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）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　原薬のプロセス開発 4
2.7.1.1.2　製剤の開発 4
2.7.1.1.3　分析法 6
2.7.1.1.4　生物薬剤学試験 11
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.1.2.1　吸収及びバイオアベイラビリティ 12
2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティに対する食事の影響 12
2.7.1.2.3　医薬品開発中に使用した製剤の相対的バイオアベイラビリティ/生物学的同等性 12
2.7.1.2.4　治験用及び市販用製剤の生物学的同等性 12
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

Inebilizumab（MEDI-551）は，視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）の治療薬として現在開発中である. Inebilizumab は, 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であり, B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合して, CD19 陽性（CD19+）B 細胞と一部の形質細胞を減少させる.

2.7.1.1.1　原薬のプロセス開発

パイロットプロセス（非臨床毒性試験用）からプロセス 1（非臨床毒性試験及び臨床試験用），プロセス 2（非臨床毒性試験及び臨床試験用），プロセス 3（商用）に至るプロセスステップ及びプロセス変更などの原薬製造方法の開発の概要は，Module 3.2.S.2.6.3 に要約している.

パイロットプロセス, プロセス 1, プロセス 2 及びプロセス 3 の原薬同等性は, Module 3.2.S.2.6.3.2 に提示している.

2.7.1.1.2　製剤の開発

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．本製剤は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℃ の予定保存条件で少なくとも 36 ヶ月にわたり安定な液剤を達成することとされた. 製剤開発の概要は Module 3.2.P.2.2.1 を参照のこと.

製剤開発は分析的同等性によって裏付けられており，商用製剤が，臨床開発全体を通じて用いられてきた治験用製剤と同等であることが実証されている（Module 3.2.P.2.3.3）．治験用製剤及び商用予定製剤の概要を表 2.7.1-1 に提示した.

表 2.7.1-1 製剤開発の概要

Parameter	Pilot Process	Process 1 (100 mg/vial)	Process 1 (100 mg/vial)	Process 2 (100 mg/vial)	Process 3 (100 mg/vial)
Use of Material	Toxicology Studies: [redacted]-2083 & [redacted]-2084 Tissue cross reactivity Study: MI-0007	Toxicology Studies: [redacted]-2087, [redacted]-2337, [redacted]-2153 & [redacted]00141 Clinical Studies: MI-CP200 & CD-IA-MEDI-551-1102	NA	Toxicology Study: 62509 Clinical Study: CD-IA-MEDI-551-1155	Commercial
Dosage form	Liquid	Liquid in vial			
Inebilizumab concentration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	10 mg/mL	
Formulation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20 mM histidine/ histidine hydrochloride, 70 mM sodium chloride, 106 mM trehalose dihydrate, 0.01% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

NA = not applicable

2.7.1.1.3　分析法

2.7.1.1.3.1　原薬及び製剤

Inebilizumab の原薬及び製剤の評価に使用する分析法を，それぞれ Module 3.2.S.4.2 及び Module 3.2.P.5.2 に提示している．

2.7.1.1.3.2　ヒト血清中の Inebilizumab を定量するための生物学的分析法

ヒト血清試料中の Inebilizumab 濃度の定量には，CT-050205（CTVR-0062）に記載のとおり，酵素免疫測定法を使用する．1:100（最小希釈倍率［MRD］）の比率で希釈した標準試料，品質管理用（QC）試料及び臨床試料に含まれる Inebilizumab を，マイクロタイタープレートに固相化した[redacted]（mAb）[redacted]によって捕捉する．次に，ビオチン標識抗 Inebilizumab mAb（[redacted]）及びストレプトアビジン結合ホースラディッシュペルオキシダーゼを添加して，Inebilizumab を含む複合体を形成させる．テトラメチルベンジジンを添加すると，試料中の Inebilizumab の量が発色強度と正比例する比色反応が起こる．Inebilizumab の濃度は，重み付けなしの 4 パラメータ曲線を用いた検量線から決定する．

この濃度分析法については，定量範囲，真度及び精度，特異性，希釈直線性，頑健性，及び試料安定性を確立するために，臨床試料を分析する前にバリデーションを実施した．主要なバリデーション実験は，二名の分析者によって実施された．定量下限（LLOQ）は 100.05 ng/mL，及び定量上限（ULOQ）は 4105.26 ng/mL であった．真度及び精度は，ULOQ，LLOQ 及び定量範囲内の三つの濃度［高濃度，中濃度及び低濃度の QC 試料］において評価した．各濃度の測定間平均真度の絶対値は 18.9%以下及び測定間精度（%CV）は 7%以下であった．この方法は，1）Inebilizumab に類似しない免疫グロブリン G（IgG）分子の存在下で低濃度及び高濃度 QC 試料の定量に影響が生じなかったこと，及び 2）全身性強皮症，多発性硬化症及び視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）などの疾患状態の血清において許容できる選択性の結果が得られたことにより，Inebilizumab に特異的であると認められた．すなわち，それぞれの疾患状態のマトリクス中の Inebilizumab 測定値は LLOQ 未満であり，Inebilizumab 添加試料の 80%が許容基準を満たしていた．しかしながら，抗薬物抗体の存在下では，Inebilizumab の測定に影響が認められた．この方法の希釈直線性は許容できるものであり，263 µg/mL までプロゾーン現象の徴候は認められなかった．QC 試料を用いた長期安定性評価では，試料を -80 ± 10°C で保存した時に 748 日間の Inebilizumab の安定性が確認された．主要なバリデーションからの結果の要約を表 2.7.1-2 に提示した．

表 2.7.1-2 ヒト血清中 Inebilizumab の定量についての分析法バリデーション結果の要約

Descriptor	Results
Methodology	ELISA
Method Validation Report Number	CTVR-0062 and associated addendums
Biological matrix	human serum
Minimum Required Dilution	1:100
Calibration curve range (LLOQ – ULOQ)	100.05-4105.26 ng/mL
Analyte of interest	Inebilizumab
QC levels (ng/mL)	LLOQ = 100.05; LQC = 300.00; MQC = 900.00; HQC = 3300.00; ULOQ = 4105.26
Intraassay Accuracy and Precision CTVR-0062, Table 12-8	%CV: ≤ 8.9% (all QC levels) %Bias within 17.6% of nominal concentration for ULOQ, HQC, MQC, LQC %Bias within 22.3% of nominal concentration for LLOQ in 5/6 A&P runs
Interassay Accuracy and Precision (all QC levels) CTVR-0062, Table 12-7	%CV: ≤ 7.0%; %Bias within 18.9% of nominal concentration for all QC levels
Dilution linearity CTVR-0062, Table 12-9 and 12-10	Dilution QC: 9, 90, and 450 µg/mL diluted 1/10, 1/100, and 1/500, respectively %Bias within 19.4% of nominal spiked concentration Precision: ≤ 5% no prozone effect up to 263 µg/mL inebilizumab
Selectivity	Acceptable in SSc (CTVR-0062), MS (CTVR-0062.ADD1), and NMOSD (CTVR-0062-ADD4)
Interference	ADA interferes with quantitation of inebilizumab
Long-term stability CTVR-0062.ADD2	748 days at -80 ± 10°C; 89 days at -20 ± 5°C
Freeze-thaw stability	stable through 5 freeze-thaw cycles, CTVR-0062, Table 12-14
Incurred Sample Reanalysis	72% of samples acceptable; CTVR-0062.ADD3

ADA = anti-drug antibody; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunsorbent assay; HQC=high quality control; LLOQ = lower limit of quantitation; LQC = low quality control; MQC = mid quality control; MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis spectrum optica disorders; QC = quality control; SSc = systemic sclerosis/scleroderma; ULOQ = upper limit of quantitation.

2.7.1.1.3.3　ヒト血清中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体を評価するための生物学的分析法

抗薬物抗体（ADA）分析法は，Meso Scale Discovery（MSD）の電気化学発光プラットフォームによるブリッジングアッセイフォーマットである．この方法では（CT-050319，CTVR-0070），一晩のインキュベーション中に，等モル量のビオチン及び Sulfo-tag 標識 Inebilizumab が希釈した血清試料中の ADA と複合体を形成する．このブリッジング複合体がストレプトアビジンを固相化したマイクロプレート上で捕捉され，MSD Sector® Imager によって検出されたシグナル強度は，試料中に存在する抗 Inebilizumab 抗体の量と比例する．

統計学的に決定されたカットポイント（CP）が，試料の陽性/陰性判定の目安となる．スクリー

ニング評価で CP を上回った（陽性の可能性ありとみなされた）試料は，過剰な非標識薬物（最終濃度[redacted] µg/mL）の存在下及び非存在下で行う確認試験によって，（阻害率 CP を上回る）陽性反応が Inebilizumab に特異的なものか否かが判定される．陽性であれば，アッセイで陰性反応に転じる前の陽性反応を示す最高希釈倍率の逆数として，半定量的なエンドポイントとして抗体価を求める．報告される結果には必ず 1:50 の MRD が組み入れられており，スクリーニング評価又は確認試験で陰性と認められた試料は 50 未満と報告され，エンドポイント抗体価は 50 の倍数（50，100，200，400 など）で報告される．境界的陽性試料｛スクリーニング評価及び確認試験でともに陽性となったが，抗体価測定におけるすべての希釈試料（MRD を含む）が，決定された CP より小さいもの｝は 50 以下として報告される．

この ADA 分析法については，スクリーニング CP 及び確認 CP を決定するため，並びに精度，感度，drug tolerance 及び代替陽性対照（PC）としてのヤギポリクローナル抗体（pAb）を用いた抗体価直線性を確立するために，臨床試料の分析の前にバリデーションを実施した．そのバリデーションの結果は，バリデーション報告書 CTVR-0070 に詳述している．Drug tolerance と感度については，Inebilizumab との乖離定数（K_D）が既知の抗 Inebilizumab mAb を用いた評価も実施した．主たるバリデーションでは，三名の分析者によるアッセイを実施した．各アッセイには，複数濃度のヤギ PC 及び少なくとも 4 つの重複したウェルを用いた陰性品質管理対照（NQC）を含めた．主たるバリデーションの要約を表 2.7.1-3 に示し，以下の項で詳述する．

表 2.7.1-3 ヒト血清中 ADA 分析法のバリデーション結果の要約

Parameter	Results
Methodology	Electrochemiluminescent bridging immunoassay
Method Validation Report Number	CTVR-0070 and associated addendums
Biological matrix	human serum
Analyte of interest	ADA to inebilizumab
Minimum Required Dilution	1:50
Cutpoint	See 表 2.7.1-4
Screening tier sensitivity (CTVR-0070; Table 11-24)	[redacted] ng/mL using goat pAb control; [redacted] ng/mL for mAb [redacted]
Confirmatory tier sensitivity	≥ [redacted] ng/mL using goat pAb control
Goat pAb QC levels (ng/mL)	NQC = 0; LQC = [redacted]; HQC = 2500
Intraassay precision (CTVR-0070: Table 11-12)	Screening tier: ≤ 6.8% CV for NQC, LQC, HQC Confirmatory tier: ≤ 6.5% CV for NQC, LQC, HQC
Interassay precision (CTVR-0070: Table11-13, Table 11-14)	Screening tier: ≤ 14.8% CV for NQC, LQC, HQC Confirmatory tier: ≤ 15.5% CV for NQC, LQC, HQC
Hook Effect	None; tested up to 80000 ng/mL with goat pAb
Drug Tolerance (CTVR-0070: Table 11-18; Table 11-25)	goat pAb PC: [redacted] ng/mL in the presence of [redacted] µg/mL inebilizumab [redacted] ng/mL in the presence of up to [redacted] µg/mL inebilizumab [redacted] ng/mL in the presence of [redacted] µg/mL inebilizumab mAb [redacted]: [redacted] ng/mL in the presence of up to [redacted] µg/mL inebilizumab
Matrix interference/selectivity (CTVR-0070-ADD2)	80% unspiked NMOSD samples correctly classified as negative; 100% NMOSD samples spiked with [redacted] ng/mL goat pAb correctly classified as positive

ADA = anti-drug antibody; CV = coefficient of variation; HQC = high quality control; LQC = low quality control; mAb = monoclonal antibody; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; NQC = negative quality control; pAb = polyclonal antibody; PC = positive control

2.7.1.1.3.3.1　スクリーニングカットポイント及び確認カットポイントの決定

スクリーニング評価及び確認試験それぞれにおいて，統計学的に決定した CP を設定し，CP 値以上の試料を陽性, CP 値未満の試料を陰性とみなす. スクリーニングアッセイのシグナルは，まず各プレートの平均 NQC シグナルと比較してノーマライズし，CP 係数（CPF）の統計学的評価のためにシグナル:バックグラウンド比で表す．各プレートのスクリーニング CP は，平均 NQC シグナルに CPF を掛け合わせて算出する．確認 CP は，次の式に従って，薬物非存在下に対する過剰薬物存在下のシグナル阻害率（%）として算出する．

阻害率% = [1- (薬物非存在下シグナル / 薬物存在下シグナル)] x 100

各試験集団のスクリーニング CP 及び確認 CP は，1）外れ値の除外，2）集団の正規性の評価，及び 3）スクリーニング CP 及び確認 CP がそれぞれ 5%及び 1%の偽陽性率となるように，統計学的に決定した．各試験集団についての最終的な CP 値を表 2.7.1-4 に要約した．

表 2.7.1-4 スクリーニング及び確認カットポイント決定の要約

Population	Number of samples assessed	Screening CPF	Report	Confirmatory CP (% Inhibition)	Report
Normal healthy volunteers	50 samples run twice each by 2 analysts (200 results)	1.21	CTL-MEDI551-LMZ-001 CTVR-0070	26.3	CTL-MEDI551-LMZ-002 CTVR-0070
Scleroderma	50 samples run once each by 2 analysts (100 results)	1.21	CTL-MEDI551-WZ-003 CTVR-0070	26.3	CTL-MEDI551-WZ-004 CTL-MED551-LMZ-004
Multiple sclerosis	50 samples run once each by 2 analysts (100 results)	1.15	CTL-MEDI551-JZ-001 CTVR-0070.ADD1	19.9	CTL-MEDI551-JZ-002 CTVR-0070.ADD1
NMOSD	130 predose samples from CD-IA-MEDI-551-1155	1.21	CTL-MEDI551-JZ-003 CTVR-0070.ADD3	26.3	CTVR-0070.ADD3

CP = cutpoint; CPF = cutpoint factor; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder

NMOSD 患者のスクリーニング CPF は，試験 CD-IA-MEDI-551-1155（試験 1155）からの投与前の 130 試料を用いて算出し，健康被験者から求めた CPF と統計学的同等性を比較した（CTL-MEDI551-JZ-003）．それらの CPF は統計学的に同等であると判断されたため，試験 1155 の評価では，当初バリデーションの健康被験者からのスクリーニング CPF（1.21）を使用した．スクリーニング CP の評価に用いた薬物投与前の 130 試料のうち確認試験を受けたものは 8 試料のみであり，頑健な確認 CP を決定するには不十分な数であった．スクリーニング CP と確認 CP は相関する傾向があるため（Kubiak et al, 2013），試験 1155 の評価では，26.3%という当初の確認 CP も使用した．

2.7.1.1.3.3.2　感度及び Drug Tolerance

感度と drug tolerance は，評価に用いる PC に高度に依存する．免疫応答には不均一な性質があるため，すべての又はあらゆる個体の代表として単一の対照を使用することはできない．すべての臨床試験を通じたアッセイ性能を評価するための PC としてはヤギ pAb を使用した．

ヤギ PC を用いた場合のスクリーニング評価の感度（測定で陽性と判定される PC の最低濃度）の平均値は [redacted] ng/mL である．感度を評価するための第二の対照としては，K_D = [redacted] nM のマウス

mAb[redacted]を使用した．mAb[redacted]を用いた場合，この方法の感度は[redacted] ng/mL であった．確認試験の感度について正式な評価は実施していないが，バリデーションでは[redacted] ng/mL という低濃度 PC（ヤギ pAb）が常に陽性と確認されていたため，確認試験の感度は少なくとも[redacted]ng/mL であるといえる．

Drug tolerance は，試料中に Inebilizumab が存在するときに陽性と測定された対照の最低濃度として報告された．ヤギ pAb PC を用いた場合の drug tolerance は[redacted] µg/mL の Inebilizumab の存在下で[redacted] ng/mL，最大[redacted] µg/mL の Inebilizumab の存在下で[redacted] ng/mL 及び[redacted] µg/mL の Inebilizumab の存在下で[redacted] ng/mL であった．mAb-[redacted]については[redacted] µg/mL までの Inebilizumab の存在下で[redacted] ng/mL の濃度が検出可能であった．

ヤギ pAb PC を用いて測定したときのこの方法の感度及び drug tolerance は，この方法が臨床的に重要なレベルの Inebilizumab に対する ADA を検出できることを示唆している．

2.7.1.1.3.3.3　マトリクスの干渉作用

NMOSD 患者の血清試料をヤギ PC 添加及び非添加で評価したスクリーニング評価及び確認試験において，マトリクスの干渉作用は認められなかった[redacted]ng/mL のヤギ PC を添加した試料は，すべてが確認試験で陽性とされ，PC 非添加の試料は，80%がスクリーニング評価で陰性とされた．

2.7.1.1.3.3.4　アッセイの精度及び真度

許容値となったすべてのバリデーション測定の測定間精度（%CV として評価）は，スクリーニング評価における低濃度及び高濃度 PC について 10%未満，NQC について 15%未満であった．

この方法の真度（%）は，バリデーションで評価した品質管理対照試料の陽性陰性の分類の正しさに基づいて算出した．スクリーニング評価及び確認試験において，すべての NQC 試料がスクリーニング CP（及び評価した場合は確認 CP も）を下回って陰性と分類され，またすべての PC 試料が陽性と分類されて（表 11-12 及び 11-14，CTVR-0070），評価した対照試料についての分類の真度は 100%となった．更に，ヤギ pAb の濃度 80 µg/mL まで，明らかなプロゾーン現象は認められなかった．

2.7.1.1.4　生物薬剤学試験

モノクローナル抗体治療薬である Inebilizumab には生物薬剤学試験は不要と判断した．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

Inebilizumab 製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施しなかった．分析的同等性試験は，製剤変更を評価するために実施し，Module 3.2.S.2.6.3 及び Module 3.2.P.2.3.3 に記述している．統合解析である母集団薬物動態解析を行い，関連するバイ

オアベイラビリティの記述を含めて，Module 2.7.2 に要約している．

2.7.1.2.1　吸収及びバイオアベイラビリティ

Inebilizumab の吸収及び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．

2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

Inebilizumab 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．

2.7.1.2.3　医薬品開発中に使用した製剤の相対的バイオアベイラビリティ/生物学的同等性

Inebilizumab のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施しなかった．

2.7.1.2.4　治験用及び市販用製剤の生物学的同等性

Module 3.2.S.2.6.3 及び Module 3.2.P.2.3.3 に記載のとおり分析的同等性試験を実施したため，Inebilizumab の生物学的同等性を評価するための試験は不要であった．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

Inebilizumab 製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施しなかった．分析的同等性試験は，製剤変更を評価するために実施し，Module 3.2.S.2.6.3 及び Module 3.2.P.2.3.3 に記述している．統合解析である母集団薬物動態解析を行い，関連するバイオアベイラビリティの記述を含めて，Module 2.7.2 に要約している．

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　NMOSD 6
2.7.2.1.2　NMOSD の治療 6
2.7.2.1.3　Inebilizumab 7
2.7.2.1.4　臨床薬理試験の概観 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　臨床試験の一覧表 8
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.2.3　有効性試験 17
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1　日本人と外国人の比較 25
2.7.2.3.2　母集団薬物動態モデリング 30
2.7.2.3.3　臨床薬力学 37
2.7.2.3.4　曝露-反応関係 38
2.7.2.3.5　薬物相互作用 47
2.7.2.3.6　用法・用量の設定根拠 47
2.7.2.4　特別な試験 50
2.7.2.4.1　妊婦 50
2.7.2.4.2　小児 50
2.7.2.4.3　高齢者 50
2.7.2.4.4　性別，人種 50
2.7.2.4.5　腎機能障害 50
2.7.2.4.6　肝機能障害 51
2.7.2.5　結論 51
2.7.2.6　付録 53

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AQP4-IgG	autoantibody against aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
AUC	area under the concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose	0 時間から投与後 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{cumulative}$	cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to the last measurable concentration in randomized, controlled period	Dose 1 の 0 時間から無作為化比較期間の最終測定可能濃度までの累積血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity	投与から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{inf,cum}$	cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to infinity	Dose 1 の 0 時間から無限大時間までの累積血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from dosing to last measurable timepoint	投与から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
CD20+	CD20 positive	CD20 陽性
CL	systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	clearance after extravascular administration	血管外投与後のクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
E-R	exposure-response	曝露-反応
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa	免疫グロブリン G1 カッパ
ITT	Intent-To-Treat	-
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
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
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	open-label period	非盲検期間
PC	plasma cell	形質細胞
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス

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）
RCP	randomized-controlled period	無作為化比較期間
SC	subcutaneous(ly)	皮下（投与）
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
UNL	upper normal limit	基準値上限
V_c	volume of distribution in the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_{max}	maximum velocity	最大速度
V_p	peripheral volume of distribution	末梢分布容積
V_{ss}	steady-state volume of distribution	定常状態分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

今回申請する製品 Inebilizumab は，視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）の成人患者の治療薬として現在開発中である．本項では，Inebilizumab の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを記述する．

2.7.2.1.1　NMOSD

視神経脊髄炎関連疾患は，稀な中枢神経系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する．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］）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）．病原性 AQP4-IgG は，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 細胞集団によって産生されると考えられており，NMOSD 患者の末梢血中ではこれらの細胞集団が選択的に増加している（Chihara et al, 2011）．

2.7.2.1.2　NMOSD の治療

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 月に日本で承認された．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．

NMOSD は自己抗体介在性の B 細胞誘導性疾患であり，B 細胞を減少させることで発作及び疾患進行の遅延又は予防効果が得られる可能性がある．B 細胞減少による NMOSD の治療効果は，抗 CD20 モノクローナル抗体（mAb）であるリツキシマブの複数の小規模な非対照試験の結果で示されている（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（PC）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 産生形質芽細胞をより効果的に減少させることになり，NMOSD 発作のリスク減少により有効と考えられる．

2.7.2.1.3　Inebilizumab

Inebilizumab（MEDI-551）は，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であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合して，形質芽細胞と一部の PC を含む B 細胞を減少させる．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）に 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．mAb の Fc 領域からフコースを除去することにより，活性化 Fcγ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）によってナチュラルキラー細胞による B 細胞の減少を大きく増強している（Herbst et al, 2010; Gallagher et al, 2016）．Inebilizumab の抗原結合特性（高い親和性，遅いインターナリゼーション，低い解離速度）は，ADCC にとって適切であると考える．Inebilizumab は 2 本の軽鎖と 2 本の重鎖からなり，全体の分子量は約 149 キロダルトンである．抗 CD20 mAb のリツキシマブと違って，Inebilizumab は補体依存性細胞傷害に介在しない（Herbst et al, 2010）．

2.7.2.1.4　臨床薬理試験の概観

第 2.7.2.2 項で，以下の 2 つの第 I 相試験及び 1 つの第 II/III 相試験から得られた PK 及び PD データについて詳細を示す．

(1) 全身性強皮症（SSc）における MEDI-551 の安全性及び忍容性に関する第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験［MI-CP200］（試験 CP200）

(2) 再発型の多発性硬化症（MS）の被験者を対象とした MEDI-551 の第 I 相無作為化試験［CD-IA-MEDI-551-1102］（試験 1102）

(3) 視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患の成人患者を対象とした MEDI-551 の有効性及び安全性を検討する非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験［CD-IA-MEDI-551-1155］（試験 1155）

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では，PK 及び PD の評価に関係するすべての臨床試験について，試験デザイン，試験対象集団，及び関連する結果を記述する．個々の試験データの簡潔な要約を記述する．全試験を通しての PK 及び PD パラメータの比較は第 2.7.2.3 項に記述する．

臨床試験結果の詳細は，Module 5.3.4.2-1（試験 CP200），Module 5.3.4.2-2（試験 1102）及び Module 5.3.5.1-1（試験 1155）の治験総括報告書（CSR），並びに総合概要（Module 5.3.5.3-1 参照）に記載している．試験 1155 の詳細については，Module 2.7.3 の第 2.7.3.2.1 項を参照のこと．

本項に提示するデータを得るために用いた生物学的分析法の詳細は，「生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記述している（Module 2.7.1 参照）．

2.7.2.2.1　臨床試験の一覧表

全臨床試験のデザインの一覧表を表 2.7.2.2－1　に示す.

表 2.7.2.2－1　Inebilizumab の臨床試験の概要

Study No.	Study design	Dose(s)	Number of subjects	Serum sampling schedule
MI-CP200: "Study CP200"	A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of inebilizumab in SSc	Single IV dose of inebilizumab (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 or 10.0 mg/kg) or placebo	A total of 28 subjects were enrolled into the study, with 5 cohorts of subjects receiving 1 of 5 single IV doses of inebilizumab (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, or 10.0 mg/kg) or placebo	PK at predose, 30 minutes after the end of the infusion on Day 1, and on Days 3, 8, 15, 29, 57, and 85 ADA on Days 1, 29, 57, and 85
CD-IA-MEDI-551-1102: "Study 1102"	A Phase 1, multicenter, multinational, randomized, blinded, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the safety and tolerability of inebilizumab in adult subjects with relapsing forms of MS	IV infusion of inebilizumab (30, 100 or 600 mg) or placebo on Days 1 and 15, or Single SC administration of inebilizumab (60 or 300 mg) or placebo on Day 1	A total of 28 subjects were enrolled in the study. Among them 21 received inebilizumab (15 IV and 6 SC) and 7 received placebo	PK at predose and 15 minutes after the end of infusion on Day 1 and Day 15, and on Days 8, 29, 57, 85, 113, 141 and 169 of the RCP ADA on Days 1 (predose), 29, 85, and 169, and at 3, 6, 9, 12, 15, and 18 months during the LTFU period
CD-IA-MEDI-551-1155: "Study 1155"	A Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study followed by OLP to evaluate the efficacy, safety and tolerability of inebilizumab in adult subjects with NMOSD	IV infusion of inebilizumab (300 mg) or placebo on Days 1 and 15 of RCP	A total of 230 subjects with NMOSD were enrolled, randomized and dosed in a 3:1 ratio to receive inebilizumab or placebo for a period of 197 days (RCP).	PK at predose and 15 minutes after the end of infusion on Day 1 and Day 15, and on Days 8, 29, 57, 85, 113, 155 and 197 of RCP ADA on Days 1 (predose), 29, 85, and 197 of RCP, at Weeks 0, 13, 26, 39, 52, and then every 3-6 months during the OLP; in SFP every 3 months for one year post last dose, and at assessment visits for potential attack

ADA = anti-drug antibodies; IV = intravenous; LTFU = long-term follow-up; MS = multiple sclerosis; No. = number; MEDI-551 = inebilizumab; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; OLP = open-label period; PK = pharmacokinetic; RCP = randomized-control period; SC = subcutaneous; SFP = safety follow-up period; SSc = systemic sclerosis.
Source: CP200, 1102, and 1155 CSRs.

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　試験 MI-CP200

試験 CP200 は，全身性強皮症（SSc）の成人被験者を対象として，Inebilizumab の漸増単回静脈内（IV）投与（0.1，0.3，1.0，3.0 及び 10.0 mg/kg）の安全性及び忍容性を評価する，第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．本試験の主要目的は，反復して生検できる部位に中等度以上の皮膚肥厚がみられる SSc の成人被験者において，Inebilizumab の漸増単回 IV 投与の安全性及び忍容性を評価することであった．この試験の副次的目的は，Inebilizumab の PK，PD（血中 B 細胞数の減少），及び免疫原性を評価することであった．

この試験には被験者 28 名を登録し，Inebilizumab（0.1，0.3，1.0，3.0 又は 10.0 mg/kg）又はプラセボを単回 IV 投与する 5 つのコホートに割付けた．Inebilizumab の血清中濃度及び Inebilizumab に対する抗薬物抗体（ADA）を測定するために，全被験者から，事前に設定した時点で PK 測定用の血液検体（血清に処理した）を採取した．

この試験の安全性に関する結果は，Module 2.7.4 に要約している．

2.7.2.2.2.1.1　薬物動態

単回 IV 投与後の Inebilizumab は，検討した用量範囲（0.1～10.0 mg/kg）において非線形の PK を示した．Inebilizumab の最高血清中濃度（Cmax）は用量比例的な増加を示したが，血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）は，投与から最終測定可能時点までの面積（AUC_{last}）及び投与から無限大時間まで外挿した面積（AUC_{inf}）の両方が，用量比例性を上回る増加を示した．全身クリアランス（CL）の平均値は，Inebilizumab の用量を 0.1 から 10.0 mg/kg に増加させると 6.23 から 3.49 mL/kg/day に減少したが，これはおそらく，高めの用量で CD19 を介した消失経路が飽和したためと考えられる．Inebilizumab の 1.0 mg/kg 以上の用量では，末端消失相は平行であり，類似した末端消失相の半減期（$t_{1/2}$；11.3～13.5 日）を示した．推定された定常状態における分布容積（V_{ss}）は 53.7～71.6 mL/kg の範囲であった．SSc の成人被験者に Inebilizumab を単回 IV 投与した後の各用量コホートの AUC_{inf} の個人間変動は大きくなく，9.3～36.4%の範囲であった．用量別の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2－1 に示し，パラメータを表 2.7.2.2－2 に要約した．

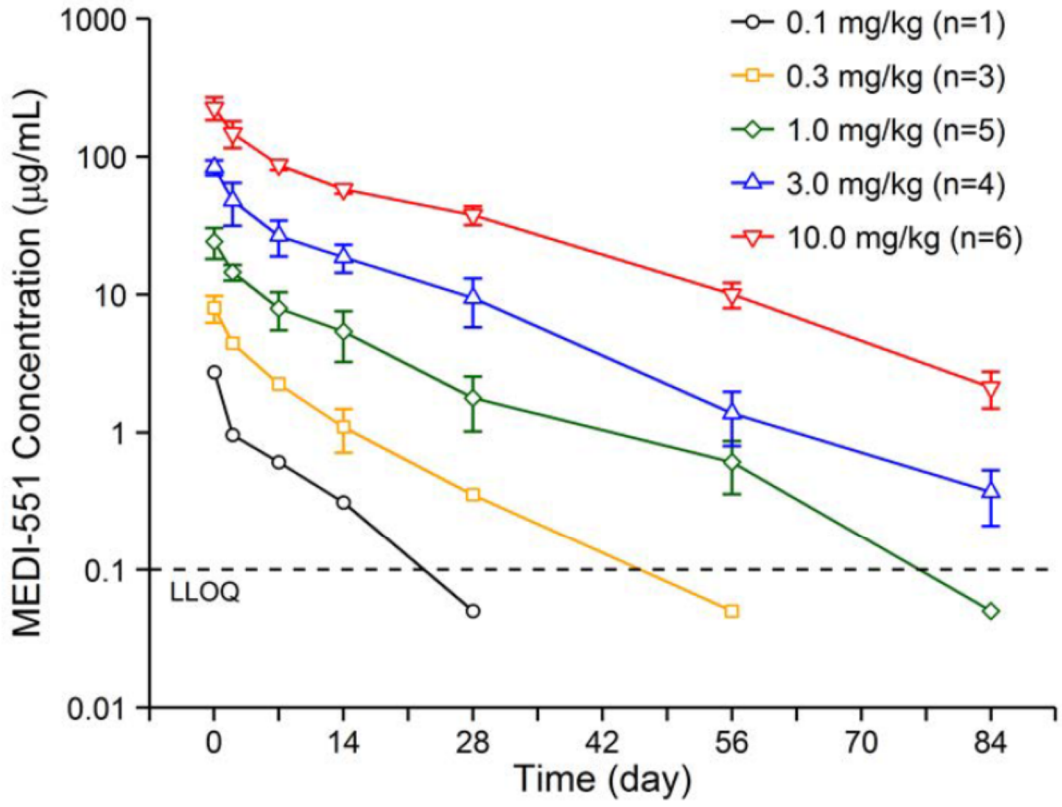


図 2.7.2.2－1　SSc の成人被験者における Inebilizumab の単回 IV 投与後の平均血清中濃度-時間プロファイル（試験 CP200）

IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; MEDI-551 = inebilizumab; n = sample size; SSc = systemic sclerosis.

LLOQ（0.1 µg/mL；破線で表示）未満のデータは例示目的のためだけに，½ LLOQ の位置にプロットした．エラーバーは標準偏差を示す．

Source: Figure 11.4.4.1-1, CP200 CSR.

表 2.7.2.2－2　Inebilizumab の PK パラメータの用量群別要約統計量（試験 CP200）

Dose (mg/kg)	n	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·d/mL)	AUC_{inf} (µg·d/mL)	CL (mL/kg/d)	$t_{½}$ (d)	V_{ss} (mL/kg)
0.1	1	2.73	13.0	16.1	6.23	6.79	53.7
0.3	3 [a]	8.01 (1.79)	45.7 (12.9)	50.6 (13.2)	6.19 (1.53)	7.11 (1.84)	58.9 (24.5)
1.0	5 [b]	22.5 (7.07)	202 (79.2)	211 (77.0)	5.31 (2.16)	11.3 (3.65)	69.3 (11.4)
3.0	4 [c]	83.6 (10.6)	781 (230)	789 (230)	4.08 (1.26)	11.3 (1.03)	63.4 (22.4)
10.0	6 [d]	227 (43.0)	2,840 (260)	2,890 (267)	3.49 (0.346)	13.5 (1.08)	71.6 (8.15)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from dosing to last measurable timepoint; CL = systemic clearance; C_{max} = maximum observed concentration; MEDI-551 = inebilizumab; n = number of subjects included in PK parameter summary statistics; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = steady-state volume of distribution.
パラメータは平均値（±標準偏差）で示している；パラメータの数値は有効数字 3 桁に丸めている．
a　C_{max} は 4 名
b　C_{max} は 6 名
c　$t_{1/2}$ は 5 名
d　C_{max} は 7 名
Source: Table 11.4.4.1-1, CP200 CSR.

2.7.2.2.2.1.2　薬力学

Inebilizumab は CD19 に基づく検出法を妨害するため，B 細胞に対する Inebilizumab の PD 作用は CD20 陽性（CD20+）B 細胞数を測定することで定量した．Inebilizumab は，0.1 mg/kg の Inebilizumab を投与された被験者 1 名を含むすべての用量群の全被験者において，単回 IV 投与後に循環 B 細胞を急速かつ持続的に減少させた．Inebilizumab 0.3～10.0 mg/kg 群の被験者では，CD20 陽性 B 細胞数が Day 15 までに約 75%減少した．そのすべての用量群で Day 57 までに約 90%の減少が認められ，その減少程度は二つの高用量群（Inebilizumab 3.0 及び 10.0 mg/kg）でより顕著であった．この二つの高用量群の B 細胞減少には，Day 141 まで目立った差異は認められなかった．検討した最高用量（10 mg/kg）は，3 mg/kg よりも長期にわたる 90%以上の減少を引き起こした．末梢 B 細胞数のベースラインからの最大減少率の中央値は，0.3，1.0，3.0 及び 10.0 mg/kg の IV 用量でそれぞれ 89.8，98.2，99.1 及び 99.7%であった．ベースライン値に対するパーセンテージで示した CD20 陽性 B 細胞数の中央値の用量別の経時的推移を図 2.7.2.2－2 に示した．

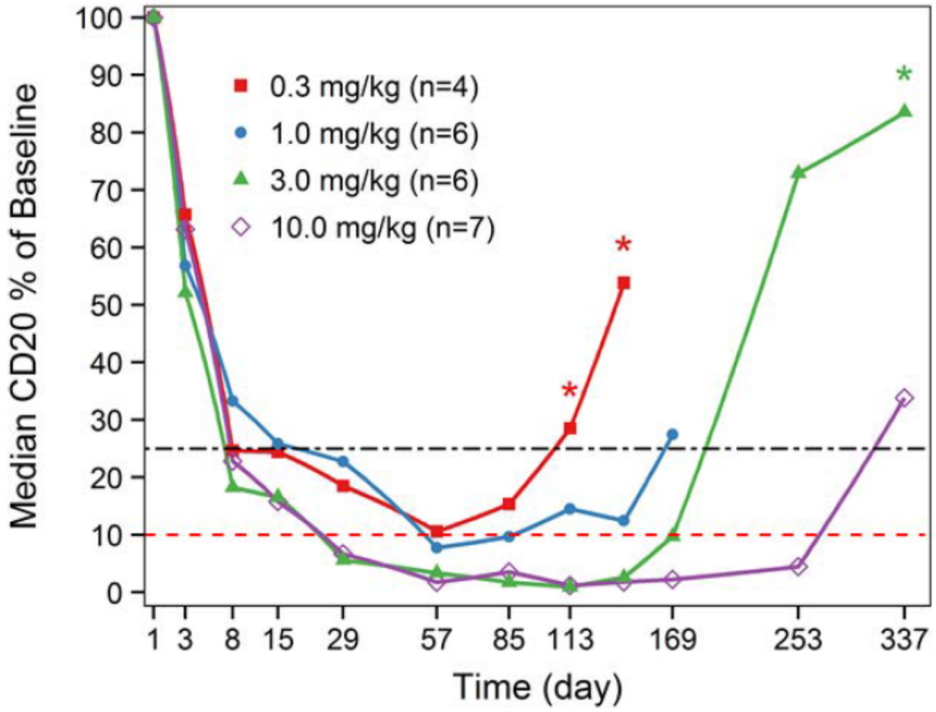


図 2.7.2.2－2　Inebilizumab を単回 IV 投与した被験者における Day 337 までの CD20 陽性 B 細胞の減少及び用量依存的回復の中央値（0.3～10.0 mg/kg；As-Treated 集団）（試験 CP200）

CD20 = cluster of differentiation 20; IV = intravenous; n = sample size.
As-Treated 集団は治験薬を 1 回以上投与された被験者とし，二重盲検期間に投与された用量群に従って解析した．
*は被験者数が 2 名であることを意味する；各被験者のベースライン値に対する B 細胞数の減少量を算出し，ベースライン値の%で示している．ベースライン値のパーセンテージで表した B 細胞の中央値は，各時点におけるそれぞれの用量群の全被験者に対して算出した．Inebilizumab の単回 IV 投与後，末梢 B 細胞は全用量群で急速に減少し，回復は用量が低いほど早かった．基準線：上の黒い鎖線はベースライン値からの 75%の減少を示す；下の赤い破線はベースライン値からの 90%の減少を示す．X 軸は見やすいように平方根変換した．
Source: Figure 11.4.1.1-1, CP200 CSR.

2.7.2.2.2.1.3　臨床的免疫原性

この試験では，Inebilizumab を投与した被験者 24 名のうち 4 名（16.7%）で Inebilizumab に対する抗薬物抗体（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）．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 を投与した被験者の投与前の ADA 測定は全員が陰性であった．ADA 陽性となった被験者 4 名では血清中 Inebilizumab 濃度が低下しており，同じ用量コホートで ADA が認められなかった被験者と比べて速やかな CL を示した．ただし，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．

2.7.2.2.2.2　試験 CD-IA-MEDI-551-1102

試験 1102 は，再発型 MS の成人被験者を対象として，Inebilizumab の IV 又は皮下（SC）投与の安全性及び忍容性を評価する，第 I 相，無作為化，盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった．この試験では被験者 28 名を登録し，Inebilizumab（30，100 又は 600 mg）若しくはプラセボを Day 1 及び Day 15 に 2 回 IV 投与，又は Inebilizumab（60 又は 300 mg）若しくはプラセボを単回 SC 投与した．この試験の主要目的は，Inebilizumab の安全性及び忍容性を評価することであった．副次的目的は，Inebilizumab の PK 及び免疫原性を評価すること，及び末梢血中 B 細胞の減少/回復を評価することにより Inebilizumab の PD 作用を記述することであった．Inebilizumab の血清中濃度及び Inebilizumab に対する ADA を測定するために，全被験者から，事前に設定した時点で PK 解析用の血液検体（血清に処理した）を採取した．

この試験の安全性に関する結果は，Module 2.7.4 に要約している．

2.7.2.2.2.2.1　薬物動態

Inebilizumab（30，100 又は 600 mg）を IV 投与した後の血清中濃度は，急速な分布相とそれに続く緩慢な消失相の 2 相性の消失を示した．Inebilizumab の PK は，30～600 mg の範囲で用量比例的であった．全 IV コホートで平均 CL は 173 mL/day（範囲：120～254 mL/day），平均 $t_{1/2}$ は 18 日（範囲：13～25 日）であった．SC 投与部位からの吸収は緩慢であり，C_{max} に到達したのは投与から約 6 日後であった．血管外投与後のみかけの CL 値（CL/F）及び $t_{1/2}$ 値は，2 つの SC コホートで同様であった．用量別の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2－3 に示し，PK パラメータを表 2.7.2.2－3 に要約した．

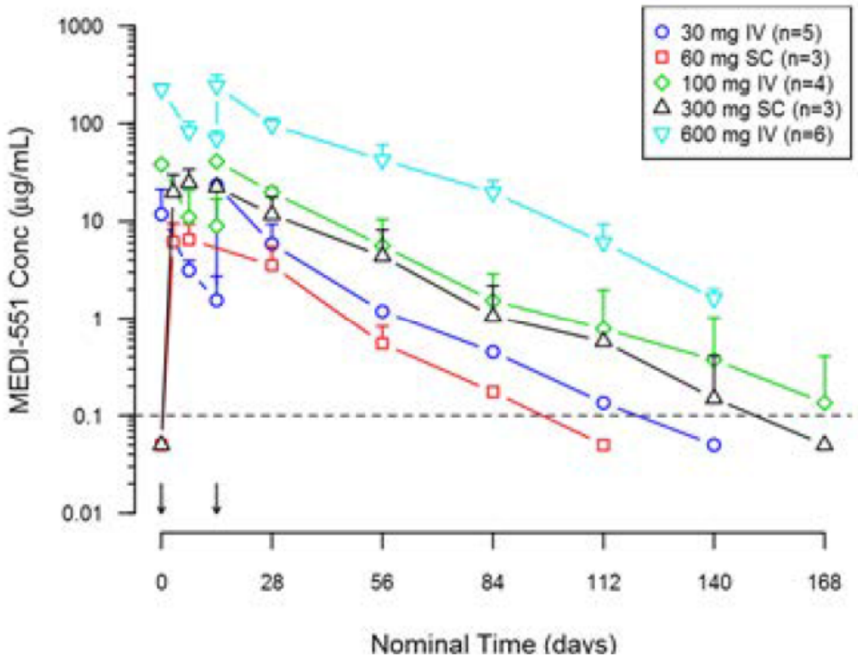


図 2.7.2.2－3　再発型 MS の成人被験者における Inebilizumab の IV 投与（x2）後又は SC 投与後の平均血清中濃度-時間プロファイル（試験 1102）

IV= intravenous; LLOQ= lower limit of quantitation; MEDI-551 = inebilizumab; MS = multiple sclerosis; SC = subcutaneous.

LLOQ（0.1 µg/mL；破線で表示）未満のデータは例示目的のためだけに，½ LLOQ の位置にプロットした．エラーバーは標準偏差を示す．矢印は投与イベントを示す（Day 1 及び Day 15 に IV 投与，Day 1 に SC 投与）．

Source: Figure 11.4.4.1-1, 1102 CSR.

表 2.7.2.2－3　Inebilizumab の PK パラメータの用量群別要約統計量（試験 1102）

PK Parameter	IV Cohorts			SC Cohorts	
	30 mg (N = 5)	100 mg (N = 4 [b])	600 mg (N = 6)	60 mg (N = 3)	300 mg (N = 3)
T_{max} (d)	0.14 (0.11 – 0.19)	0.07 (0.01 – 0.11)	0.12 (0.11 – 0.18)	2.98 (2.87 – 6.97)	7.92 (7.82 – 8.02)
C_{max} (µg/mL)	17.9 ± 13.2 (73.8%)	43.1 ± 11.4 (26.4%)	248 ± 66.8 (26.9%)	6.67 ± 2.88 (43.2%)	24.7 ± 9.37 (38.0%)
AUC_{last} (µg·d/mL)	436 (NA) [a]	1140 ± 278 (24.4%)	6850 ± 1340 (19.6%)	197 ± 92.6 (46.9%)	788 ± 455 (57.7%)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	440 (NA) [a]	1150 ± 286 (24.9%)	6950 ± 1430 (20.6%)	201 ± 91.5 (45.6%)	794 ± 453 (57.1%)
AUC_{inf}/Dose (µg·d/mL/mg)	7.34 (NA) [a]	5.75 ± 1.43 (24.9%)	5.79 ± 1.19 (20.6%)	3.35 ± 1.52 (45.6%)	2.65 ± 1.51 (57.1%)
CL or CL/F (mL/d)	139 (NA) [a]	181 ± 44.5 (24.6%)	180 ± 41.5 (23.4%)	351 ± 177 (50.5%)	457 ± 214 (46.8%)
$t_{½}$ (d)	17.7 (NA) [a]	17.7 ± 6.27 (35.4%)	18.7 ± 2.03 (10.8%)	12.3 ± 1.71 (13.9%)	15.1 ± 4.31 (28.5%)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from dosing to last measurable timepoint; C_{max} = maximum observed concentration; CL = systemic clearance, CL/F = apparent clearance after extravascular administration; IV = intravenous; MEDI-551 = inebilizumab; N = sample size per cohort; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration.
中央値（範囲：最小値～最大値）で表示した T_{max} 以外のパラメータは，算術平均±標準偏差（CV%）で示している．T_{max}（小数 2 位に丸めている）以外のすべての PK パラメータは，有効数字 3 桁に丸めている．
a　症例数が少なかったため（2 名），標準偏差を計算しなかった．被験者 5 名のうち 2 名は 1 回しか投与を受けず，1 名はデータが不十分であった．
b　被験者[redacted]は用量 130 mg の投与を受けたため，示しているパラメータは 3 名に基づいて算出した；この被験者のすべてのデータは要約統計量から除外した．
Source: Table 11.4.4.1-1, 1102 CSR.

2.7.2.2.2.2.2　薬力学

すべての Inebilizumab 群でほぼ完全（99%を超える）かつ持続的な B 細胞減少が認められた．すべての IV コホートにおいて Day 15 の 2 回目の IV 投与前に，及び高用量 SC コホート（300 mg）に B 細胞数のベースライン値からの減少率は約 90%に到達した．ベースライン値のパーセンテージで示した CD20 陽性 B 細胞数中央値の用量別の経時推移を図 2.7.2.2－4 に示した．

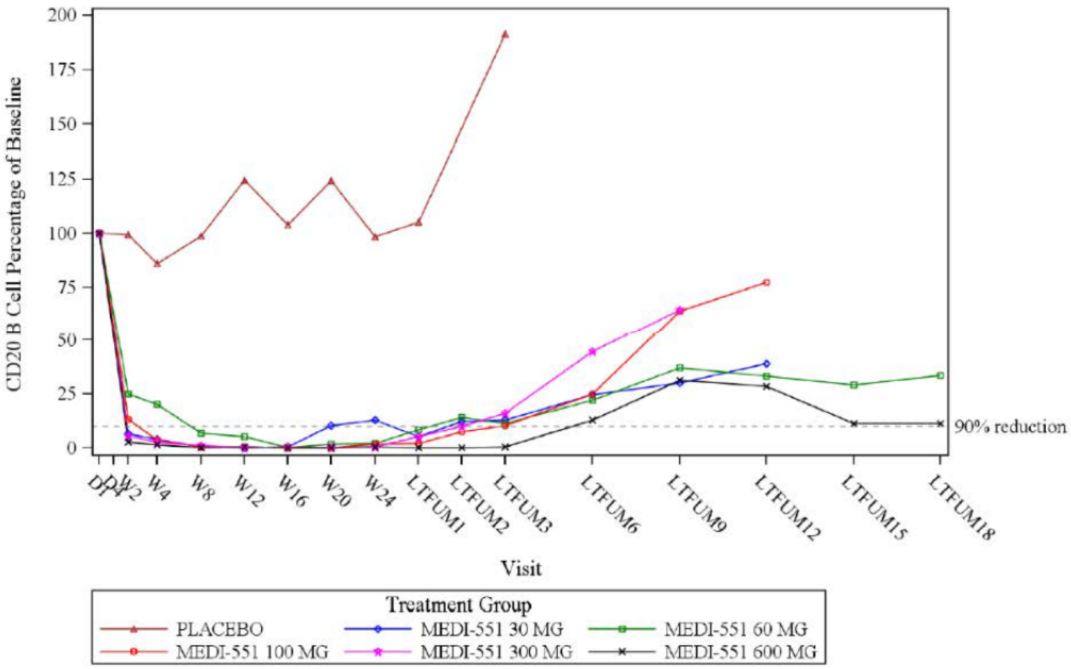


図 2.7.2.2－4　Inebilizumab の IV 投与（x2）後又は SC 投与後の CD20 陽性 B 細胞の減少及び回復の中央値（試験 1102）

CD20 = cluster of differentiation 20; D = day; IV = intravenous; LTFUM = long-term follow-up month; MEDI-551 = inebilizumab; SC = subcutaneous; W = week.
基準線はベースライン値からの 90%の減少を示す.
用量 60 及び 300 mg を SC 投与し，用量 30，100 及び 600 mg を IV 投与した.
Week 24 以後は，CD20 陽性 B 細胞数が基準値下限を下回った被験者のみを引き続き追跡し，データを得た.
Source: Figure 11.4.1.1-1, 1102 CSR.

Inebilizumab 投与は，評価した全用量で全血中の PC 遺伝子発現をほぼ完全に抑制した．PC 発現の抑制程度に用量依存性は認められなかった．Week 20 の時点で，最低用量コホート（30 mg IV）は PC 発現のベースラインレベルへの回復徴候を示した．一方，最高用量コホート（600 mg IV）では，この時点でもまだ PC 発現がほぼ完全に抑制されたままであり，Inebilizumab の用量と PC 発現の間には多少の関連性が存在することが示唆された（Streicher et al, 2014; Agius et al, 2019）.

2.7.2.2.2.2.3　臨床的免疫原性

本試験の被験者 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.

2.7.2.2.3　有効性試験

2.7.2.2.3.1　試験 CD-IA-MEDI-551-1155

試験 1155 の詳細は，Module 2.7.3 の第 2.7.3.2.1 項を参照のこと．

試験 1155 は，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性 NMOSD の成人被験者を対象とした IV 投与した Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する，無作為化比較期間（RCP）及び非盲検延長期間（OLP）から成る多施設，国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．主要目的は，NMOSD の被験者における Inebilizumab の有効性を判定委員会（AC）によって判定される NMOSD 発作のリスク軽減をプラセボと比較することであった．副次的目的には，NMOSD の被験者における Inebilizumab の PK 及び免疫原性を明らかにすることであった．

RCP の期間中に 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 の来院を完了した被験者は RCP を終了し，任意で OLP に登録して Inebilizumab による治療を開始又は継続することができた．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．

RCP においては，この試験で無作為化された被験者 231 名のうち（1 名は無作為化されたが投与を受けなかった），56 名がプラセボ投与を，174 名が Inebilizumab（300 mg）の投与を，試験の Day 1 及び Day 15 に受けた．OLP においては，RCP で Inebilizumab 投与を受けた被験者には Day 1 に Inebilizumab 300 mg 及び Day 15 にプラセボを投与し，RCP でプラセボ投与を受けた被験者には Day 1 及び Day 15 の両日ともに Inebilizumab 300 mg を投与して，以後は 6 ヶ月ごとに Inebilizumab 300 mg を投与した．RCP においては，血清中 Inebilizumab 濃度を評価するための血液検体を，全被験者から Day 1，8，15，29，57，85，113，155 及び 197 に採取した．投与日（Day 1 及び Day 15）には，投与前及び投与終了から 15 分後に検体を採取した．ADA を評価するための検体は，表 2.7.2.2－1　に詳述しているとおり，Day 1，29，85 及び 197，並びに OLP 及び安全性追跡期間における追加時点で採取した．

2.7.2.2.3.1.1　薬物動態

AQP4-IgG 状態別の血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2－5 に示し，PK パラメータを表 2.7.2.2－4 に要約した．Inebilizumab を投与した被験者では 2 回の投与間隔（14 日）が短かったため，Dose 2 後の 0 時間から 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14d}$）は，Dose 1 後のものより 45%高かった．CL 及び V_{ss} の幾何平均値 202 mL/day 及び 4210 mL は，IgG mAb に典型的な値である．PK の個体間変動が CL で 34.3%，V_{ss} で 27.3%というのも，静脈内投与した mAb で予想されるとおりのものである．NMOSD の成人被験者における Inebilizumab の $t_{1/2}$ は約 18 日であった．平均曝露（C_{max} 及び AUC）は，血清 AQP4-IgG 陰性の被験者の方が血清 AQP4-IgG 陽性の被験者よりもわずかに高かった．ただし，RCP において Inebilizumab を投与された血清 AQP4-IgG 陰性の被験者は 13 名のみであったため，この差は臨床的に意義のある違いとは考えられない．

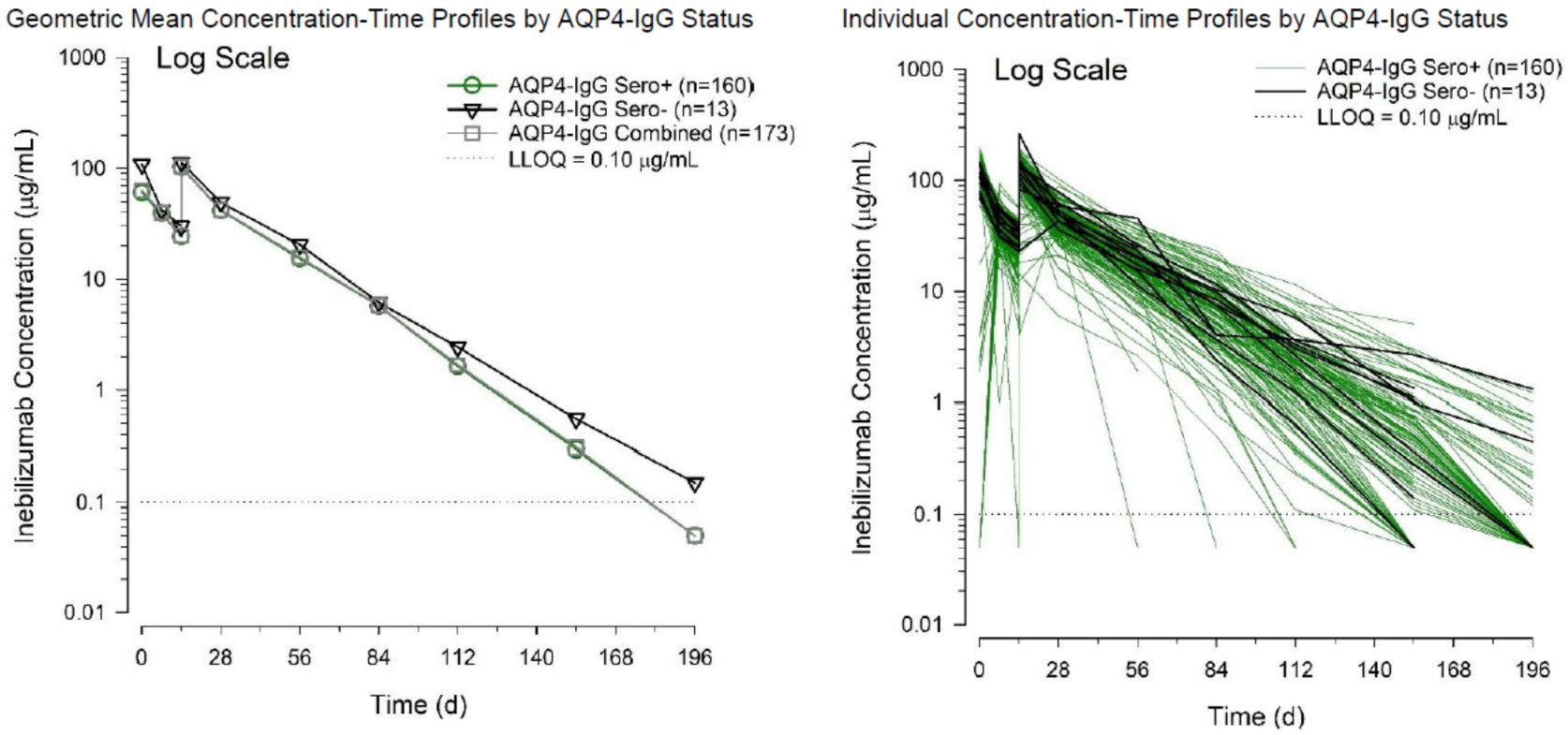


図 2.7.2.2－5　NMOSD の成人被験者における RCP 中の 2 回の IV 投与後の Inebilizumab の AQP4-IgG 状態別の幾何平均及び個別血清中濃度-時間プロファイル（試験 1155）

AQP4-IgG = aquaporin-4 autoantibodies; d = day; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; n = sample size; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.

幾何平均濃度-時間プロファイルは，血清 AQP4-IgG 陽性集団と血清 AQP4-IgG 陽性・陰性統合集団で同等であったため，片対数プロット上のこの 2 曲線はほぼ完全に重なり合っている．

Source: Figure 9, 1155 CSR.

表 2.7.2.2－4　Inebilizumab の PK パラメータの AQP4-IgG 状態別要約統計量（試験 1155）

AQP4-IgG Status	Dose 1			Dose 2			Overall			
	PK Parameter									
	T_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	T_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	$AUC_{inf,cum}$ (μg·d/mL)	CL (mL/d)	V_{ss} (mL)	$t_{½}$ (d)
AQP4-IgG Sero+	N = 160	N = 160	N=155	N=156	N=156	N=152	N=127	N=127	N=127	N=127
	0.07 (0.07 – 7.00)	96.8 (38.1)	660 (31.9)	0.07 (0.07 – 14.00)	107 (45.5)	956 (39.9)	2950 (35.1)	203 (35.1)	4230 (27.8)	17.8 (25.2)
AQP4-IgG Sero-	N = 13	N = 13	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12	N = 10	N = 10	N = 10	N = 10
	0.07 (0.07 – 7.00)	109 (26.6)	761 (18.7)	0.07 (0.07 – 14.00)	119 (45.3)	1110 (35.2)	3310 (21.9)	181 (21.9)	4090 (21.6)	21.1 (45.2)
AQP4-IgG Combined	N = 173	N = 173	N = 167	N = 168	N = 168	N = 164	N = 137	N = 137	N = 137	N = 137
	0.07 (0.07 – 7.00)	97.7 (37.4)	667 (31.3)	0.07 (0.07 – 14.00)	108 (45.4)	967 (39.6)	2980 (34.3)	202 (34.3)	4210 (27.3)	18.0 (27.2)

AQP4-IgG sero- = seronegative aquaporin-4 autoantibodies; AQP4-IgG sero+ = seropositive aquaporin-4 autoantibodies; $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 (dosing) to 14 days postdose; $AUC_{inf,cum}$ = cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CL = systemic clearance; CV% = percent coefficient of variation; N = sample size; NA = not applicable; RCP = randomized-controlled period; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to the maximum concentration (C_{max}); V_{ss} = steady-state volume of distribution.
中央値（最小値～最大値）で示している T_{max} 以外のパラメータは，幾何平均（幾何 CV%）で提示している．T_{max}（小数 2 位に丸めている）及び幾何 CV%（小数 1 位に丸めている）以外のすべての PK パラメータ及び記述統計量は，有効数字 3 桁に丸めている．
2 用量と全体の PK パラメータの間で，報告された総症例数に差があるのは，主として末端消失相のデータがパラメータ推定に不足していた被験者がいたためである．個々の被験者の内訳は，1155 CSR の付録 16.5「1155 Clinical PK and Immunogenicity Report」，表 17 を参照のこと．
Source: Table 33, 1155 CSR.

2.7.2.2.3.1.2　薬力学

Inebilizumab 投与後の血中 CD20 陽性 B 細胞数は，28 週間の RCP の間に著しく減少した（図 2.7.2.2－6）．B 細胞の測定は，Inebilizumab の存在が細胞表面 CD19 の認識を妨害するため，CD20 陽性 B 細胞を測定した．CD20 陽性 B 細胞は，1 回目の Inebilizumab 投与から 8 日後に有意に減少し，4 週間後には Inebilizumab を投与した被験者の 100%で，及び 28 週後には被験者の 94%で，基準値下限を下回ったままとなっていた．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（図 2.7.2.2－6）．

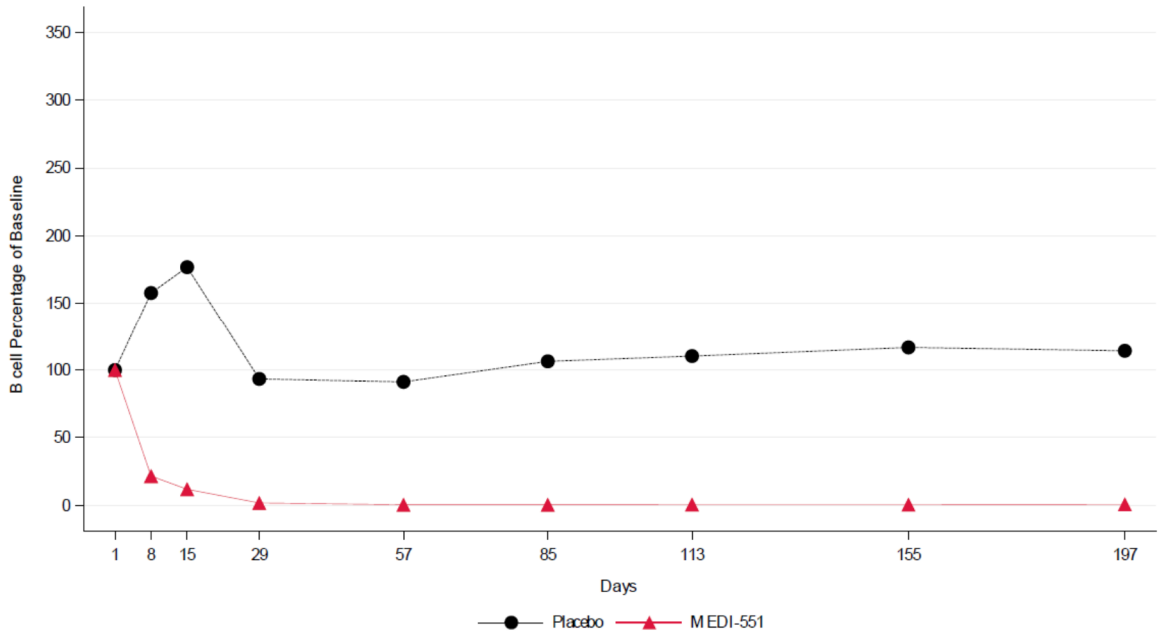


図 2.7.2.2－6　ベースライン値のパーセンテージとしての CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時推移（ITT 集団）（試験 1155）

ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Inebilizumab を投与した被験者及びプラセボを投与した被験者におけるベースライン値のパーセンテージとして CD20 陽性 B 細胞数（中央値）の経時的推移をリニアスケールにプロットした.
Source: Figure 14, 1155 CSR.

Inebilizumab を投与した NMOSD の被験者では，28 週間の RCP の間に PC 特異的遺伝子発現が 10 分の 1 未満に減少した（図 2.7.2.2－7）．プラセボ群では，いずれの時点の間においても PC 特異的遺伝子発現に有意差は認められなかった.

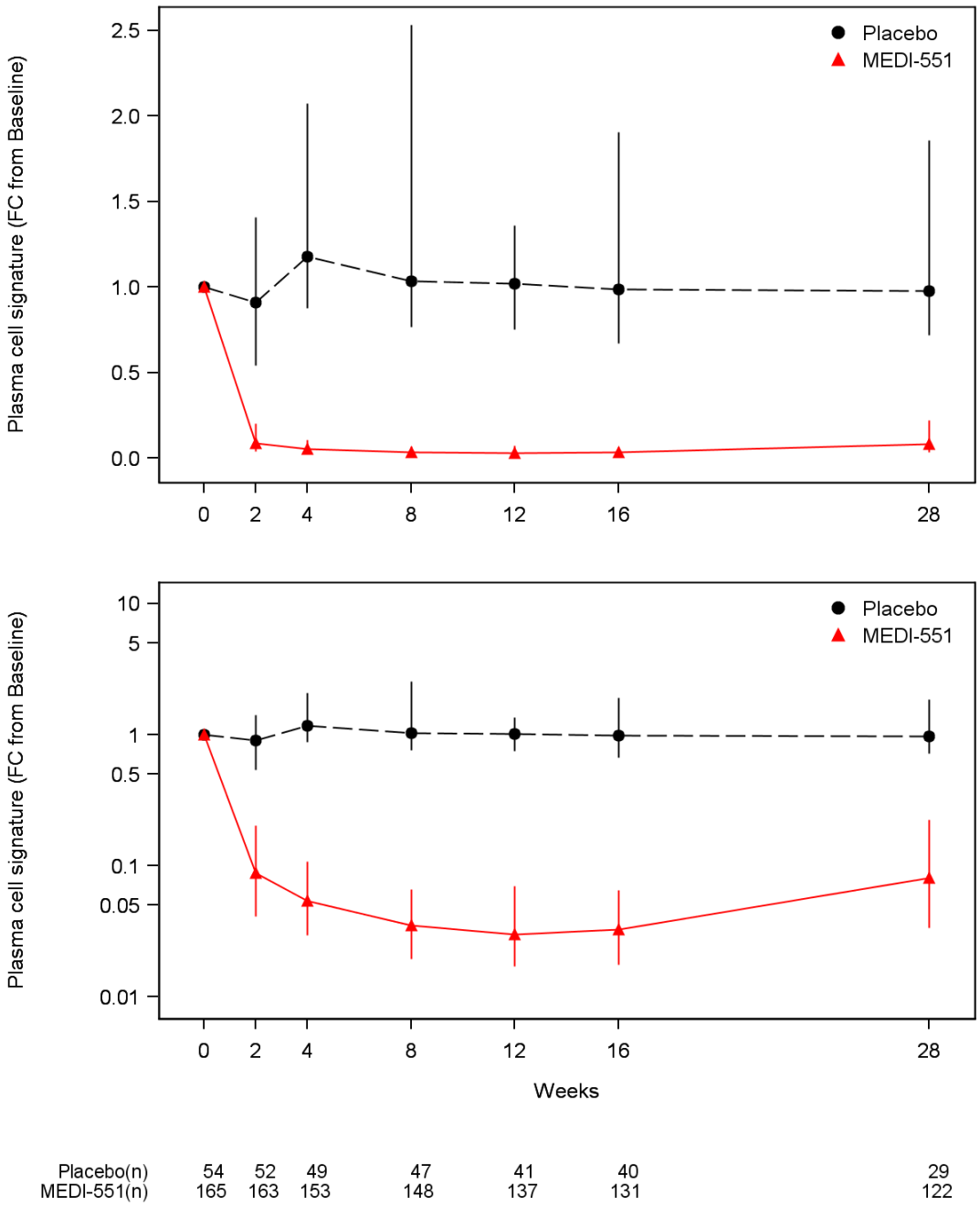


図 2.7.2.2－7　ベースライン値からの倍率変化としての形質細胞遺伝子発現の中央値の RCP 中の経時的推移（ITT 集団）（試験 1155）

FC = fold-change; ITT = intent-to-treat; n = sample size.
Inebilizumab を投与した被験者及びプラセボを投与した被験者におけるベースラインからの倍率変化の中央値をリニアスケール（上）及び対数スケール（下）にプロットした．エラーバーは，各投与群の 25%及び 75%パーセンタイルを示す．
Source: Figure 13, Module 5.3.5.4-5

2.7.2.2.3.1.3　臨床的免疫原性

Inebilizumab を投与した被験者において RCP 中のベースライン後（投与後）のいずれかの時点で ADA が発現した割合は 2.9%（被験者 174 名のうち 5 名）であった．プラセボを投与した被験者においてベースライン後（投与後）のいずれかの時点で ADA が発現した割合は 7.1%（被験者 56 名のうち 4 名）であった．本剤群とプラセボ群のいずれにおいても，投与による RCP 中の ADA 増加は認められなかった．

Inebilizumab を投与した全被験者における，ベースライン時を含む全時点での全体的 ADA 保有率は 13.3%であった（表 2.7.2.2－5）．投与による ADA 増加がみられた被験者の割合は，Inebilizumab 投与を 1 回以上受けた被験者で 0.9%であった．治験薬投与下の ADA 発現（投与による増加を含む）は，被験者の 5.6%で認められた．

全体として，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者における Inebilizumab の PK プロファイルに顕著な差異は認められなかった（図 2.7.2.2－8）．RCP における ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の全体的 PK 曝露量（Dose 1 の 0 時間から無限大時間までの累積血清中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{inf,cum}$］），CL，及び $t_{1/2}$ を比較したボックスプロットを図 2.7.2.2－9 に示した．各ボックスプロットでは中央値に差があるように見えるが，ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の個々の PK 曝露量（$AUC_{inf,cum}$），CL，及び $t_{1/2}$ はほぼ重なり合っている．中央値の差は，この試験における ADA 陽性被験者の症例数が少なかったことによるものと考えられる．

表 2.7.2.2－5　Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答（試験 1155）

	RCP Only (N = 230)		Any Inebilizumab Population [a]
	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174	Overall N = 225
Any ADA result (n)	56	174	225
ADA positive at any time including baseline (prevalence)	8 (14.3%)	17 (9.8%)	30 (13.3%)
Baseline and ≥1 Post-baseline ADA result	56	171	213
ADA positive at baseline and not detected post baseline	0	5 (2.9%)	8 (3.8%)
ADA positive post baseline and positive at baseline	4 (7.1%)	7 (4.1%)	11 (5.2%)
ADA positive post baseline and not detected (or missing) at baseline	4 (7.1%)	5 (2.9%)	10 (4.7%)
Persistent Positive [b]	7 (12.5%)	7 (4.1%)	15 (7.0%)
Transient Positive [c]	1 (1.8%)	5 (2.9%)	6 (2.8%)
Treatment-boosted ADA [d]	0	0	2 (0.9%)
Treatment-emergent ADA [e] (incidence)	4 (7.1%)	5 (2.9%)	12 (5.6%)

ADA = anti-drug antibody; n, N = sample size; OLP = open-label period; RCP = randomized-controlled period; SFP = safety follow-up period.

a　Inebilizumab の投与を（RCP 又は OLP において）1 回以上受けた被験者；この集団のベースラインは，Inebilizumab を投与する前のいずれかの時点と定義している．この定義は，当該試験の CSR の表 14.2.3.9.2 に記載されているもの及び RCP 部分で用いられたものと異なっている．

b　持続的陽性は，ベースライン後の 2 回以上の評価で陽性であった場合（ただし最初の陽性から最後の陽性までの期間が 16 週間以上であること），又はベースライン後の最後の評価で陽性であった場合と定義する．

c　一時的陽性は，ベースライン後の最後の評価で陰性であり，かつベースライン後の評価で 1 回だけ陽性となった場合又は 2 回以上陽性となったが最初の陽性から最後の陽性までの期間が 16 週間未満であった場合と定義する．

d　ADA の抗体価が治験薬投与後にベースライン値の 4 倍以上に増加した場合と定義する．

e　治験薬によって ADA が誘導された（ベースライン後のみに陽性が認められた）及び/又は治験薬投与によって ADA が増加した被験者と定義する．

Source: Table 34, 1155 CSR.