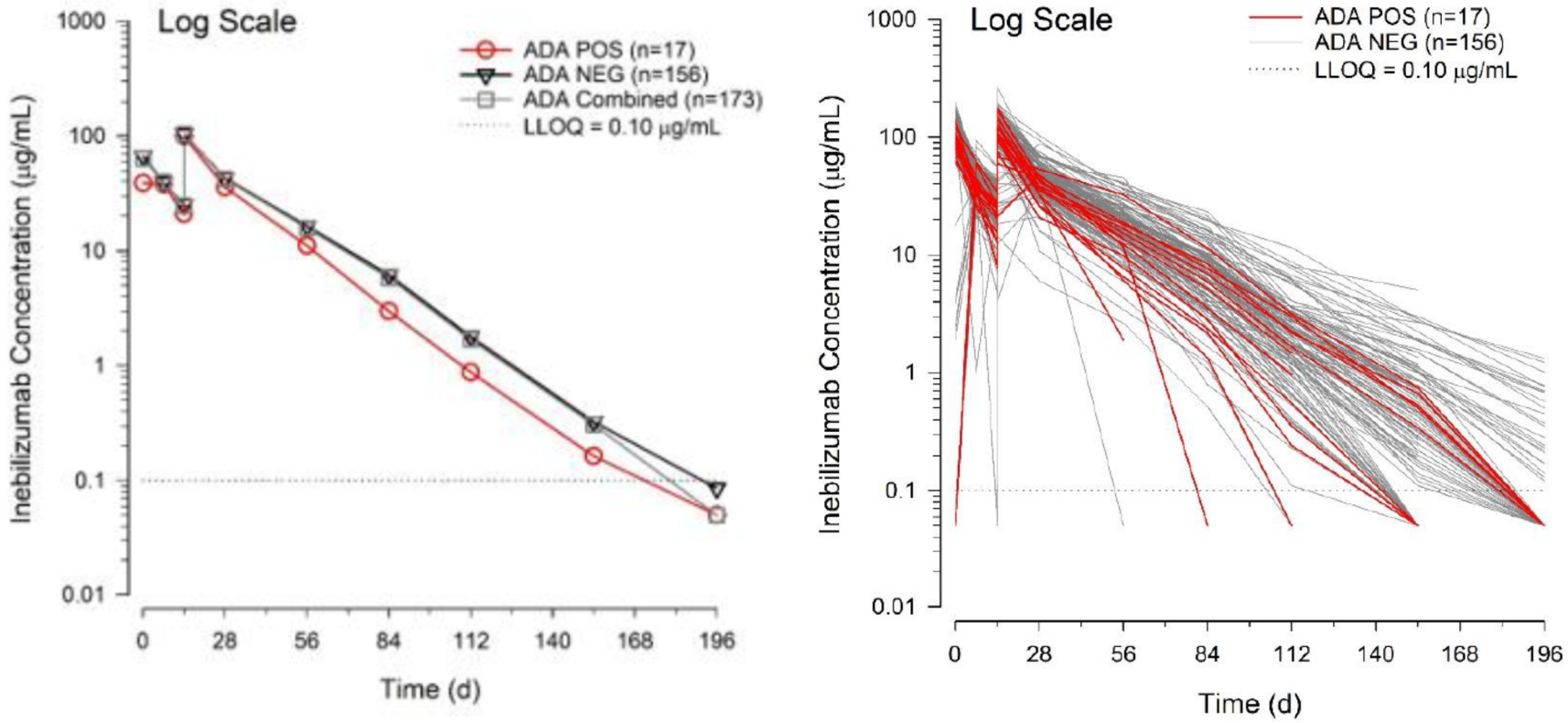


図 2.7.2.2－8　RCP における ADA 状態別の Inebilizumab の PK の幾何平均及び個別血清中濃度-時間プロファイルに対する免疫原性の影響（試験 1155）

ADA = anti–drug antibodies; ADA NEG = ADA-negative subject, titer < 50; ADA POS = ADA-positive subject with titer ≥ 50; d = day; LLOQ = lower limit of quantitation; n = sample size.

左パネル：ADA 状態別の幾何平均濃度-時間プロファイル；右パネル：ADA 状態別の個別濃度-時間プロファイル.

Source: Figure 14, 1155 CSR.

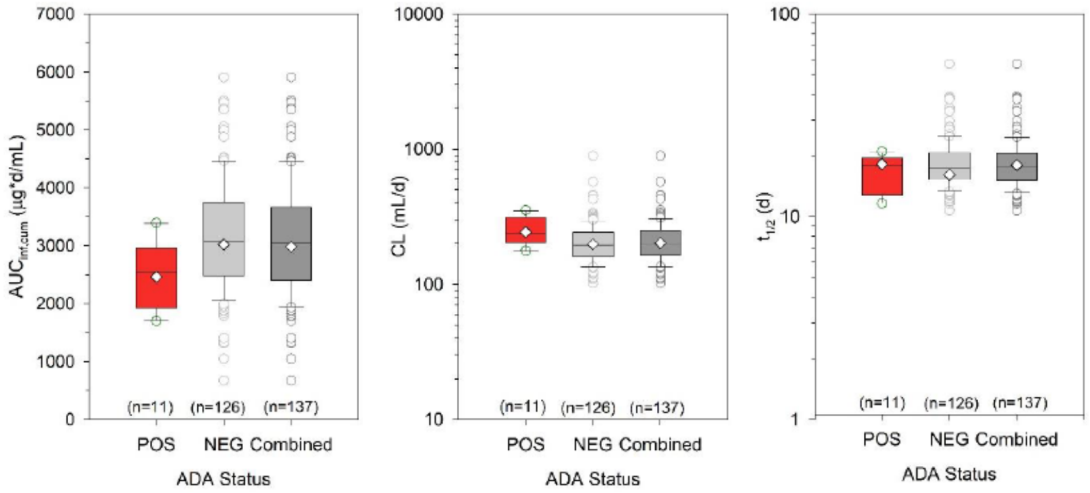


図 2.7.2.2－9　PK の曝露量，クリアランス及び末端消失相の半減期に対する ADA の影響（試験 1155）

ADA = anti–drug antibodies; NEG = ADA-negative subjects, titer < 50; POS = ADA-positive subjects with titer ≥ 50; IQR = interquartile range; n = sample size;
注：ボックスは四分位範囲（IQR）を示す．ボックス内の黒い水平のバーは中央値を示す．ひげはそれぞれ，第 1 四分位から第 3 四分位までの IQR の 1.5 倍以内にある最小値と最大値を示す．
丸 ＝ 外れ値；菱形 ＝ 幾何平均．
Source: Figure 15, 1155 CSR.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　日本人と外国人の比較

試験 CP200 及び試験 1102 に組み入れられたアジア人はいなかった．そのため，日本人と外国人との比較は試験 1155 データを用いて検討した．

2.7.2.3.1.1　薬物動態

試験 1155 において, Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab を IV 投与した際の血清中 Inebilizumab 濃度を日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者：7 名）及び外国人（日本以外の医療機関で組み入れられた被験者：166 名）で分けた時の経時推移を図 2.7.2.3－1 に示した．日本人の血清中濃度推移は外国人の推移の上限付近を推移したが，外国人の範囲内に含まれており，明らかな違いは認められなかった．

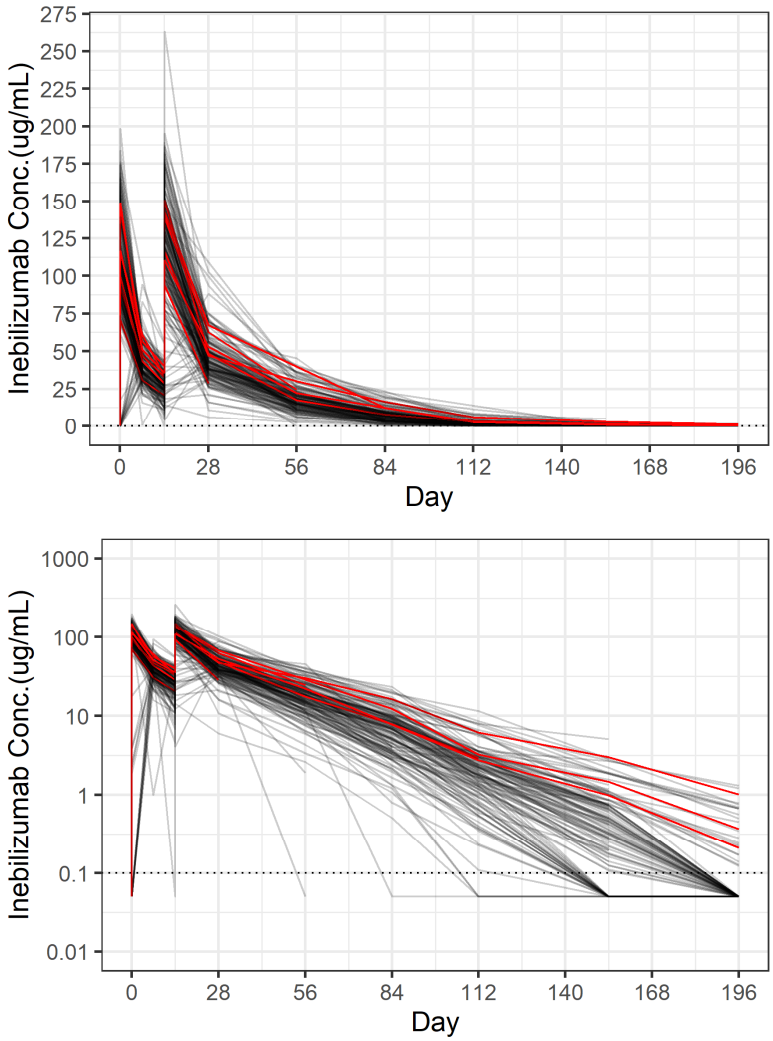


図 2.7.2.3－1　Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab を IV 投与した時の個別血清中濃度推移（上：リニアスケール，下：片対数スケール）

赤：日本人，黒：外国人，点線：定量下限 0.100 μg/mL，定量下限未満のデータは定量下限の半値で示した

Source: Figure 1, Module 5.3.5.4-3

更に，Day 1（投与 1 回目）及び Day 15（投与 2 回目）投与後の血清中 Inebilizumab 濃度推移から曝露量のパラメータとして C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14d}$（Day 1～Day 15 の投与前まで，又は Day 15～Day 29 までの AUC）をそれぞれ算出し，体重との関係性を評価した．図 2.7.2.3－2，図 2.7.2.3－3 に示すとおり，投与 1，2 回目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14d}$ はともに体重とは逆相関の関係にあり，日本人の曝露量は外国人の分布の中に含まれていることから，日本人と外国人の PK には大きな違いは認められなかった．なお，日本人及び外国人の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3－1 に示す．

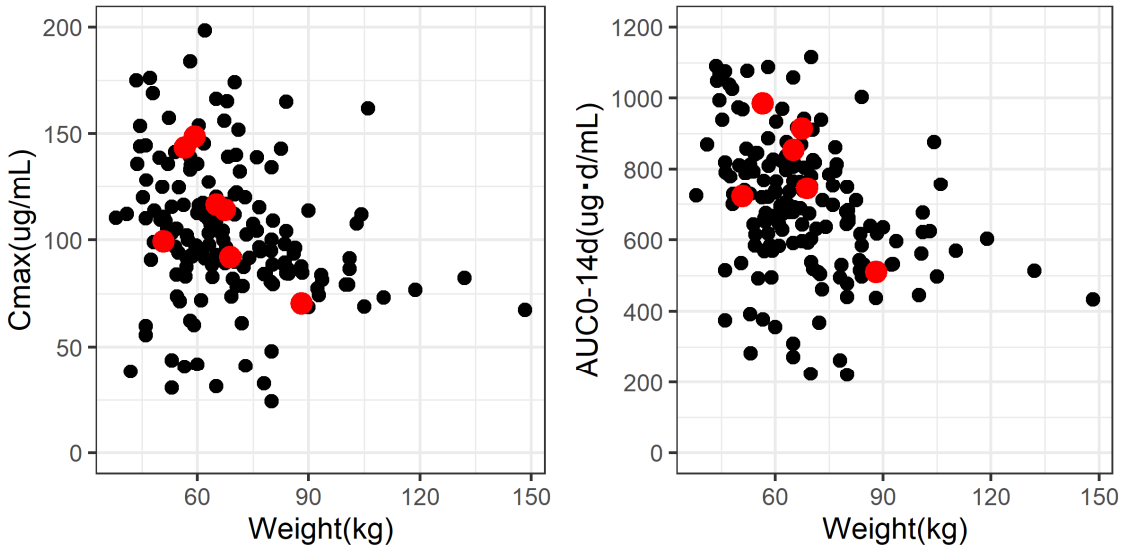


図 2.7.2.3－2　Day 1（投与 1 回目）に Inebilizumab を投与した時の曝露量と体重とのプロット（左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）

赤：日本人，黒：外国人

Source: Figure 2, Module 5.3.5.4-3

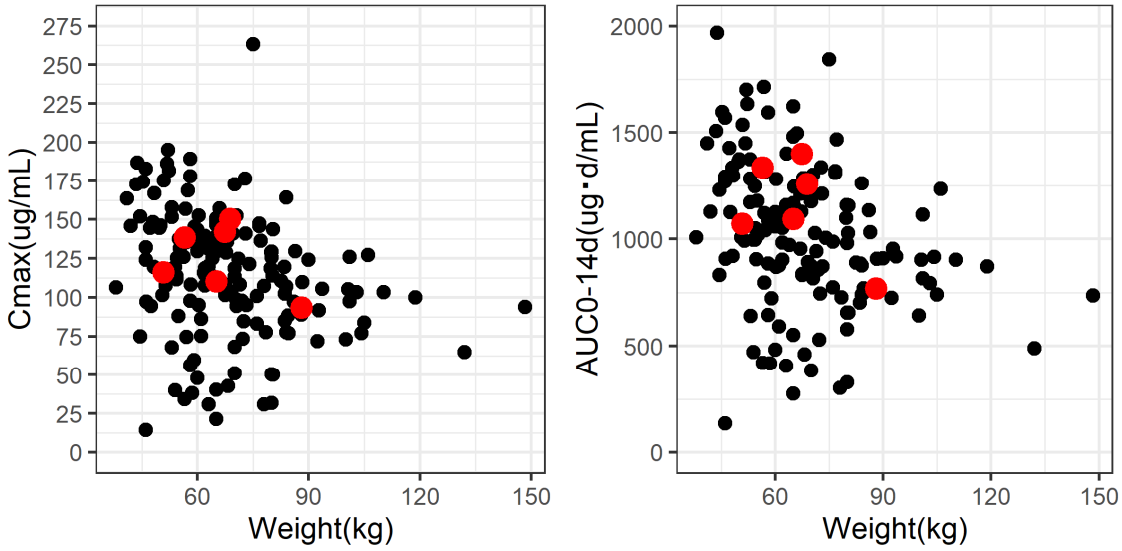


図 2.7.2.3－3　Day 15（投与 2 回目）に Inebilizumab を投与した時の曝露量と体重とのプロット（左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）

赤：日本人，黒：外国人

Source: Figure 3, Module 5.3.5.4-3

表 2.7.2.3－1　Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab を IV 投与した時の
日本人及び外国人の PK パラメータの要約統計量

	Day1（投与 1 回目）		Day15（投与 2 回目）	
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)
日本人				
例数	7	6	6	6
幾何平均値 (幾何 CV%)	109 (26.5)	772 (23.8)	124 (18.3)	1133 (22.1)
中央値 [最小 – 最大]	114 [70.5 - 149]	800 [511 - 986]	127 [93.7 - 150]	1176 [768 - 1400]
外国人				
例数	166	161	162	158
幾何平均値 (幾何 CV%)	97.3 (37.8)	663 (31.5)	107 (46.1)	961 (40.1)
中央値 [最小 – 最大]	100 [24.1 - 198]	683 [221 - 1116]	119 [14.4 - 263]	1026 [135 - 1968]

Source: Table 1, Module 5.3.5.4-3

2.7.2.3.1.2　薬力学

試験 1155 において，Inebilizumab を Day 1 及び Day 15 に IV 投与した時の日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移を図 2.7.2.3－4 に示した．CD20 陽性 B 細胞の推移はばらつきが大きいものの，Day 1 の Inebilizumab 投与後，急速に減少し，日本人及び外国人の推移は重複した．日本人の CD20 陽性 B 細胞は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．

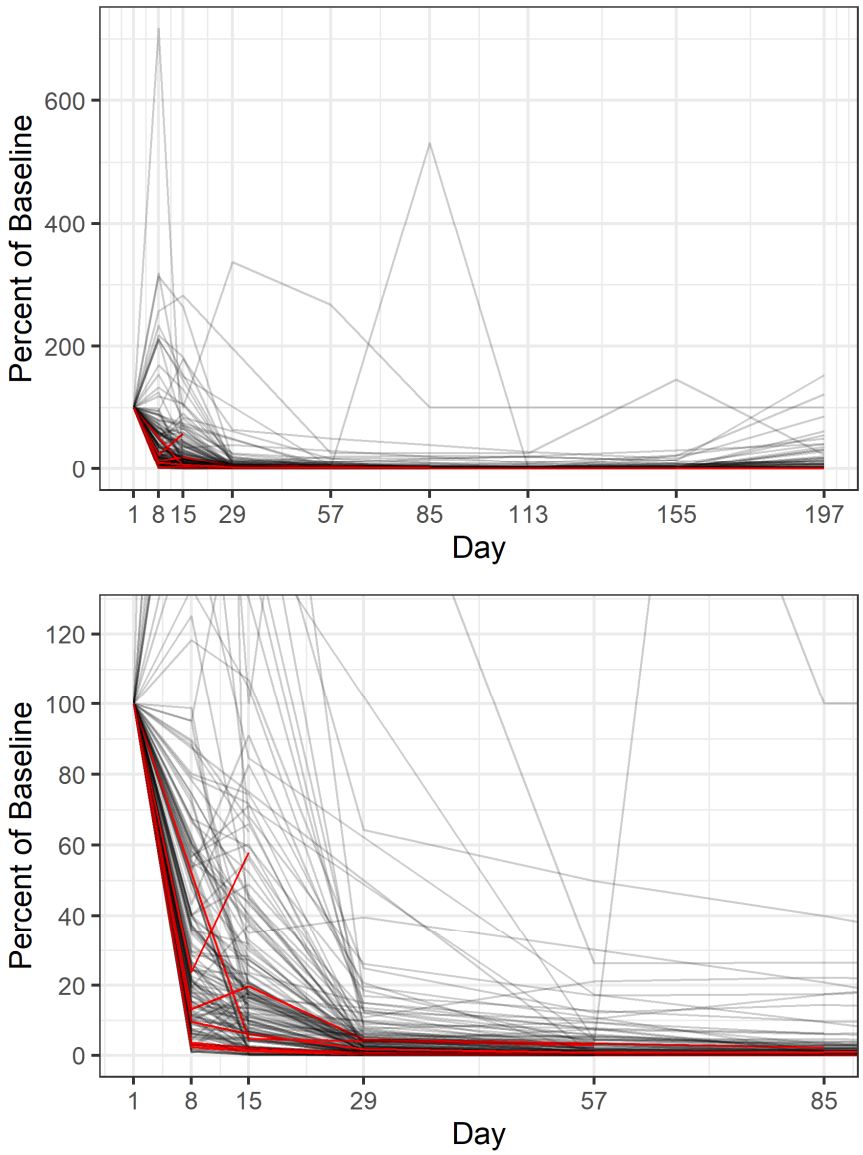


図 2.7.2.3－4　Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab を IV 投与した時の個別 CD20 陽性 B 細胞のベースラインに対する割合の推移（上：全てのデータを含む図，下：12 週時までの拡大図）

赤線：日本人，黒線：外国人

Source: Figure 4, Module 5.3.5.4-3

2.7.2.3.1.3　臨床的免疫原性

試験 1155 において，すべての日本人（Inebilizumab 群：7 名，プラセボ群：1 名）はベースライン時に ADA 陰性であり，RCP 及び OLP の全時点で ADA を発現しなかった．限られた日本人被験者数での検討結果ではあるものの，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．（Table 14.2.3.9.2_J, Module 5.3.5.4-5）

2.7.2.3.2　母集団薬物動態モデリング

2.7.2.3.2.1　データ及び母集団薬物動態モデル

NMOSD の成人被験者を対象としたピボタル試験（試験 1155）及び早期段階の 2 試験（それぞれ SSc 及び再発型 MS の被験者を対象とした試験 CP200 及び試験 1102）から得られた PK データを統合し，母集団アプローチを用いて同時に解析した．

IV 投与の母集団薬物動態解析は，被験者 213 名から採取した 1617 個の PK 用検体を用いた．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．非線形の消失を示す標的介在性薬物動態モデルは，Inebilizumab が受容体（CD19）を介する CL を受けることを示唆している．

Inebilizumab の投与後には被験者内の総標的量（CD19）が減少すると予想されるため，標的介在性薬物 CL も時間とともに減少し，その結果，時間変動的 PK になると考えられる．非線形消失経路の最大速度（V_{max}）低下は，一次速度過程として導入した経験的時間関数によって説明がついた．このモデルの構造を下の図 2.7.2.3－5 に示した．

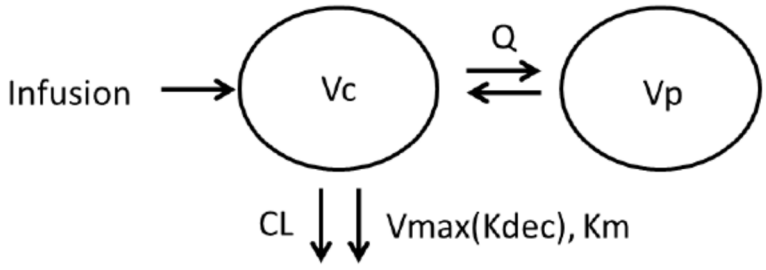


図 2.7.2.3－5　IV 投与した Inebilizumab の薬物動態モデル

CL = clearance; IV = intravenous; V_c = volume of distribution in the central compartment; Q = intercompartmental clearance; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment; V_{max} = maximum velocity of Michaelis-Menten equation; K_{dec} = first-order rate constant, describing the decrease of Vmax over time; K_m = concentration to achieve the half of V_{max}.

体重は典型的に mAb 治療薬の CL 及び V_{ss} に影響するため，CL，コンパートメント間 CL（Q），中心コンパートメントの V_{ss}（V_c），及び末梢 V_{ss}（V_p）の共変量として，体重の影響を Inebilizumab の PK モデルに組み込んだ．構造及び分散パラメータ推定値を表 2.7.2.3－2 に要約した．

一次速度による消失経路の CL 推定値（188 mL/day）は非特異的内因性 IgG の CL に近い値となり，V_c（2.95 L）は血漿量に近い値となった．ミカエリス・メンテン式で表現される非線形消失経路の V_{max} の半分の速度に達成する濃度の推定値は 5.89 µg/mL であった．

試験 CP200（SSc）における V_{max} 推定値は，試験 1102（MS）及び試験 1155（NMOSD）のものと異なっていた．これらの試験はそれぞれ異なる疾患を登録しており，これが V_{max} に対する効果の解釈を交絡させている．非線形の標的介在性消失経路が飽和する治療用量レベルでは，V_{max} の差が臨床的に重要となることはないと考えられる．

最終 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3－2（IV）及び表 2.7.2.3－3　（SC）に示した．IV 投与の最終 PK モデル（Run 922）の基本的な診断プロット及び視覚的事後予測性能評価のプロットをそれぞれ図 2.7.2.3－6 及び図 2.7.2.3－7 に示した．

表 2.7.2.3－2　NMOSD の成人被験者における Inebilizumab の IV 投与時の最終 PK モデル（Run 922）のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	IIV (CV%)	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL (mL/d)	188.22	2.2	27	25	8.2
Weight on CL [a]	0.57	15.8	NA	NA	NA
V_c (mL)	2946.39	1.4	17	30	27.4
Weight on V_c [a]	0.39	22.4	NA	NA	NA
Q (mL/d)	363.23	6.0	NA	NA	NA
Weight on Q [a]	0.84	21.1	NA	NA	NA
V_p (mL)	2569.43	2.8	16	45	38.8
Weight on V_p [a]	0.40	27.9	NA	NA	NA
V_{max} (µg/d)	832.50	5.3	30	61	61.2
Study CP200 on V_{max} (%)	209.91	19.5	NA	NA	NA
K_{dec} (d^{-1})	0.00294	55.1	NA	NA	NA
K_m (µg/mL)	5.89	25.5	NA	NA	NA
Proportional ERR (%CV)	21.78	4.6	NA	NA	12.1

CL = clearance; CV = coefficient of variation; ERR = error; IIV = interindividual variability; IV = intravenous; K_{dec} = first-order rate constant for decrease in V_{max}; K_m = concentration corresponding to half of V_{max}; NA = not available; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; V_c = volume of distribution in the central compartment; V_{max} = maximum velocity of the saturable clearance process; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment.

目的関数値 = 6946．条件数は 158.97 である．

a　自然指数

Source: Table 9, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

表 2.7.2.3－3　SC 投与時の最終 PK モデル（Run 987）のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	IIV (CV%)	RSE (%)	Shrinkage (%)
Absorption rate constant (d^{-1})	0.17	13	NA	NA	NA
Bioavailability	0.81	11	98	98	14.3

CV = coefficient of variation; d = day; IIV = interindividual variability; NA = not available; PK = pharmacokinetic; RSE = relative standard error; SC = subcutaneous.
Source: Table 11, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

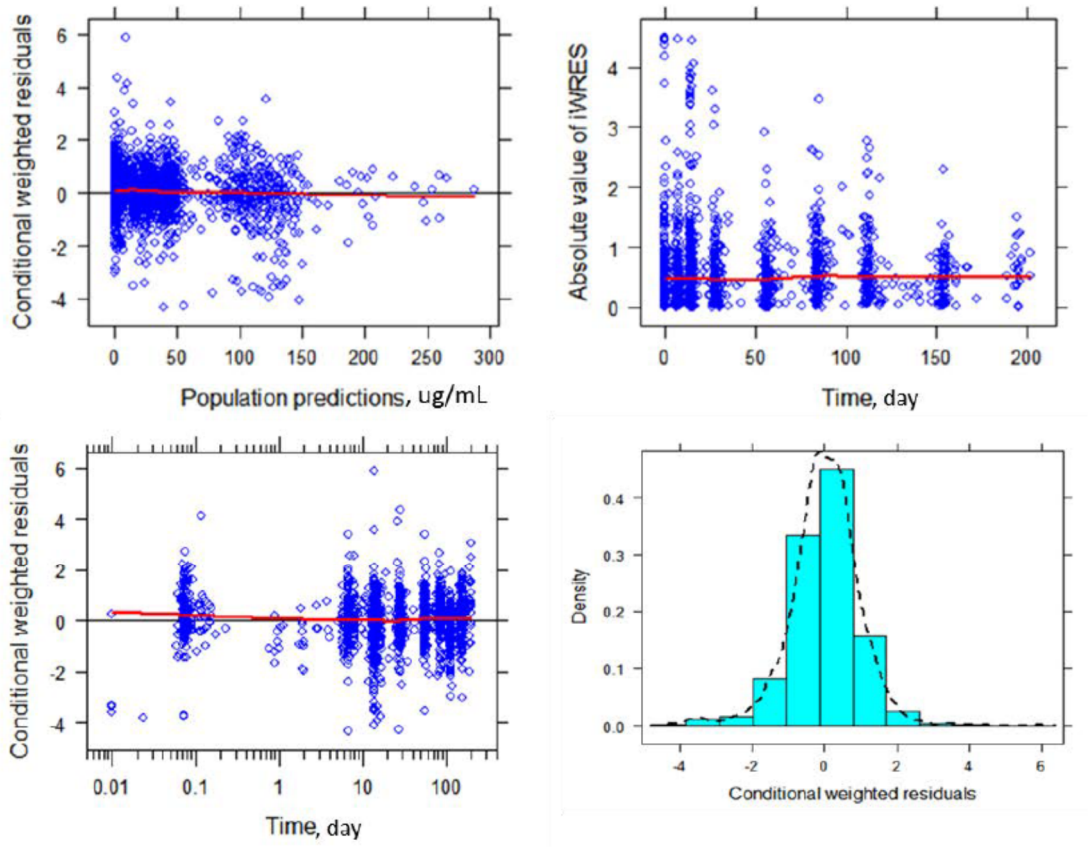


図 2.7.2.3－6　重み付き残差の診断プロット（Run 922）

iWRES = individual weighted residual.
赤の実線は平滑曲線を示す.
Source: Figure 10, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

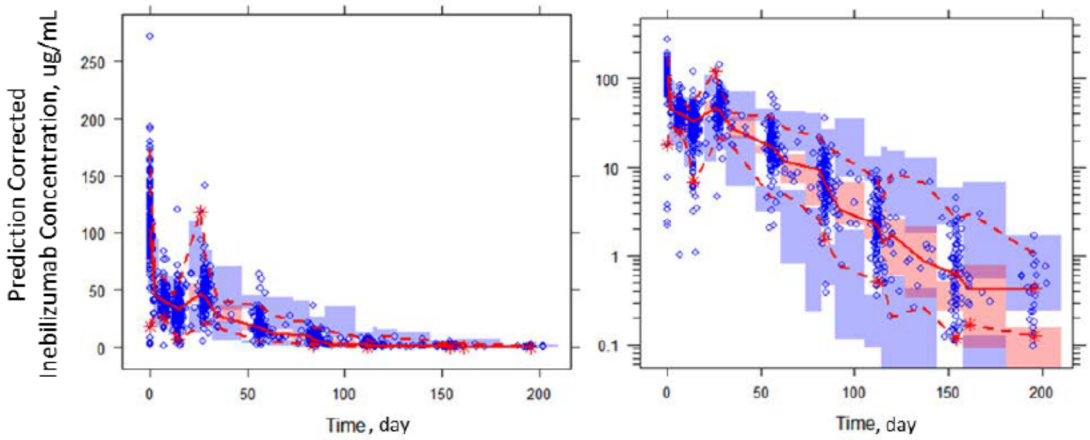


図 2.7.2.3－7　母集団予測値補正の視覚的事後予測性能評価プロット（リニア及び対数スケール，Run 922）

青の丸は観測された濃度を示す．実線並びに破線は，観測値の中央値及び 2.5 並びに 97.5 パーセンタイルを示す．赤及び青の陰影部分は，中央値の 95%信頼区間，並びにモデルによる予測値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイルを示す．

Source: Figure 12, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.2.2　吸収

NMOSD の被験者に SC 投与した Inebilizumab の PK はまだ評価していない．早期の薬理試験（試験 1102）では，MS の被験者 6 名に Inebilizumab を単回 SC 投与した（3 名のそれぞれに 60 及び 300 mg）．母集団 PK モデリングからの推定値は，吸収半減期が 4.1 日，絶対的バイオアベイラビリティが 81%であった．症例数が少ないため，SC 投与からの Inebilizumab の吸収を適正に評価するためには，更なる情報が必要である．

2.7.2.3.2.3　分布

mAb（IgG）及びその他の遺伝子組換えたん白質の分布は通常，細胞外液に限定される．Inebilizumab の V_c 推定値（2.95 L）は，血漿量に近いものであった．V_p 推定値は 2.57 L であった．分布容積の個体間変動は小さかった（変動係数 17%以下）．分布容積は体重とともに増加し，自然指数は V_c で 0.39，V_p で 0.40 であった．

2.7.2.3.2.4　消失

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り排泄される．NMOSD の成人被験者における $t_{1/2}$ は約 18 日であった．母集団 PK モデリングからの推定された CL は 0.188 L/day であり，mAb に典型的な値であった．また，時間とともに減少するミカエリス・メンテン式で表現された非線形消失経路が認められたが，これは標的（CD19）を介する CL 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える．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．

2.7.2.3.2.5　薬物動態共変量解析

他の mAb 治療薬と同様に，Inebilizumab の CL 及び分布容積は体重とともに増加した（表 2.7.2.3－2）．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 CL に影響するとは考えられない．肝酵素マーカー（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，いずれも CL との相関を示さなかった．mAb は分子量と流体力学的サイズが大きいため，Inebilizumab が糸球体から濾過されるとは考えられない．クレアチニン CL 及び推定糸球体ろ過速度と Inebilizumab の CL との間に相関は認められなかった．更に詳細な評価により，正常な被験者と肝又は腎機能障害の被験者における Inebilizumab の CL は同様であることが示されている（図 2.7.2.3－8）．

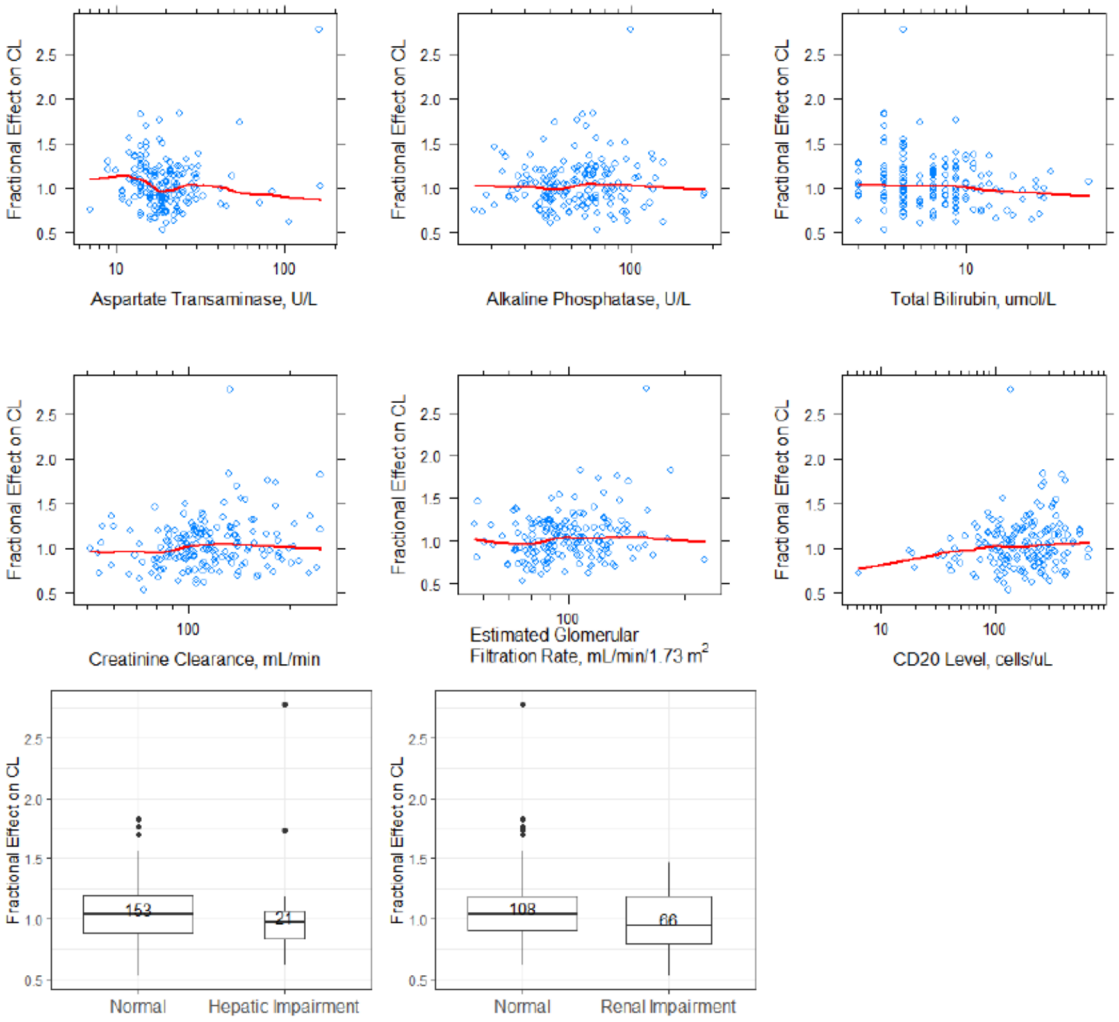


図 2.7.2.3－8　Inebilizumab の CL に肝機能，腎機能及びベースライン時 B 細胞数は影響しなかった

CL = clearance; IIV = interindividual variability. 散布図の中の水平の曲線は LOESS 平滑化線である．
肝機能障害（HI）は，総ビリルビン（TB）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（UNL）以下であれば正常；TB は UNL 以下かつ AST は UNL 超，又は AST 値を問わず TB が UNL の 1～1.5 倍超であれば軽度 HI; AST 値を問わず TB が UNL の 1.5～3 倍超であれば中等度 HI と定義し，TB 及び AST の UNL はそれぞれ 17.1 µmol/L 及び 40 U/L である．HI 群の内訳は，軽度 HI の被験者 19 名及び中等度 HI の被験者 2 名であった．中等度 HI 群は少数であったため，プロットする際は軽度及び中等度 HI の被験者を統合した．
腎機能障害（RI）は，推定糸球体ろ過速度（eGFR）が 90 mL/min/1.73 m^2 以上であれば正常，eGFR が 60～89 mL/min/1.73 m^2 であれば軽度，eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2 であれば中等度と定義した．RI 群の内訳は，軽度 RI の被験者 63 名及び中等度 RI の被験者 3 名であった．中等度 RI 群は少数であったため，プロットする際は軽度及び中等度 RI の被験者を統合した．
各ボックス内の数字は被験者の数である．ヒンジの下及び上は第 1 及び第 3 四分位（四分位範囲：IQR）に相当し，ボックス内の直線は分布の中央値である．上のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最大値まで延びている．下のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最小値まで延びている．ひげの端を越えたデータは「外れ値」とし，塗りつぶした丸で個別にプロットしている．ボックスは，その群における観測数の平方根に比例する幅で描いている．
Source: Figure 13, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

ADA 陽性被験者における Inebilizumab の CL は ADA 陰性被験者のものより高いように見えたが，母集団解析では，ADA の存在に，CL に対する統計的に有意な効果は認められなかった（図 2.7.2.3－9）.

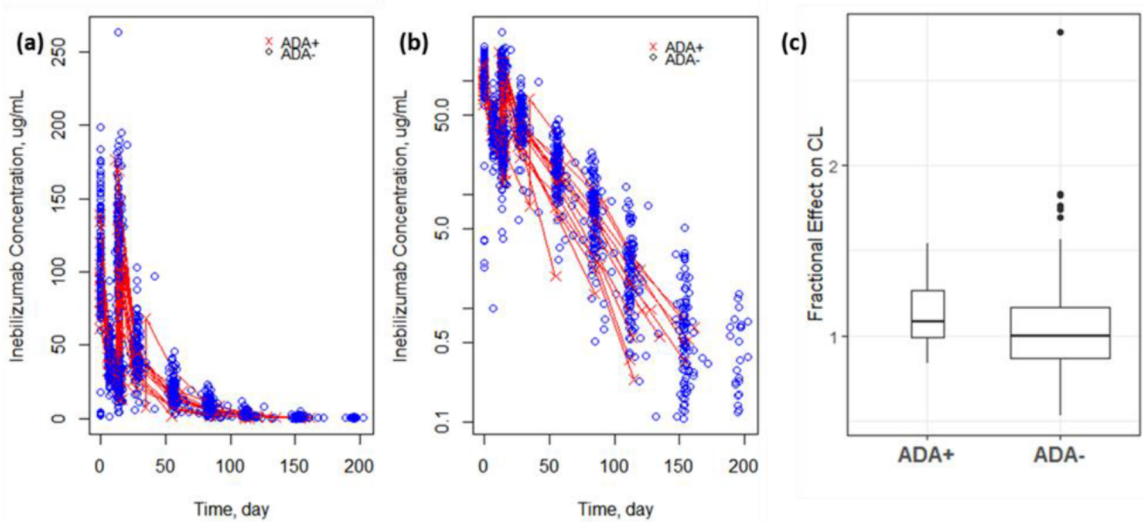


図 2.7.2.3－9　試験 1155 の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者間の PK プロファイルの比較

ADA+ = anti-drug antibody positive; ADA- = anti-drug antibody negative; CL = clearance; PK = pharmacokinetic.
一つ目及び二つ目のプロットの y 軸は，それぞれリニア及び対数スケールである．ADA 陽性被験者のデータは線でつないである．ボックスプロットについて：ヒンジの下及び上は第 1 及び第 3 四分位（四分位範囲：IQR）に相当し，ボックス内の直線は分布の中央値である．上のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最大値まで延びている．下のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最小値まで延びている．ひげの端を越えたデータは「外れ値」とし，塗りつぶした丸で個別にプロットしている．ボックスは，その群における観測数の平方根に比例する幅で描いている．
Source: Figure 14, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

最も多く用いられていた併用薬のパラセタモール，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 CL に影響しなかった（図 2.7.2.3－10）．同様に，ベースライン時の病態生理学的共変量である血清 AQP4-IgG 状態，総合障害度評価尺度（EDSS），過去の NMOSD 発作回数，及び罹患期間は，Inebilizumab の PK に影響しなかった．更に，年齢，性別，及び人種（白人，黒人，アジア人，アメリカ又はアラスカ先住民，その他）は，Inebilizumab の CL に対する有意な影響はなかった．

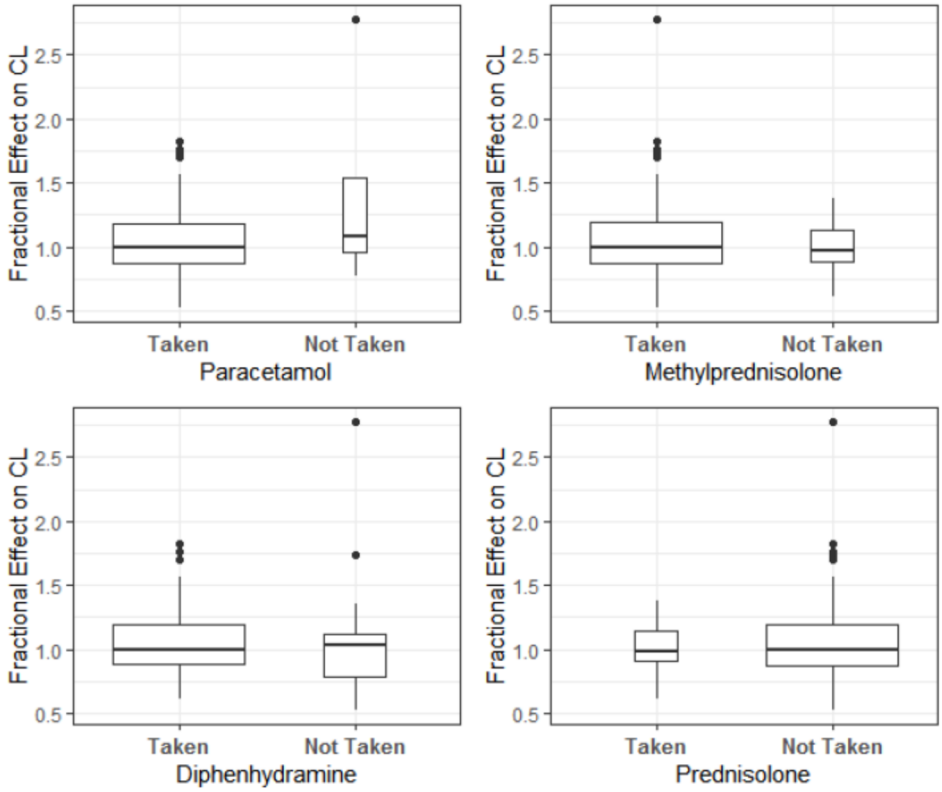


図 2.7.2.3－10　Inebilizumab のクリアランスに対する併用薬による影響の比較

CL = clearance.
注：影響度合いは，モデルで推定した典型的な母集団のパラメータ値に対する比率で示した．ヒンジの下及び上は第 1 及び第 3 四分位（四分位範囲：IQR）に相当し，ボックス内の直線は分布の中央値である．上のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最大値まで延びている．下のひげは，ヒンジから IQR の 1.5 倍以下の距離にある最小値まで延びている．ひげの端を越えたデータは「外れ値」とし，塗りつぶした丸で個別にプロットしている．ボックスは，その群における観測数の平方根に比例する幅で描いている．
Source: Figure 15, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.3　臨床薬力学

三つの臨床試験は，それぞれ異なる疾患の被験者を対象として，とても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 PC 遺伝子発現をほぼ完全に抑制した．

NMOSD の成人被験者を対象とした試験 1155 は，B 細胞の著しい減少という Inebilizumab の PD 作用が，意味のある臨床アウトカムにつながることを示すエビデンスを提供している．6.5 ヶ月間の RCP の Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab 300 mg の IV 投与を受けた NMOSD の被験者では，AC に判定された NMOSD 発作のリスクがプラセボと比較して有意に減少した．また，Inebilizumab 投与はベースライン時からの EDSS 悪化，活動性磁気共鳴画像法（MRI）病変の累積総数，及び NMOSD に関連した入院回数も有意に低減した．

2.7.2.3.4　曝露-反応関係

NMOSD の成人被験者を対象に Inebilizumab の有効性及び安全性を評価するピボタル二重盲検プラセボ対照試験であった試験 1155 について，PK 曝露量と有効性反応（主要評価項目及び主要副次的評価項目）の関係を評価した．この試験では，RCP の Day 1 及び Day 15 における 2 回の IV 投与として，Inebilizumab（300 mg）又はプラセボ（無作為化比率 3：1）を投与した．すべての被験者が，Day 197 まで又は AC 判定発作の発現まで，RCP の試験を継続した．Inebilizumab の用量 300 mg は，血中及び末梢組織中 B 細胞をほぼ完全に減少できる用量として選択された．三つの PK 評価尺度，すなわち初回投与後の AUC，RCP における最終観測までの累積 AUC（$AUC_{cumulative}$），及び一次速度による消失経路の CL を，母集団 PK モデリングから推定した．また，このピボタル試験の有効性アウトカムに対する，mAb 治療薬の PK 共変量であることが判明している体重，及び ADA の存在の潜在的影響を評価した．

PK 曝露量と，主要有効性評価項目（NMOSD 発作）又は 4 つの主要な副次的有効性評価項目の関係を評価した．試験 1155 の主要評価項目は，投与日の Day 1 から，RCP 終了（Day 197/中止来院）までの期間（終了日当日を含む）における AC 判定 NMOSD 発作発現までの時間（日数）である．RCP における Inebilizumab 投与又はプラセボ投与への被験者の無作為化比率は 3 : 1 であったため，イベントまでの時間の解析の対象とする症例数がプラセボ群と同等になるように，本剤群の被験者を PK 曝露量（低，中及び高）に基づく三分位に分割した．

臨床有効性データ及び被験者背景の共変量データは，臨床データベースから取得した．個別の PK 曝露量（AUC）は，Inebilizumab の母集団モデリングから推定した．曝露-反応（E-R）評価に用いた PK 曝露量は，初回投与後の $AUC_{0\text{-}14d}$，$AUC_{cumulative}$，及び一次速度による消失経路の CL である．治療用量レベルでは，非線形消失経路は飽和する．この E-R 解析では，300 mg の固定用量での AUC_{inf} の逆数の代用として，母集団モデリングからの個別 CL 推定値を使用したため，高 CL の被験者は低い AUC_{inf} となった．

Inebilizumab の投与経路は IV であったことから，C_{max} は投与終了時に達成され，主として V_c と体重を反映していた．Inebilizumab は特異性が高いこと，及び CD19 抗原プール（B 細胞）が飽和することを踏まえると，C_{max} が B 細胞減少や有効性アウトカムに影響することはないと考えられる．

2.7.2.3.4.1　主要評価項目の曝露-反応関係

PK 曝露量と，主要有効性評価項目（AC 判定 NMOSD 発作）及び主要な副次的有効性評価項目の関係を評価した．三つの PK 評価尺度，すなわち初回投与後の $AUC_{0\text{-}14d}$，$AUC_{cumulative}$，及び一次速度による消失経路の CL は，母集団 PK モデリングから推定した．また，このピボタル試験の有効性アウトカムに対する，mAb 治療薬の PK 共変量であることが判明している体重，及び ADA の存在の潜在的影響も評価した．

プラセボ投与の被験者，並びに $AUC_{0\text{-}14d}$ が低（第 1 三分位），中（第 2 三分位）及び高（第 3 三分位）の Inebilizumab 投与の被験者における RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.3－11 に示した．定常状態の PK データは得られていなかったため，E-R 評価用として初回投与後の AUC を選択した．治験実施計画書に従い，AC 判定 NMOSD 発作を起こした被験者は RCP を終了し，OLP に登録して Inebilizumab 投与を開始又は継続する選択肢を与えられたため，RCP 中に投与を中止した被験者における 2 回目投与後の PK プロファイルを十分評価できなかった．

主要評価項目のハザード比と $AUC_{0\text{-}14d}$ の間には明らかな関係は認められず（図 2.7.2.3－11），Inebilizumab の用量 300 mg は有効性が頭打ちになる域に達していることが示唆された．実際は高 $AUC_{0\text{-}14d}$ の被験者で有効性がわずかに低くなっていたが，これはおそらく，すべての部分集団を通じてのランダムなばらつきによるものと考えられる．

治験実施計画書に従って NMOSD 発作を起こした被験者は RCP を終了し，OLP に進んで Inebilizumab の実薬投与を受ける選択肢を与えられたため，RCP 中の $AUC_{cumulative}$ と NMOSD 発作発現までの時間の関係にはゆがみが生じていた．すなわち，NMOSD 発作を起こした被験者では，RCP の早期中止によって $AUC_{cumulative}$ が低めとなった．RCP 中の NMOSD 発作のプラセボと比較したハザード比と初回 Inebilizumab 投与の AUC の間には，明らかな関係は認められなかった．また，Inebilizumab の CL が緩慢，中間及び急速であった被験者のアウトカムはほぼ同一であり，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が確認された．

体重は母集団モデリングから PK の共変量として特定されたが，主要有効性評価項目に対する体重の明らかな影響は認められなかった．実際，本剤群で最低の体重四分位（範囲 : 38.0～56.5 kg）に属していた被験者は，PK 曝露量が最高であるにもかかわらず，他の部分集団に比べて有効性がわずかに低くなっていた（図 2.7.2.3－12 及び表 2.7.2.3－4）．用量 300 mg ではすべての部分集団を通じて有効性が頭打ちになっていたと思われるので，この差はおそらく，被験者部分集団間のばらつきによるものであると考えられる．主要有効性評価項目の解析に基づくと，体重による Inebilizumab の固定用量（300 mg）の調整は不要である．

ADA の存在は，被験者 25 名（プラセボ群の 56 名のうち 8 名及び本剤群の 174 名のうち 17 名）でベースライン時又は RCP 中に検出された．母集団モデリングでは，Inebilizumab の PK に対する ADA 発現による有意な効果は認められなかった（図 2.7.2.3－9）．また，RCP における Inebilizumab 投与による主要有効性評価項目に対する ADA 発現による明らかな効果は認められなかった（図 2.7.2.3－12 及び表 2.7.2.3－4）．

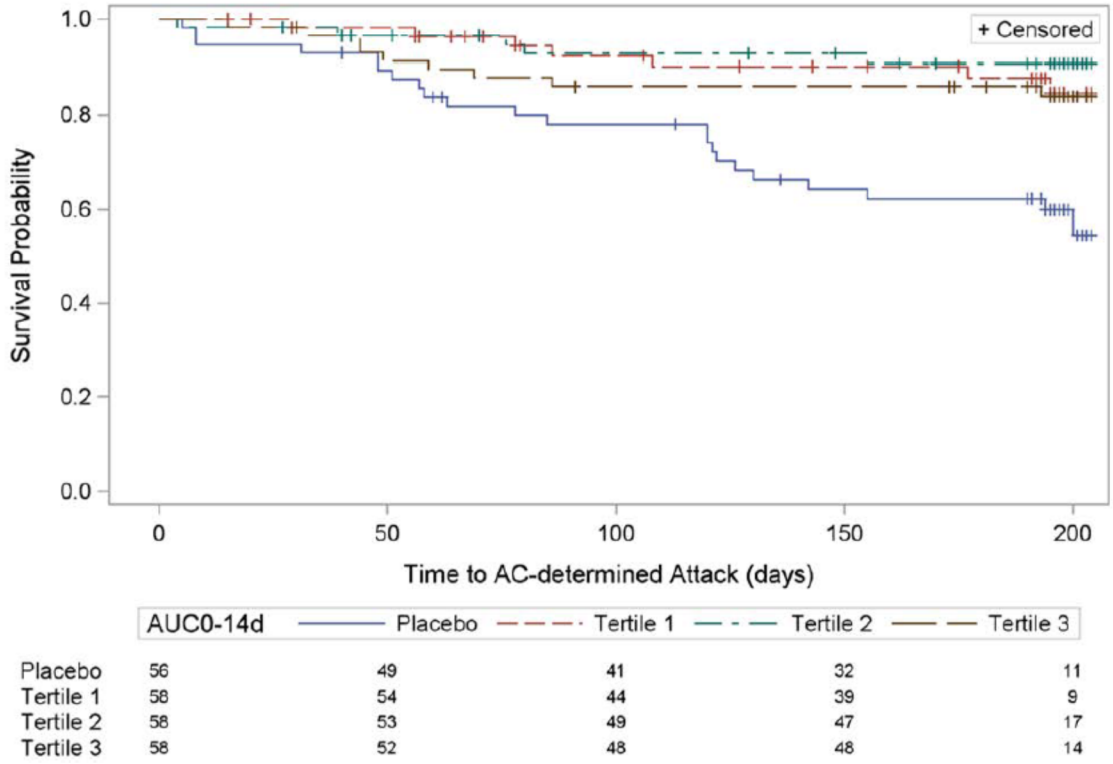


図 2.7.2.3－11　$AUC_{0\text{-}14d}$ が低，中及び高の被験者における RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作までの時間についての Kaplan-Meier（生存）プロット

AC = Adjudication Committee; $AUC_{0\ 14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; RCP = randomized, controlled period; Tertile 1 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; Tertile 2 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; Tertile 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{0\text{-}14d}$
凡例の下の数字は，X 軸の AC 判定発作までの時間におけるプラセボ，三分位 1，三分位 2 及び三分位 3 に相当する被験者の数を示す. ハザード比及び 95%信頼区間は, $AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 1 で 0.289（0.123～0.679）, $AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 2 で 0.189（0.072～0.501）, 及び $AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 3 で 0.341（0.157～0.741）であった.
Source: Figure 2, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

曝露量:治験実施計画書は AC 判定 NMOSD 発作を起こした被験者が RCP を終了して OLP に進むことを許可していたため, それらの被験者における $AUC_{cumulative}$ は低めのものとなった. 偏りのない評価を行うため，全体的 PK 曝露量（AUC_{inf}）の代用として，母集団 PK モデルから推定した個別 CL を使用した：CL が緩慢，中間，及び急速の被験者は，それぞれ AUC_{inf} が高，中，及び低の被験者に相当する．RCP 中の本剤群の被験者においては，基本的に AC 判定 NMOSD 発作に対する CL の影響は認められなかった（図 2.7.2.3－12）．CL が異なる被験者における有効性アウトカムが同等であったことから，Inebilizumab の用量 300 mg は NMOSD 発作の発現可能性を低下させる効果（有効性）が頭打ちになる域に達していること，すなわち被験者間の PK のばらつきは治療有効性アウトカムに影響しないことが確認された.

体重：体重が異なる被験者部分集団のすべてを通じて，Inebilizumab 投与はプラセボ投与と比較して，RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のリスクを有意に減少させた．有効性が頭打ちになる域に達している用量 300 mg では，体重の異なる四分位に属するすべての被験者を通

じて，有効性に明らかな傾向は認められなかった．主要有効性評価項目の解析に基づくと，体重による Inebilizumab の固定用量（300 mg）の調整は不要である（図 2.7.2.3－12）．

ADA：NMOSD の被験者において，ADA 発現は Inebilizumab の PK 及び B 細胞の減少に対して有意な効果を示さなかった．RCP 中に ADA 検査陽性となった被験者は少数であったが，Inebilizumab の有効性に対する ADA の明らかな効果は認められなかった．

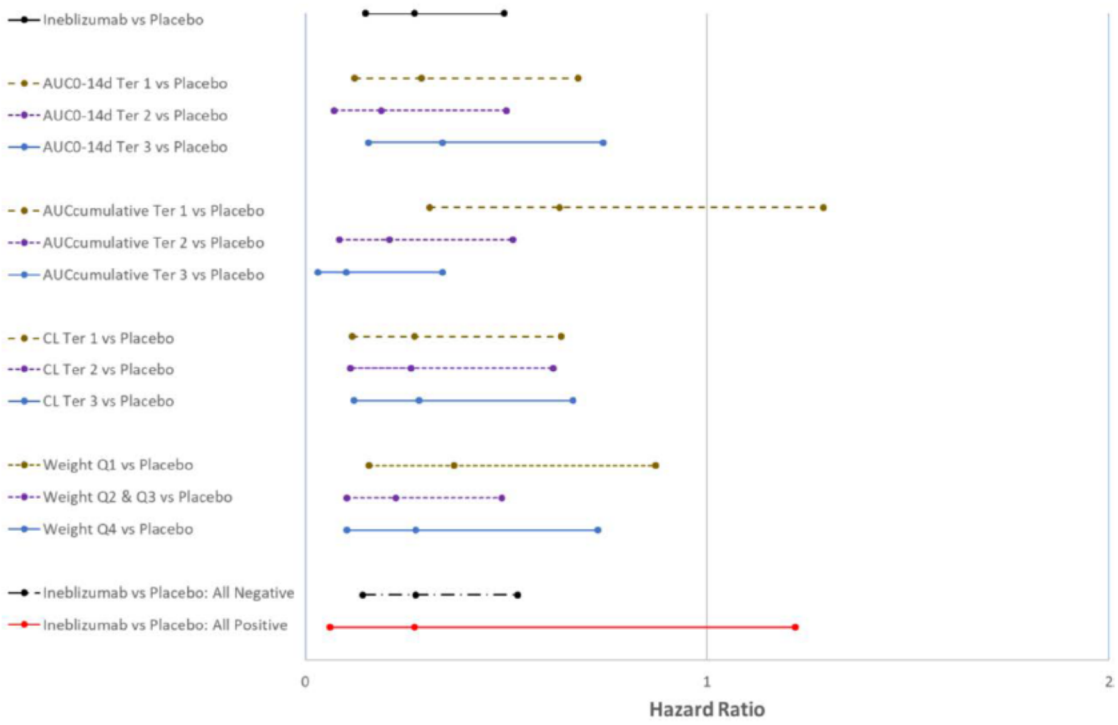


図 2.7.2.3－12　RCP 中における曝露量，クリアランス，体重，及び ADA の部分集団別の AC 判定 NMOSD 発作リスクのフォレストプロット

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter 1= inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter3 = inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{cumulative}$ = cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to the last measurable concentration in RCP; $AUC_{cumulative}$ Ter 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Ter 2= inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Ter 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{cumulative}$; CL = systemic clearance; CL Ter 1 = inebilizumab-treated subjects with low CL; CL Ter 2 = inebilizumab-treated subjects with medium CL; CL Ter 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high CL; EDSS = Expanded Disability Status Scale; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; RCP =randomized, controlled period; Weight Q1 = inebilizumab-treated subjects with lowest quartile body weight; Weight Q2 & Q3 = inebilizumab-treated subjects with interquartile range (2nd and 3rd Quartile) of body weight; Weight Q4 = inebilizumab-treated subjects with large quartile of body weight. All Negative = only subjects who were determined ADA negative; All Positive = only subjects who were determined ADA positive.
オッズ比及び 95% CI が 1 未満であることは，Inebilizumab による治療の方がプラセボよりも優れていることを裏付けている．
Source: Figure 8, 1155 Exposure-Response Report, 5.3.4.2-3.