralgia	0	8 (21.6%)	0	0	0	8 (20.5%)
Back pain	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Nervous system disorders	2 (25.0%)	5 (13.5%)	0	0	2 (25.0%)	5 (12.8%)
Headache	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Psychiatric disorders	1 (12.5%)	3 (8.1%)	0	1 (50.0%)	1 (12.5%)	4 (10.3%)
Insomnia	0	1 (2.7%)	0	1 (50.0%)	0	2 (5.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3 (8.1%)	0	0	0	3 (7.7%)
Oropharyngeal pain	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (37.5%)	8 (21.6%)	0	0	3 (37.5%)	8 (20.5%)
Dry skin	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: 表 2.7.4-22, Module 2.7.4.

表 2.5-13　SOC 及び PT 別の TEAE（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a]	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Subjects with at least one event	0	6 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	7 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Lymphopenia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Malaise	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatobiliary disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatic function abnormal	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Immune system disorders	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (14.3%)
Seasonal allergy	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (14.3%)
Infections and infestations	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Infusion related reaction	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hyperlipidaemia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Arthralgia	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Back pain	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)

表 2.5-13　SOC 及び PT 別の TEAE（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7 Placebo N = 1	 MEDI551 N = 6	AQP4-IgG sero- N = 1 Placebo N = 0	 MEDI551 N = 1	Total N = 8 Placebo N = 1	 MEDI551 N = 7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Oropharyngeal pain	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Dry skin	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Eczema	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Vascular disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hypertension	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: 表 2.7.4-23, Module 2.7.4.

AESI について，全体集団とアジア人及び日本人の比較は以下のとおりである．

(1) 全体集団と同様にアジア人及び日本人においても，アナフィラキシー反応，過敏症，PML 又は免疫複合体疾患の事象は認められなかった．

(2) 注入に伴う反応の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 9.2%，アジア人 10.3%，日本人 14.3%（7 名中 1 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．

(3) 感染症が認められた被験者の割合は，RCP の本剤群において全体集団 37.9%，アジア人 28.2%，日本人 28.6%（7 名中 2 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．重篤な感染症は，本剤群において全体集団 3 名（1.7%），アジア人 1 名（2.6%）で報告された．日本人において，重篤な感染症は認められなかった．日和見感染が認められた被験者の割合は，本剤群において全体集団 5 名（2.9%），アジア人 2 名（5.1%）であり，プラセボ群の発現割合を上回ることはなかった［プラセボ群：全体集団 6 名（10.7%），アジア人 1 名（12.5%）］．日本人において，日和見感染は認められなかった．

(4) 肝機能異常の発現頻度は，RCP の本剤群において全体集団 4.6%，アジア人 5.1%であり，全体集団とアジア人は同程度であった．日本人の本剤群における発現は 7 名中 1 名（14.3%）であった．Any Inebilizumab 集団のうちアジア人 1 名において，SOC「肝胆道系障害」のグレード 3 の TEAE が 2 件（急性胆管炎及び急性胆嚢炎）発現した．両事象ともに回復が確認され，治験薬との関連性なしと判断された．

(5) 血球減少症は，RCP の本剤群において全体集団 8 名（4.6%），アジア人 1 名（2.6%），日本人 1 名（14.3%）に認められた．アジア人かつ日本人の 1 名に認められた事象はリンパ球減少症（グレード 2）であった．

アジア人及び日本人における AESI の詳細は，Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.2.4.1.1 項を参照のこと．

2.5.5.2.3　臨床検査及びその他の安全性評価

RCP において，本剤群のリンパ球数がプラセボ群より少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．平均好中球濃度は，本剤群全体では減少していなかった．好中球減少症の発現数は少ないものの，プラセボ群よりも本剤群で多かった．Ig 濃度は Inebilizumab 投与により低下し，IgM で最も顕著であった．これは第 I 相の結果と一致している．ベースライン時に破傷風ワクチン力価が検出された被験者（抗破傷風トキソイド IgG）において，RCP 及び OLP 中に得られた結果から，2.5 年間の Inebilizumab 投与後に破傷風ワクチン力価の低下は示唆されなかった．

他の血液学的検査，血液生化学検査，尿検査において特定された臨床的に意義のある傾向はなかった．

Inebilizumab 投与によって，バイタルサイン，ECG，身体所見，自殺念慮/自殺行動測定において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

臨床検査及びその他の安全性評価の詳細については，Module 2.7.4 の第 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.4 項を参照のこと．

2.5.5.2.3.1　臨床検査及びその他の安全性評価（アジア人，日本人）

RCP のアジア人において，本剤群 1 名にリンパ球減少症が認められた．本症例は日本人であった．RCP の本剤群について，白血球，リンパ球及び好中球においてベースラインから 2 グレードの悪化が認められた被験者の割合を比較したところ，全体集団とアジア人及び日本人の間に大きな差異は認められなかった．なお，グレードは National Cancer Institute の Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した．全体集団と同様にアジア人及び日本人においても，Ig 濃度は Inebilizumab 投与により経時的に低下する傾向が認められた．Inebilizumab 投与後に抗破傷風トキソイド IgG の低下は示唆されなかった．

その他の血液学的検査，血清生化学検査，尿検査において，臨床的意義のある傾向は認められなかった．バイタルサイン，ECG，身体所見，自殺念慮/自殺行動測定において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

アジア人及び日本人における臨床検査の詳細については，Module 2.7.4 の第 2.7.4.3.1.1 項を参照のこと．

2.5.5.2.4　サブグループ解析

RCP における TEAE の発生割合及び種類を，性別，人種，ADA の血清反応性，地域及び NMOSD 発作予防のための治療歴別に，サブグループ間で評価した．これらのサブグループのいずれにおいても，安全性プロファイルに差は認められなかったが，明らかな不均衡に基づいて結論を導き出すには被験者数が少なすぎたサブグループもあった．

NMOSD の既知の疫学と一致して，65 歳以上の被験者は非常に少数であり（合計 10 名，4.3%），TEAE プロファイルに対する年齢の影響は評価しなかった．

2.5.5.2.5　長期安全性データ

OLP 継続中の試験 1155 について，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における安全性データを解析した．更新されたデータのうち主な内容は以下のとおりであった．

新たに 3 名が OLP へ移行し，Open-label 集団の被験者数は 216 名，Any Inebilizumab 集団の被験者数は 225 名であった．Inebilizumab の総曝露人年は 476.27 年であった．死亡例の追加はなく，新たに 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた．TEAE プロファイルに新たな懸念は認められず，アナフィラキシー反応，過敏症又は PML の TEAE は認められていない．OLP において新たに認められた TESAE は，SOC「血液およびリンパ系障害」に属する好中球減少症 1 名，SOC「肝胆道系障害」に属する急性胆嚢炎 1 名，SOC「感染症および寄生虫症」に属する尿路感染 2 名，菌血症 1 名，細気管支炎 1 名，蜂巣炎 1 名，椎間板炎 1 名，副鼻腔炎 1 名，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）」に属する結腸癌第 3 期 1 名，SOC「神経系障害」に属する痙攣発作 1 名，SOC「腎および尿路障害」に属する急性腎障害 1 名であった．これらのうち，治験薬との関連性ありと判断された TESAE は，SOC「感染症および寄

生虫症」に属する細気管支炎，蜂巣炎，副鼻腔炎，SOC「血液およびリンパ系障害」に属する好中球減少症であった．また，新たに 1 名の被験者において妊娠が認められた．本被験者は OLP を中止し，SFP へ移行した．臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に新たな安全性の懸念はなかった．

日本人において新たに 1 名が OLP へ移行し，Open-label 集団及び Any Inebilizumab 集団の被験者数は 8 名であった．日本人において新たに認められた TEAE はグレード 1 又は 2 であり，いずれも治験薬との関連性なしと判断された．日本人において新たな TESAE は認められなかった．全体集団と同様に，日本人においても臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に新たな安全性の懸念はなかった．

以上の更新された安全性データより，全体集団及び日本人において安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えられた．

2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における安全性データの詳細については, Module 2.7.4 の第 2.7.4.7 項及び Module 5.3.5.4-6 を参照のこと．

2.5.5.3　第 I 相試験における安全性

2.5.5.3.1　試験 CP200 の結果（SSc 被験者）

SSc 被験者において，Inebilizumab は 0.1，0.3，1.0，3.0，及び 10.0 mg/kg（評価された最高用量）の IV 投与において，良好な忍容性があると示唆された．注入に伴う反応は，治験薬投与前に前投薬を受けなかった被験者の 3 分の 1 では認められたが，Inebilizumab 投与前に前投薬を受けた被験者では認められなかった. プラセボ群又は Inebilizumab 群全体のいずれにおいても, Inebilizumab の潜在的リスクである，過敏症，免疫複合体疾患，血球減少症，重篤な感染症，又は PML などの TEAE は認められなかった．0.3 mg/kg 及び 1.0 mg/kg Inebilizumab 群で TESAE が 2 件（上室性頻脈及び鎖骨下静脈血栓症）認められ，治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された．しかしながら，両例においては，別の病因も考えられた．本試験では，治験薬との関連性なしと判定された死亡が 1 件認められた．Inebilizumab 投与後に認められた血液検査，血清化学検査，尿検査の臨床検査値，バイタルサイン，ECG，Ig 濃度について，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

2.5.5.3.2　試験 1102 の結果（MS 被験者）

MS 被験者において，Inebilizumab の 30，100，又は 600 mg の 2 回 IV 投与，又は 60 又は 300 mg の単回 SC 投与は，忍容性が良好であると示唆され，許容可能な安全性プロファイルを示した．注入に伴う反応は, プラセボ群と Inebilizumab IV 投与群の両方の被験者に認められた. Inebilizumab 群全体で最も高頻度に認められた TEAE は，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，注入に伴う反応であった．TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）又はグレード

2（中等度）であった．本試験では，複合薬物中毒の結果としての偶発的過量投与による死亡が 1 件認められたが，治験薬との関連性は認められなかった．長期追跡調査（LTFU）期間の被験者に重大な有害事象（AE）は報告されなかった. 投与期間中及び LTFU に移行した全被験者において，総 Ig 濃度及びすべての Ig サブタイプ（IgA，IgE，IgG，IgM）濃度の低下が認められた．最も顕著な減少は IgM で認められた．臨床的意義は不明である．

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

2.5.5.4　特別な集団における安全性

2.5.5.4.1　妊娠と授乳

Inebilizumab の臨床試験から得られた妊婦への曝露に関するデータでは，薬物に起因したリスクに関する情報を提供するためには不十分である．試験中に 1 件の妊娠が認められた．妊娠中，出産時の合併症はなく，乳児に先天異常はなかった．

Inebilizumab 3 mg/kg 及び 30 mg/kg を投与したマウスを用いて実施した出生前及び出生後発生毒性試験では，母動物，胚・胎児発生及び出生後発育への影響は認められなかった．F0 母動物，F1 出生児の全身及び生殖能，F2 胚・胎児発生に関する無毒性量は，評価された最高用量である 30 mg/kg/dose と考えられた．F1 出生児は Inebilizumab の両投与量において，B 細胞数の回復後においてもキーホールリンペットヘモシアニンに対する抗体産生能の減少が認められた．したがって，F1 出生児の発生及び免疫機能に対する無毒性量は決定できなかった．

huCD19Tg マウスを用いて実施した受胎能及び胚・胎児発生毒性試験では，Inebilizumab 投与により受胎率及び妊娠マウス数/同居マウス数比の減少が認められたが，胚・胎児発生に対する Inebilizumab の影響は認められなかった．母動物への投与により胎児の肝臓において huCD19+ B 細胞の減少が認められたことから，Inebilizumab は胎盤を通過し B 細胞を減少させることが示唆されたが，胎児にはこの B 細胞減少による毒性所見は認められなかった．

2.5.5.4.2　腎機能障害及び肝機能障害

Inebilizumab に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．

軽度から中等度の糸球体濾過量減少及び軽度から中等度の肝機能障害を有する患者を臨床試験の対象とした．

母集団 PK 解析によると，推定糸球体濾過量が 51～89 mL/min/1.73m^2 の被験者と，腎機能が正常な被験者において，Inebilizumab のクリアランスは同等であった．

IgG mAb の主な消失経路は肝臓を介したものではないため，肝酵素の変化が Inebilizumab のクリアランスに影響するとは考えられない．母集団 PK 解析によると，ベースラインの肝機能バイオマーカーは，Inebilizumab のクリアランスに対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった．Hy の肝機能障害は認められなかった．

2.5.5.4.3　小児

Inebilizumab の安全性は，18 歳未満の被験者では評価されていない.

2.5.5.4.4　高齢者

ピボタル試験 1155 を含む Inebilizumab の臨床試験において，65 歳以上の被験者の数は，若年被験者と異なる反応を示すかを判定するのに十分ではなかった.

母集団 PK 解析によると，年齢は Inebilizumab のクリアランスに影響しなかった.

2.5.5.5　過量投与と乱用の可能性

試験 1102 では，Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab 600 mg を IV 投与したが，MS 被験者における安全性プロファイルは許容可能であった.

Inebilizumab の過量投与に対する特別な治療法はない. 過量投与が生じた場合には，必要に応じて適切なモニタリングを行い，支持的に治療すること.

Inebilizumab による患者の薬物乱用又は依存の可能性を示すエビデンスはなく，予測もされない.

2.5.5.6　離脱と反跳

離脱又は反跳作用を評価するための試験は実施されていない.

2.5.5.7　運転又は機械操作の能力に及ぼす影響

その作用機序に基づき，Inebilizumab は，運転及び機械の使用に影響を及ぼさないか又は無視できる程度であると予想される.

2.5.5.8　市販後データ

Inebilizumab はいずれの国においても承認されていないため，市販後の安全性報告は得られていない.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

NMOSD は重篤な疾患であり，発作は障害や死亡を含む神経学的に非可逆的な結果につながる可能性がある．本邦において NMOSD の再発予防を効能・効果として承認された薬剤はエクリズマブのみである. なお, エクリズマブの投与は NMOSD の AQP4-IgG 陽性患者に限定されている. エクリズマブは補体カスケードの補体 C5 に結合する mAb であり，終末補体複合体活性を阻害す

ることにより NMOSD 発作のリスクを軽減させる．エクリズマブ以外の治療法はいずれも低水準のエビデンスに基づく経験的なものであり，前向き無作為化試験で検証されたものは一つもなく，承認適応外の使用である．

Inebilizumab は CD19 に結合する新たな作用機序の mAb である．CD19 はプロ B 細胞から形質芽細胞や一部の形質細胞に発現していることから，Inebilizumab は広範な B 細胞系列を減少させ，AQP4-IgG やその他の自己抗体の産生を抑制することにより NMOSD 発作のリスクを軽減させると考えられる．以下に，Inebilizumab 300mg 投与の NMOSD におけるベネフィット及びリスクを考察する．

2.5.6.1　臨床的ベネフィット（全体集団）

NMOSD 患者を対象に実施された第 II/III 相ピボタル試験（試験 1155）の主要評価項目は達成した．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，RCP の Day 1 及び Day 15 における Inebilizumab 300 mg の IV 投与は，プラセボ投与と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させた．試験には血清 AQP4-IgG 陰性被験者が組入れられたが，本集団は試験対象集団の約 8%に過ぎず，このサブグループの被験者数及び事象に基づいて結論を見いだすことは困難であった．

RCP 中の，プラセボ群に対する本剤群における AC で判定された発作の HR は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.227（95%CI: 0.1214, 0.4232），ITT 集団では 0.272（95%CI: 0.1496, 0.4691）であり，各集団の p 値は 0.0001 未満であった．

Inebilizumab は，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団のいずれにおいても，9 つの感度分析すべてで NMOSD 発作のリスクを有意に低下させたことから，有効性の主要評価結果は頑健であり，検討した因子の影響を受けないことが示された．これらには，再発歴及びベースラインの障害（EDSS），全員一致の AC 判定のみにより同定された発作，治験責任医師の決定のみにより同定された発作，中止した被験者において SFP 中に生じた発作の算入，発作までの期間又はレスキュー薬投与までの期間の複合評価項目，発作を経験することなく RCP を早期に中止した被験者の算入，治療開始後 15 日以内（治験薬の 2 回目の投与を受ける前）に発作を発現した被験者の打ち切り，又は被験者報告による発作によって調整した解析が含まれた．

AC で判定された NMOSD 発作の種類は両群において同様であり，大部分が脊髄炎（計 27 件）と視神経炎（計 20 件）であった．ただし，発作の重症度は，本剤群の方が低いことが示唆された．本剤群において Major と評価された発作の割合は，プラセボ群と比較して低く，Minor と評価された割合は大きかった．

4 つの主要な副次的評価項目のうち，EDSS のベースラインからの悪化，活動性 MRI 病変の累積総数，及び NMOSD 関連の入院の累積回数について，本剤群はプラセボ群と比較して Inebilizumab における統計学的に有意な改善が認められた．

NMOSD における妥当性が確認された尺度は存在しないが，EDSS は MS における障害の程度を評価する一般的な尺度であることから，EDSS は NMOSD 患者における障害レベルの適切な尺

度であると考えられる．EDSS 及びそれに関連する機能別障害度スコアは，障害を定量化し，障害の経時的変化をモニタリングする．スコアの範囲は神経学的検査正常から死亡までである．ベースラインから RCP 終了時までの EDSS で評価した障害状態の悪化を示した被験者の割合は，本剤群で有意に低かった．血清 AQP4-IgG 陽性被験者の障害悪化のオッズ比は 0.371（95%CI: 0.1807，0.7633，p＝0.0070）で，ITT 集団のオッズ比は 0.370（95%CI: 0.1850，0.7389，p＝0.0049）であった．よって，この結果は，NMOSD 患者における身体障害の悪化を軽減するために Inebilizumab を使用する提案を裏付けるものである．

主要評価項目及び主要な副次的評価項目のうち 3 項目における有意な結果は，発作リスクの低下と，障害状態（EDSS により評価）及び医療利用（NMOSD 関連入院日数により評価）との関連を示唆している．

残り 1 つの主要な副次的評価項目である両眼低コントラスト視力については，被験者集団全体において Inebilizumab による有意な結果は認められなかった．視神経炎発作が少ないにもかかわらず，本剤群でベネフィットが認められなかったのは，多くの被験者が低コントラスト視力不良の状態で試験を開始したため，そのような被験者において悪化を実証することが困難であったためと考えられる．また，両眼視力評価では，片眼の視神経炎発作後の変化を検出する感度が低い可能性がある．

主要評価項目のサブグループ解析では，人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（性別，ベースラインの EDSS，過去の NMOSD 再発数，罹病期間，AQP4-IgG 血清反応性，地域［日本/日本以外］，人種，治験参加地域，及び NMOSD 発作予防のための過去の治療歴）に関する事前に規定したサブグループすべてにおいて，AC で判定された NMOSD 発作の減少に対する，Inebilizumab の一貫したベネフィットが示されている．これらの主要評価項目に関するサブグループ解析のいずれにおいても，有意な交互作用の p 値は認められなかった．副次的評価項目のサブグループ解析でも，血清 AQP4-IgG 陽性被験者及び ITT 集団について統計学的に有意な結果を示した 3 つの副次的評価項目すべてにおいて，Inebilizumab の一貫したベネフィットが示された．

本試験の OLP は継続中である．AC で判定された NMOSD 発作に対する time-to-event の探索的解析において，RCP 及び OLP を通して Inebilizumab を投与された被験者は持続的な治療効果を示したことから，Inebilizumab による治療を継続することの長期的なベネフィットが示唆された．RCP でプラセボを投与された被験者では，OLP で Inebilizumab に切り替えた場合，RCP の本剤群に認められたのと同様の Inebilizumab 治療効果が示された．

RCP における主要評価項目及び主要な副次的評価項目の曝露-反応解析と，OLP において認められた末梢血中の CD20 陽性 B 細胞減少の持続により，NMOSD 治療のための Inebilizumab の適切な投与レジメンは，Day 1，Day 15，及びその後 6 ヶ月ごとに 1 回の 300 mg 用量の IV 投与であることが確認された．有効性が頭打ちとなる域である用量 300 mg は，試験 1155 における PK 変動の影響を最小限に抑えた．有効性の主要評価項目において，体重及び ADA の有無による明らかな影響は認められなかった．母集団 PK 解析及び有効性解析に基づくと，いずれのサブグループにおいても用量調節は不要である．

2.5.6.2　臨床的リスク（全体集団）

NMOSD 患者の治療における Inebilizumab の安全性の評価は，NMOSD 患者を対象に実施された第 II/III 相ピボタル試験（試験 1155）のデータに基づいており，SSc 被験者及び MS 被験者を対象に実施された第 I 相試験のデータによって裏付けられている．

試験 1155 の NMOSD の被験者では，Inebilizumab 300 mg の IV 単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった．また，SSc 被験者及び MS 被験者において，Inebilizumab の単回及び複数回投与（最大 600 mg の IV 投与）の忍容性は良好であると示唆された．

試験 1155 において，RCP 中の TEAE の発現割合は投与群間で均衡していた（本剤群 71.8%，プラセボ群 73.2%）．RCP 中の死亡はなく，OLP 中の死亡は 2 件であった．プラセボ/Inebilizumab 群の 1 名の被験者が脊髄炎の発作を発現し，死因は NMOSD と報告された．OLP における 2 人目の死亡は，致死的 TESAE の肺炎と関連していた．本症例は，新規脳病変を有する被験者であり，確定診断は確立できなかったが，鑑別診断には PML，急性散在性脳脊髄炎又は非定型 NMOSD 発作が含まれた．

TESAE を発現した被験者の割合は投与群間で同様であり，PT 又は SOC による傾向は認められなかった．TEAE により治験薬投与を中止した被験者はほとんどなく，大半の TEAE は軽度から中等度（重症度グレード 1 又は 2）であった．Inebilizumab の AE プロファイルは，OLP において，おおむね一貫していた．

RCP 及び OLP 共に，Inebilizumab の投与を受けた被験者において，PT 別で最も多い TEAE は，尿路感染，上咽頭炎，注入に伴う反応及び関節痛であった．全体として，認められた TEAE の種類は，Inebilizumab の作用機序及び/又はその治療効果のいずれかを反映していると示唆された．

特定された Inebilizumab のリスクの 1 つは，注入に伴う反応である．試験 1155 の RCP において，注入に伴う反応を発現した被験者の割合は，本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 9.2%及び 10.7%）．Inebilizumab 投与を受けた全被験者において，最も多く認められた注入に伴う反応の症状は，頭痛と悪心であった．注入に伴う反応はすべて，グレード 1 又はグレード 2 であった．

過敏反応（アナフィラキシー及び重篤な皮膚反応を含む），免疫複合体疾患（血管炎，腎炎），血球減少症，重篤な感染症（ウイルスの再活性化及び日和見感染を含む）及び PML は，本剤の作用機序又は mAb 治療の特性に基づく，Inebilizumab の潜在的リスクである．

本試験の RCP において，アナフィラキシー反応，過敏症又は PML を発現した被験者はなく，免疫複合体疾患も認められなかった．プラセボ群（10.7%）では，本剤群（2.9%）よりも日和見感染が認められた被験者の割合が高かったが，感染症が発現した被験者の割合は，両群において同等であった．重篤な感染症の発現割合は両群とも低かった（プラセボ群 3.6%，本剤群 1.7%）．肝機能異常の発現頻度は，本剤群とプラセボ群で同程度であった．血球減少症は，本剤群で 4.6%に認められ，プラセボ群では認められなかった．また，本剤群では，好中球減少症が 4 名，リンパ球減少症が 3 名，リンパ球数減少症が 2 名，白血球減少症が 1 名で認められた．B 細胞はリンパ球の一種であるため，リンパ球減少症及びリンパ球数減少症は，B 細胞を減少させる作用機序と

一致している．好中球減少症は，他の B 細胞減少 mAbs でも認められており（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書; OCREVUS USA PI, 2017），クラスエフェクトである可能性がある．

OLP において，AESI の各カテゴリーの発現割合は RCP と同様であった．OLP で報告された「PML の可能性」（報告された用語）/「進行性多巣性白質脳症」（PT）は 1 件で，上述した致死的 TESAE の肺炎と関連しており，確定診断は確立できなかった．

全体として，RCP において認められた AESI プロファイルは，予想される Inebilizumab のリスクプロファイルと一致していた．特定されたリスク及び潜在的リスクは，B 細胞減少薬の予想される効果と一致しており，添付文書によって提供する情報及び標準的な医薬品安全性監視の実践によって管理できる．

本剤群のリンパ球数がプラセボ群と比較して少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．平均好中球濃度は，本剤群全体では減少していなかった．好中球減少症の発現数は少ないものの，本剤群はプラセボ群よりも多かった．Ig 濃度は Inebilizumab 投与により低下した．臨床的続発症を伴わないと考えられるこれらの変化を除き，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査において他の所見は認められなかった．

バイタルサイン，ECG 評価，身体所見又は自殺念慮/自殺行動測定において，Inebilizumab 投与に関連する意義のある傾向は認められなかった．

2.5.6.3　ベネフィット-リスク評価（全体集団）

試験 1155 の結果により，NMOSD 発作リスクの低下について，有意性の高い頑健なベネフィットが実証された．認められたベネフィットは，発作評価方法の違いに対する感度が低く，人口統計学的特性及び疾患関連特性に基づくサブグループ間で一貫していた．更に，4 つの主要な副次的評価項目のうち 3 つにおいてベネフィットが認められた．

ピボタル試験である試験 1155 において，Inebilizumab の良好な安全性プロファイルが認められた．全体として，試験結果は，第 I 相プログラムの結果に基づいて予想されたもの及び治験薬の作用機序及び/又は治療効果と一致していた．Inebilizumab において特定されたリスクは 1 つのみ，すなわち注入に伴う反応であり，試験 1155 において，Inebilizumab 投与は，プラセボと比較して，注入に伴う反応の発現割合を上昇させることはなかった．

確定診断は確立できなかったが，鑑別診断に PML，急性散在性脳脊髄炎又は非定型 NMOSD 発作が含まれた新規脳病変によって死亡した被験者に関する症例は，Inebilizumab のリスク-ベネフィットを評価する際に考慮すべきである．徹底的な評価の後，治験依頼者は，本症例は Inebilizumab のベネフィット-リスク比を変化させるものではないとの結論に達した．

特定されたリスク及び潜在的リスクは，添付文書に記載される日常的なリスク最小化措置によって適切に管理できると予想される．

RCP における主要評価項目及び主要な副次的評価項目の曝露-反応解析と，OLP における末梢血中の CD20 陽性 B 細胞減少の持続により，NMOSD 治療のための Inebilizumab の適切な投与レジメンは，推奨した Day 1，Day 15 及びその後 6 ヶ月ごとに 1 回の 300 mg 用量の IV 投与である

ことが確認された．有効性が頭打ちとなる域である 300 mg 用量は，試験 1155 における PK 変動の影響を最小限に抑えた．有効性の主要評価項目において，体重及び ADA の有無による明らかな影響は認められなかった．母集団 PK 解析及び有効性解析に基づくと，いずれのサブグループにおいても用量調節は不要である．安全性に関する所見を要約すると，この投与レジメンが NMOSD の被験者において良好な忍容性を有することが示唆された．

これらのデータは，Inebilizumab が NMOSD 患者においてプラスのベネフィット-リスクプロファイルを有することを示している．

2.5.6.4　日本人におけるベネフィット-リスク評価

試験 1155 に組み入れられた日本人における有効性，安全性，PK 及び PD を検討した．有効性及び安全性については，アジア人の解析結果を含めて検討した．

有効性に関して，全体集団とアジア人では，主要評価項目である AC で判定された NMOSD 発作のリスクを同程度軽減した．日本人は少数例であるものの，本剤群では，7 名中 4 名（57.1%）に AC で判定された NMOSD 発作は発現しなかった．また，主要評価項目のサブグループ解析の結果，日本と日本以外の地域や人種に関するサブグループにおいて治療効果の差は認められず，AC で判定された NMOSD 発作の減少に対する一貫したベネフィットが示された．主要な副次的評価項目に関しても，NMOSD 患者における障害レベルの適切な尺度である EDSS 評価において全体集団，アジア人及び日本人の本剤群で同程度の悪化抑制が認められた．また，治療期間（RCP 及び OLP）を通して Inebilizumab を投与した結果，全体集団，アジア人と同様，日本人でも，Inebilizumab 投与前と比較し，年間発作率が明らかに低下し，Inebilizumab 投与の長期的な再発予防効果が示唆された．

安全性に関して，アジア人及び日本人においても Inebilizumab の良好な安全性プロファイルが認められた．アジア人における TEAE 及び AESI のプロファイルは全体集団と同様の結果であった．日本人については限られた被験者数での結果ではあるものの，日本人と全体集団で TEAE 及び AESI のプロファイルに大きな差異は認められず，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた．Inebilizumab 投与による白血球，リンパ球，好中球及び Ig への影響は全体集団とアジア人及び日本人で同様であった．アジア人及び日本人においてもその他の臨床検査項目，バイタルサイン，ECG 評価，身体所見又は自殺念慮/自殺行動測定において，Inebilizumab 投与に関連する意義のある傾向は認められなかった．

PK に関して，日本人における Inebilizumab の血清中濃度及び PK パラメータは外国人におけるこれら項目のばらつきの範囲内であった．PD に関して，日本人及び外国人の血中 CD20 陽性 B 細胞の推移は重複していた．

以上より，全体集団と同様に日本人被験者においても，Inebilizumab はプラスのベネフィット-リスクプロファイルを有することが示唆された．また，日本人における Inebilizumab の PK 及び PD は外国人と大きく違わないことから，全体集団と同じ用法用量が適切であると考えられた．

2.5.6.5　総合的結論

試験 1155 の主要評価項目は達成した．Inebilizumab は，プラセボと比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを，AQP4-IgG 陽性集団で 77.3%，ITT 集団で 72.8%統計学的に有意に低下させた．有効性に関する主要評価結果は，4 つの主要な副次的評価項目のうち EDSS のベースラインからの悪化，活動性 MRI 病変の累積総数，及び入院の累積回数の，プラセボと比較した Inebilizumab による統計学的に有意な改善によって裏付けられた．残り 1 つの主要な副次的評価項目である低コントラスト視力については，Inebilizumab による有意な治療効果は認められなかった．血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団において，主要評価項目及び副次的評価項目共に同様の結果が得られたが，血清 AQP4-IgG 陽性被験者が ITT 集団の大部分を占めることには留意すべきである．AC で判定された NMOSD 発作に対する time-to-event の探索的解析では，Inebilizumab 治療継続による持続的なベネフィットが示唆されている．

試験 1155 の NMOSD の被験者では，Inebilizumab 300 mg の IV 単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった．認められた TEAE プロファイルは，おおむね治験薬の作用機序及び/又は治療効果と一致していた．臨床検査所見として，リンパ球数減少，Ig 濃度の低下，好中球減少症が低割合で認められた．本試験において，バイタルサイン，ECG，身体所見，自殺リスク評価において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．本試験では 2 件の死亡が報告されており，1 件は NMOSD 発作に起因するものであった．もう 1 件の死亡は致死的肺炎と関連しており，被験者は鑑別診断に PML，急性散在性脳脊髄炎又は非定型 NMOSD 発作が含まれた新規脳病変を発現した．これらの事象は，治験薬のベネフィット-リスク比に実質的な影響を及ぼすものではないと考えられる．

SSc 被験者（最大 10 mg/kg の IV 投与）及び MS 被験者（最大 600 mg の IV 投与及び 300 mg の SC 投与）において，Inebilizumab の単回及び/又は複数回投与の忍容性は良好であると示唆された．いずれの試験においても，試験 1102 における Ig 濃度低下を除き，臨床検査，バイタルサイン，ECG 又は身体所見において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

試験 1155 に組み入れられた NMOSD の日本人において，Inebilizumab は全体集団及びアジア人とおおむね同様の発作リスクの低減，身体障害度の悪化抑制，長期的ベネフィットを示した．安全性及び忍容性は良好であり，日本人において特別な安全性の兆候や懸念は認められなかった．また，日本人における PK 及び PD は外国人と大きく違わなかった．

有効性，安全性，PK 及び PD に関する全データに基づき，本邦において推奨される投与レジメンは，成人の NMOSD 患者において，Day 1，Day 15，及びその後 6 ヶ月ごとに 1 回の Inebilizumab 300 mg 用量の IV 投与である．

これらのデータは，Inebilizumab のベネフィット-リスクプロファイルが良好であることを裏付けており，Inebilizumab は，重度障害性を有する場合が多い NMOSD の患者における重要なアンメットニーズに対応できる可能性があることを示唆している．

2.5.6.6　長期データの結論

OLP 継続中の試験 1155 の有効性について，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率，RCP 及び OLP における初回の NMOSD 発作までの期間及び OLP 中の探索的解析を実施した結果，年間発生率はより低下し，全体集団，アジア人及び日本人において，Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された（Module 5.3.5.4-7, Module 5.3.5.4-9）．安全性については，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点のデータ（Module 5.3.5.4-6，Module 5.3.5.4-9）及び最新の安全性データ（Module 5.3.5.4-10）より，安全性上の新たな懸念は示されておらず，全体集団，アジア人及び日本人において 2018 年 10 月 26 日カットオフデータと同様，Inebilizumab の良好な安全性プロファイルが認められた．

2.5.7　参考文献

Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. Ann Neurol. 2008;63(3):395-400.

Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. Mult Scler. 2011;17(10):1225-30.

Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(3):e104.

Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedure. Sat Med. 2009;28(4):586-604.

Browning JL. B cells move to centre state: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(7):564-76.

Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(9):3701-6.

Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open-label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;64(7):1270-2.

Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, Cohen J, Hartung HP, Aktas O, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – Ethical and design considerations. Mult Scler. 2016;22(7):862-72.

Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016; 36:205-212.

Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristis, course and prognosis of relapsing devic's neuromyelitis optica. J. Neurol. 2004;251(1):47-52.

Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. Mult Scler. 2012;18(7):1022-6.

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358(7):676-88.

Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damchroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.

Hey SP, Kimmelman J. The questionable use of unequal allocation in confirmatory trials. Neurology. 2014;82:77-9.

Huffstutter JE, Taylor J, Schechtman J, Leszczynski P, Brzosko M, Sedarati F, et al. Singleversus dual-infusion of B-cell-depleting antibody ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the Phase III FEATURE trial. Int J Clin Rheumatol. 2011;6(6):689-96.

Ip VH, Lau AY, Au LW, Fan FS, Chan AY, Mok VC, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci. 2013; 324:38 9.

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinsky N, Kurpp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. Arch Neurol. 2008;65(11):1443-8.

Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elsone L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Aug;84(8):922-30.

Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol. 2010;6(7):383-92.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyletis optica: A multicenter study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012; 9:14.

Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet. 2011;378(9805):1779-87.

Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jan; 18(1):2.

Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. 2011 Nov;68(11):1412-20.

Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. J Clin Neurol. 2011 Sept;7(3):115-27.

Kitley J, Leite NI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain. 2012 Nov; 135:1834-49.

Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenny E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. Neurology. 2012 Sep;79(12):1273-7.

Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol. 2014;71(3):276-83.

Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Clin Transl Neurol. 2017 May 9;4(6):369-80.

Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. J Neuroinflamm. 2011; 8:184.

Millen B, Dmitrienko A. Chain procedures: a class of flexible closed testing procedures with clinical trial

applications. Stat Biopharm Res. 2011; 3:14-30.

Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs, Ordinance of the Ministry of Health and Welfare No. 28 of 27 Mar 1997, as last amended by the Ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare No. 161 of 28 Dec 2012.

Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;65(9):1479-82.

Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, Hari-Krishna B, Yadav R, Pal PK, et al. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica? Mult Scler 2017;23(6):810-7.

OCREVUS (ocrelizumab). US Prescribing information. Genentech, San Francisco, CA, USA; Approval 2017. [cited 2020 Mar 23]. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf

Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. Neurol Res Int. 2012; 2012:460825.

Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Ann N Y Acad Sci. 2016 Feb; 1366(1):20–39.

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gomez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1229-37.

Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2012 Sep;44(9):1519-30.

Wingerchuk DM, Hoogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66:1485-9.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 [Internet]. 日本神経学会. [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/msgl/koukasyo_onm_2017_14.pdf

リツキサン注 10 mg/mL 添付文書. 2017 年 6 月改訂（第 22 版）.