表 2.7.2.3－4　RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のハザード比

Factor	Inebilizumab (n)	Placebo (n)	Hazard Ratio	95% CI Lower	95% CI Upper	p-Value
Inebilizumab vs Placebo	174	56	0.272	0.150	0.496	< 0.0001
$AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 1 vs Placebo	58	56	0.289	0.123	0.679	0.0044
$AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 2 vs Placebo	58	56	0.189	0.072	0.501	0.0008
$AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 3 vs Placebo	58	56	0.341	0.157	0.741	0.0066
$AUC_{cumulative}$ Tertile 1 vs Placebo	58	56	0.632	0.310	1.289	0.2070
$AUC_{cumulative}$ Tertile 2 vs Placebo	58	56	0.209	0.085	0.517	0.0007
$AUC_{cumulative}$ Tertile 3 vs Placebo	58	56	0.102	0.031	0.342	0.0002
CL Tertile 1 vs Placebo	58	56	0.272	0.116	0.637	0.0027
CL Tertile 2 vs Placebo	58	56	0.263	0.112	0.617	0.0021
CL Tertile 3 vs Placebo	58	56	0.283	0.121	0.666	0.0038
Weight Q1 vs Placebo	43	56	0.371	0.158	0.872	0.0229
Weight Q2 & Q3 vs Placebo	87	56	0.225	0.103	0.489	0.0002
Weight Q4 vs Placebo	44	56	0.275	0.104	0.728	0.0093
All ADA Negative Subjects: Inebilizumab vs Placebo	157	48	0.274	0.143	0.528	0.0001
All ADA Positive Subjects: Inebilizumab vs Placebo	17	8	0.272	0.061	1.220	0.0891

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 3 = inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{0\text{-}14d}$; AUCcumulative = cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to the last measurable concentration in RCP; $AUC_{cumulative}$ Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Tertile 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{cumulative}$; CL = systemic clearance; CL Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low CL; CL Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium CL; CL Tertile 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.
Source: Table 5, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

2.7.2.3.4.2　主要な副次的評価項目の曝露-反応関係

プラセボと比較して統計的に有意な Inebilizumab による改善は，4 つの主要な副次的評価項目のうちベースライン時から RCP の最終来院までの EDSS の悪化（図 2.7.2.3－13），RCP 中の活動性 MRI 病変の累積総数（図 2.7.2.3－15），及び RCP 中の NMOSD に関連した入院回数（図 2.7.2.3－16）で示された．これら 3 つの主要な副次的評価項目のそれぞれについての PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}14d}$ 又は CL）別の部分集団解析の結果は，主要評価項目のものとおおむ

ね一致していた．RCP における PK 曝露量と有効性アウトカムの間に明らかな関係は認められなかった. また, 主要な副次的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．NMOSD の被験者において，Inebilizumab の PK 及び B 細胞の減少に対する ADA 発現の影響は認められなかった．RCP 中に ADA 検査陽性となった被験者は少数であったが，主要な副次的評価項目に対する ADA の明らかな影響は認められなかった．

残り 1 つの主要な副次的評価項目は，RCP の最終来院における低コントラストランドルト環視力表を用いた低コントラスト視力両眼スコアのベースライン値からの変化量である．この副次的評価項目に対する Inebilizumab 投与の効果は認められず，すなわちいずれの PK 曝露量評価尺度によっても影響は認められなかった（図 2.7.2.3－14）.

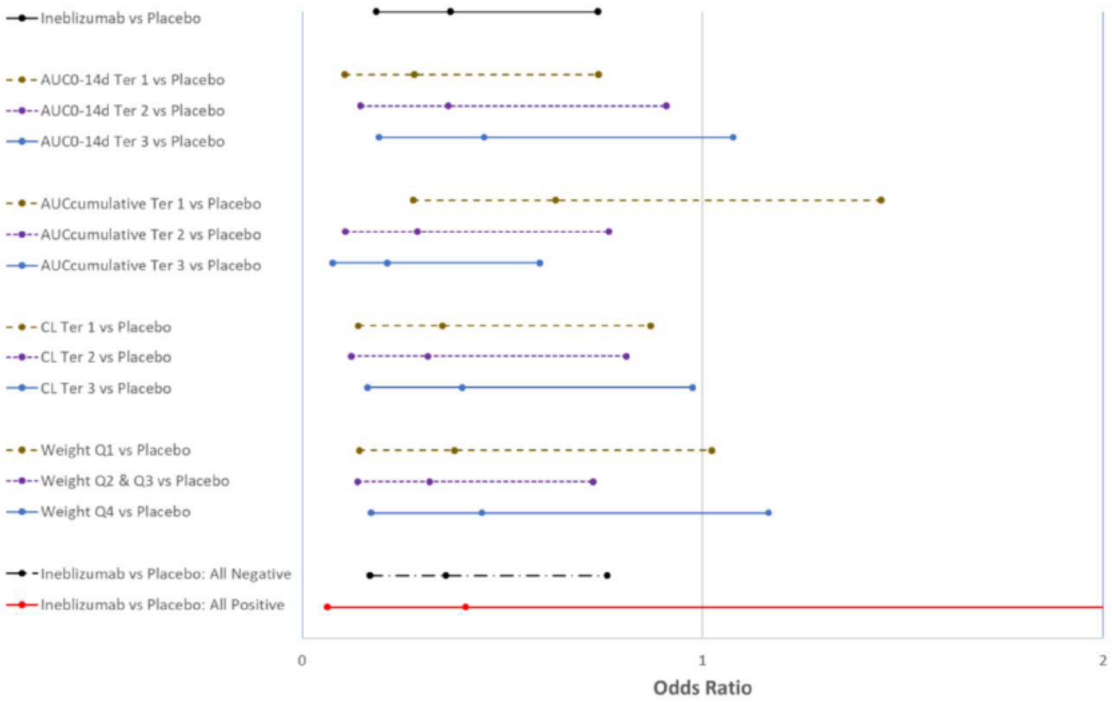


図 2.7.2.3－13　RCP 中における EDSS のベースライン時からの悪化のフォレストプロット

$AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter 1= inebilizumabtreated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Ter 3 = inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{0\text{-}14d}$; AUCcumulative = 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 = 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; 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.
最小二乗平均差及び 95% CI が 0 より大きいことは，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 9, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

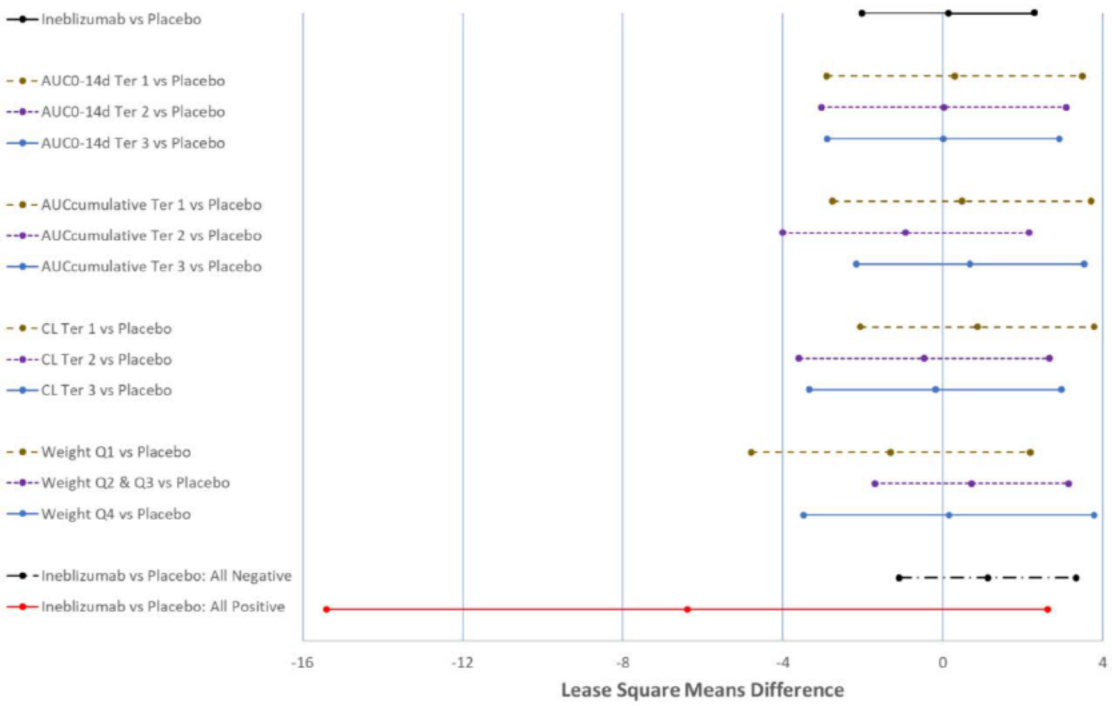


図 2.7.2.3－14　RCP 中の最終来院における低コントラスト視力両眼スコアのベースライン値からの変化量のフォレストプロット

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 1to the last measurable concentration in RCP; $AUC_{cumulative}$ Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Tertile 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{cumulative}$; CL = systemic clearance; CL Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low CL; CL Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium CL; CL Tertile 3= 300 mg inebilizumab-treated subjects with high CL; 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.
Source: Figure 10, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

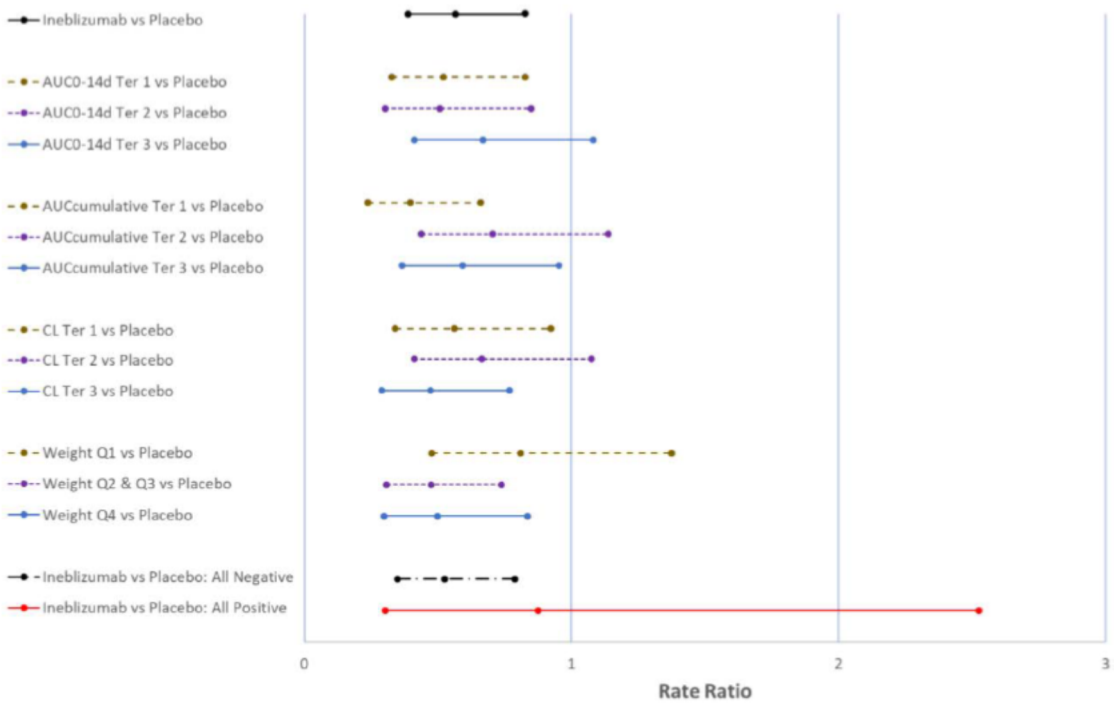


図 2.7.2.3－15　RCP 中における活動性 MRI 病変累積数のフォレストプロット

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 $AUC_{0\text{-}14d}$; AUCcumulative = cumulative area under the concentration-time curve from Time 0 of Dose 1 to the last measurable concentration in RCP; AUCcumulative Ter 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Ter 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Ter 3 = inebilizumabtreated 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; MRI = magnetic resonance imaging; 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.
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 11, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

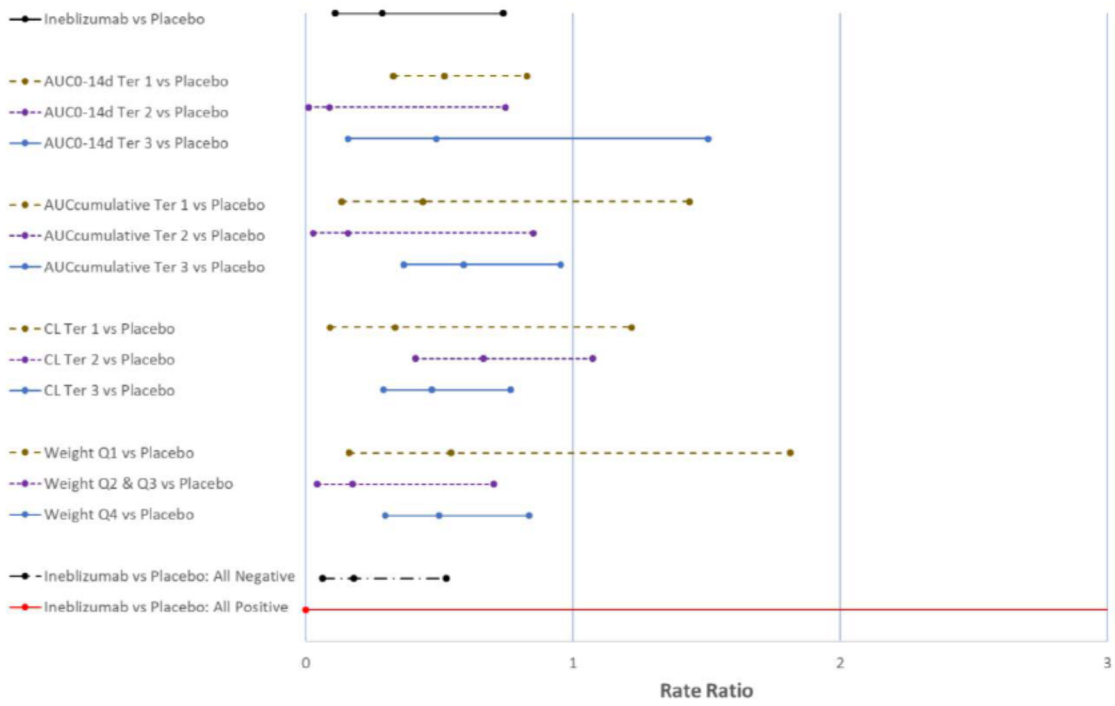


図 2.7.2.3－16　RCP 中における NMOSD 関連入院回数のフォレストプロット

ADA = antidrug antibodies; $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; $AUC_{0\text{-}14d}$ Tertile 3 = 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; $AUC_{cumulative}$ Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{cumulative}$; $AUC_{cumulative}$ Tertile 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 Tertile 1 = inebilizumab-treated subjects with low CL; CL Tertile 2 = inebilizumab-treated subjects with medium CL; CL Tertile 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high CL; 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.
Source: Figure 12, 1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3.

2.7.2.3.4.3　要約

Inebilizumab に対する PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}14d}$）と，主要評価項目又は主要副次的有効性評価項目の間には，明らかな関係は認められなかった．プラセボ群に対する本剤群の AC 判定 NMOSD 発作のハザード比は CL が緩慢，中間，及び急速である被験者で同様であった．これらの E-R 解析の結果は，Inebilizumab の固定用量 300 mg が，NMOSD 治療の有効性が頭打ちになる域に達していることを確証するものであった．

母集団解析に基づくと体重は PK に影響を及ぼすが，Inebilizumab の有効性に対する体重の影響は認められなかった．有効性が頭打ちになる域に達している用量 300 mg では，有効性

アウトカムに対する PK のばらつきの影響は最小限のものとなった．したがって，体重による用量調整は不要である．

Inebilizumab 又はプラセボを投与した被験者 230 名のうち，ベースライン時又は RCP 中に ADA 検査陽性となったのは 25 名であった（本剤群 17 名，プラセボ群 8 名）．ADA は Inebilizumab の PK に有意な影響を及ぼさないことと合致して，RCP における Inebilizumab による末梢 B 細胞減少プロファイルは，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同様であった．Inebilizumab の有効性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった．

以上の主要評価項目及び主要副次的評価項目の E-R 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示している．

2.7.2.3.5　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 CL には，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合メカニズムは関与しない．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．

Inebilizumab の投与は，末梢 CD20 陽性 B 細胞数を，基準値下限を下回るまで減少させた．他の B 細胞減少薬と同様に，Inebilizumab を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．抗 TNF 療法，アバタセプト，アナキンラ，及びトシリズマブなどの他の生物学的免疫抑制薬との間では，重大な相互作用が起こる可能性がある．Inebilizumab との間で中程度の相互作用が起こる可能性のある他の免疫抑制薬を併用する場合は，感染の徴候及び症状について患者をモニターする必要があると考えられる．相互作用により併用注意と考えられる薬物は，リツキシマブの添付文書に記載されている（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書）．

2.7.2.3.6　用法・用量の設定根拠

2.7.2.3.6.1　試験 1155 実施時の Inebilizumab の用法・用量設定根拠

[redacted]相談時に相談しているとおり，NMOSD の治療で B 細胞数を枯渇させることの重要性，本用法・用量における薬力学的作用（B 細胞数）及び有効性，本用法・用量における安全性の 3 つの観点から試験 1155 における用法・用量を設定した．

2.7.2.3.6.1.1　NMOSD の治療で B 細胞を枯渇させることの重要性

NMOSD における CD20 抗体の治療においては，以下の既存情報より，安全性が確認され

た範囲で，十分量を投与し，末梢血の B 細胞を枯渇させ，かつこれを維持することが重要と考えた．

(1) 試験開始時の日本神経学会ガイドライン（多発性硬化症治療ガイドライン 2010）
リツキシマブは抗ヒト CD20 ヒト･マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体で，分子標的治療薬（ただし，わが国での保険適応は非 Hodgkin リンパ腫のみ）の 1 つである．CD20 は B 細胞のみに発現しており，リツキシマブは CD20 に結合することによって末梢血から B 細胞を除去し，抗体生産を抑制する働きがある．NMO では液性免疫の関与するいくつかの所見が得られており，NMO の再発予防にはリツキシマブの効果が期待できる．Cree らは，増悪を示す NMO 患者 8 人にリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回の間隔で計 4 回の静脈投与を行った（Cree et al, 2005）．リツキシマブ投与 2 回目以降 6~12 か月にわたって末梢血の B 細胞は検出されなかったが，その後，5 人では再び末梢血に B 細胞が検出されたため，その時点で 2 週間の間隔で 1000 mg のリツキシマブを 2 回再投与した．その結果，8 人中 6 人では平均 1 年以上（6~18 ヶ月）にわたって再発がなく，年間再発率は低下（2.6 回から 0 回 ; p=0.0078）した．8 人中 7 人で神経機能の改善が見られ，平均 EDSS は治療前の 7.5 から経過観察時の 5.5 に低下した（p=0.013）．

(2) 成書「多発性硬化症診療のすべて」（千原ら，2012）
Pellokofer らは，第二選択薬としてリツキシマブ治療を受けた NMO 患者 10 例を前方視的に解析し，抗 AQP4 抗体や B 細胞刺激サイトカインではなく，末梢 B 細胞数に応じて治療効果が認められたことから，末梢 B 細胞が出現しないようにリツキシマブを投与することが望ましいと報告している．

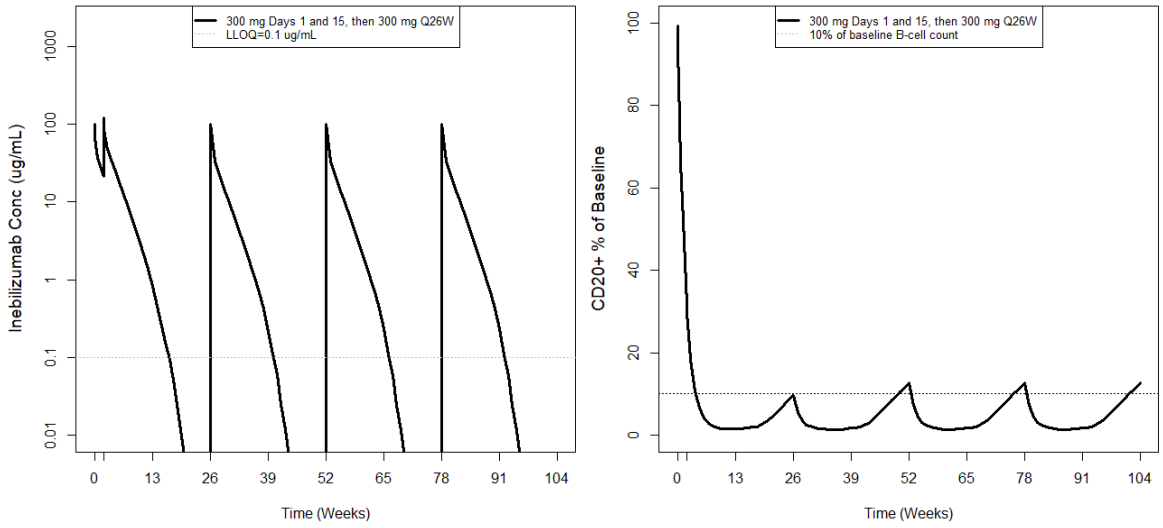
(3) 公表論文による情報（今村ら，2009）
国内における症例報告においても上記の Cree らの報告同様リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回の間隔で計 4 回の静脈投与，その後 CD19 陽性細胞が検出された時点で再投与を行い良好な結果を得たと報告されている．

2.7.2.3.6.1.2　本用法・用量における薬力学的作用（B 細胞数）及び有効性

末梢の B 細胞を枯渇させる用法として，他剤の抗 CD20 モノクローナル抗体を参考に，Day1 及び Day15 の投与を選択した（Hauser et al, 2008，Bar-Or et al, 2008，Kappos et al, 2011）．なお，B 細胞除去薬が有効性を示すには B 細胞の完全な枯渇が必要と考えられたため，少なくとも末梢の B 細胞の低下が 90%を維持できる用法・用量を目安に設定した．

上記用法を用いて B 細胞を枯渇させる用量として試験 CP200 データから構築した PK/PD モデルにより 300 mg を設定した．血清中 Inebilizumab 濃度推移は 1 次消失及び標的介在性の非線形消失を並列に有する 2-コンパートメントモデルで記述し，B 細胞の推移は造血過程を考慮したトランジットモデルを用いて，血清中 Inebilizumab 濃度が末梢血の B 細胞を減少させるメカニズムに基づいて記述した．構築した PK/PD モデルを用いて，本剤 300 mg を Day1 及び Day15，その後は 26 週間ごとに投与した際の血清中 Inebilizumab 濃度及び B 細胞のシミュレーションによる推移を図 2.7.2.3－17 に示す．上記用法・用量によって維持投与期間である 6 ヶ月の間の B 細胞の減少をおおよそ 90%に維持できていることが示された．

(A)　PK Exposure　　(B)　B Cell Response



LLOQ: lower limit of quantitation; Q26W: every 26 weeks

図 2.7.2.3－17　Inebilizumab 300 mg を Day1 及び Day15，その後は 26 週間ごとに投与した時の血清中 Inebilizumab 濃度及び B 細胞の推移

2.7.2.3.6.1.3　本用法・用量における安全性

日本人の進行 B 細胞悪性腫瘍患者を対象とした国内第 1 相試験においては最大 12 mg/kg を最初の 4 週間では Day1 及び Day8, その後は 4 週間ごとに点滴にて静脈内投与され, 8 mg/kg まで良好な忍容性が確認されていた（Ohmachi et al, 2019）.

なお, [redacted]には実施中であった試験 1102 では，MS 患者を対象に Inebilizumab を最大 600 mg, Day1 及び Day15 の 2 回静脈投与しており, 忍容性が良好で, 許容可能な安全プロファイルを示した.

2.7.2.3.6.2　試験 1155 結果による用法・用量の妥当性

NMOSD の被験者を対象とした試験の Inebilizumab の用量として固定用量 300 mg の Day 1 及び 15 における IV 投与を選択したのは，末梢 B 細胞を枯渇させ，それを 28 週間維持するためであった．Inebilizumab の 2 回目の投与時期を 2 週間後としたのは，リンパ系組織から新たに循環し始める B 細胞を抑制するためであった.

NMOSD の成人被験者におけるベネフィット-リスクバランスの全体的評価，及び主要評価項目及び主要副次的評価項目の詳細な E-R 解析は，用量 300 mg の Day 1 及び Day 15 並びに

以後 6 ヶ月に 1 回の IV 投与が，NMOSD 治療のための Inebilizumab の投与レジメンとして適切性を検証できた．有効性が頭打ちになる域に達している用量 300 mg では，PK のばらつきの影響は最小限のものとなった．体重及び ADA の存在は，主要有効性評価項目に対する明らかな影響を及ぼさなかった（1155 Exposure-Response Report, Module 5.3.4.2-3 を参照）．

2.7.2.4　特別な試験

妊娠中の Inebilizumab の使用に関するデータは限られており，小児集団におけるデータは得られていない．母集団モデリングによると，年齢，性別，人種，腎機能障害，及び肝機能障害は，Inebilizumab のクリアランスに影響しなかった．

2.7.2.4.1　妊婦

Inebilizumab のようなモノクローナル抗体は, 胎盤を通過して輸送される. 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（1155 CSR，第 12.5.4 項を参照）．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．しかしながら，妊娠に関するデータは，薬物関連リスクの情報を提供するには不十分である．

2.7.2.4.2　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．

2.7.2.4.3　高齢者

試験 1155 に登録され，治験薬を投与された NMOSD の成人被験者 230 名のうち，65 歳以上は 10 名であった．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（Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5）．

2.7.2.4.4　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（Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5）．

更に，試験 1155 試験の日本人における Inebilizumab の PK 及び PD は外国人と大きく違わなかった（2.7.2.3.1）．

2.7.2.4.5　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．mAb は流

体力学的サイズが大きいため，尿に排泄されるとは考えられない．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（Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5）．

2.7.2.4.6　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．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，肝機能正常及び軽度/中等度肝機能障害の 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（Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5）．

2.7.2.5　結論

(1) SSc 及び再発型 MS の被験者で実施された早期の臨床試験では，Inebilizumab の IV 又は SC 投与により，末梢 B 細胞が急速かつ持続的に減少した．
(2) 試験 1155 では，NMOSD の成人被験者を，RCP の Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab（300 mg）又はプラセボを IV 投与する群に 3 : 1 の比率で無作為化した．Inebilizumab によって B 細胞数は有意に減少し，被験者の 94%で基準値下限未満が 28 週間にわたり維持された．
(3) PC 特異的遺伝子発現は，Inebilizumab の初回投与後 15 日までに 10 分の 1 未満に減少し，28 週間の RCP の間 10 分の 1 未満に減少したままであった．
(4) Inebilizumab による治療はプラセボと比較して AC 判定 NMOSD 発作のリスクを有意に減少させて，ITT 集団におけるハザード比は 0.272 であった（$p < 0.0001$）．
(5) SSc 及び MS の被験者を対象とした早期の試験，並びに NMOSD の成人被験者を対象とした試験 1155 の PK データに対する母集団アプローチによる統合解析により，Inebilizumab の PK は，線形及び非線形の消失を並列に有する 2 コンパートメントモデルによって記述された．
    1) 標的介在性消失経路の V_{max} は，おそらく Inebilizumab 投与による末梢 B 細胞の減少により，時間とともに低下した．
    2) 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 に近く，V_c（2.95 L）は血漿量に近かった．
(6) 年齢，性別，人種，肝及び腎機能マーカー，ベースライン時の CD20 陽性 B 細胞数，ベースライン時の NMOSD の病態に関連する変数，並びによく用いられる低分子薬は，いずれも Inebilizumab の PK に影響しなかった．
(7) RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のプラセボと比較したハザード比と Inebilizumab の初回投与 AUC の間には，明らかな関係は認められなかった．
(8) Inebilizumab の CL 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．
(9) 体重は PK に関連する共変量として特定されたが，RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のリスク減少には影響しなかった．
(10) ADA 発現は，Inebilizumab 投与による B 細胞減少に影響せず，RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作のリスク減少にも明らかには影響しなかった．

(11) 主要評価項目及び主要副次的評価項目の E-R 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示した.
(12) 有効性が頭打ちの状態では，PK のばらつきの潜在的影響は減少した．母集団 PK 及び有効性解析に基づき，いずれの部分集団についても用量調整は必要ないと判断した.
(13) 日本人における Inebilizumab の PK 及び PD は外国人と大きく違わず，外国人と同様の安全性及び有効性が期待できると考えられた.

2.7.2.6　付録

表 2.7.2.6－1　臨床試験一覧表

Protocol No.	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Subjects	No. of Subjects Gender M/F Mean Age (Range)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/ Frequency/Duration)	Study Status;	Location of Study Report
CP200	PK	To evaluate the PK of inebilizumab	R, DB, PLC, DR	Adult subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy	9 M / 19 F 43.7 (21–64)	0.1 mg/kg inebilizumab (n = 1) as a single IV infusion 0.3 mg/kg inebilizumab (n = 4) or placebo (n = 1) as a single IV infusion 1.0 mg/kg inebilizumab (n = 6) or placebo (n = 1) as a single IV infusion 3.0 mg/kg inebilizumab (n = 6) or placebo (n = 1) as a single IV infusion 10 mg/kg inebilizumab (n = 6) or placebo (n = 1) as a single IV infusion	Complete	MI-CP200 Module 5.3.4.2
	PD	To evaluate the PD of inebilizumab, testing the effects of inebilizumab on numbers of B cells in blood						
	Immuno genicity	To evaluate the immunogenicity of inebilizumab						
Study 1102	PK	To evaluate the PK of inebilizumab for each route of administration	R, DB, PLC, DR	Adult subjects with relapsing forms of MS	9 M / 19 F 45.4 (21-65)	30 mg × 2 inebilizumab (n = 6) or placebo × 2 (n = 2) IV 100 mg × 2 inebilizumab (n = 3) or placebo × 2 (n = 1) IV 60 mg × 1 inebilizumab (n = 3) or placebo × 1 (n = 1) as a SC injection 300 mg × 1 inebilizumab (n = 3) or placebo × 1 (n = 1) as 3 SC injections 600 mg × 2 inebilizumab (n = 6) or placebo × 2 (n = 2) IV	Complete	CD-IA-MEDI-551-1102 Module 5.3.4.2
	PD	To evaluate the PD of inebilizumab for each route of administration						
	Immuno genicity	To evaluate the immunogenicity of inebilizumab for each route of administration						

表 2.7.2.6－1　臨床試験一覧表（続き）

Protocol No.	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Subjects	No. of Subjects Gender M/F Mean Age (Range)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/ Frequency/Duration)	Study Status;	Location of Study Report
Study 1155	PK	To characterize the PK profile of inebilizumab in NMOSD subjects	R, DB, PLC	Adult subjects with AQP4-IgG seropositive and seronegative NMOSD	21/209 42.9 (18-74)	300 mg IV inebilizumab on Day 1 and Day 15 IV Placebo on Day 1 and Day 15	RCP complete;	MEDI-551-CD-1155 Module 5.3.5.1
	Immuno genicity	To characterize the immunogenicity of inebilizumab in NMOSD subjects						
	PD	To characterize the PD profile of inebilizumab in NMOSD subjects	R, DB, O-extension			300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blinded IV placebo OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blinded 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter	OLP ongoing	
	Immuno-genicity	To characterize the immunogenicity of inebilizumab in NMOSD subjects						

AQP4-IgG = aquaporin-4 autoantibodies: DB = double blind; DR = dose rising; F = female; IV = intravenous; M = male; MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; O = open label; OLP = open-label period; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PLC = placebo; Q26W = every 26 weeks; R = random; SSc = systemic sclerosis.

表 2.7.2.6－2　すべての臨床試験の結果の要約

Protocol No.	Study Objective(s)	Study Design	No. of Subjects;	Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/ Frequency/Duration)	Summary Statistics [a]					Study Report Location
					C_{max} (μg/mL)	T_{max} (d)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	$t_{½}$ (d)	V_{ss} (mL) [b]	
CP200	To evaluate the PK of inebilizumab	R, DB, PLC, DR	1	0.1 mg/kg inebilizumab IV	2.73 (NA)	NA	16.1 (NA)	6.79 (NA)	53.7 (NA)	MI-CP200 Module 5.3.4.2
			4	0.3 mg/kg inebilizumab IV	8.01 (22.3%)	NA	50.6 (26.0%)	7.11 (25.8%)	58.9 (41.6%)	
			6	1.0 mg/kg inebilizumab IV	22.5 (31.5%)	NA	211 (36.4%)	11.3 (32.2%)	69.3 (16.5%)	
			6	3.0 mg/kg inebilizumab IV	83.6 (12.6%)	NA	789 (29.2%)	11.3 (9.1%)	63.4 (35.4%)	
			7	10 mg/kg inebilizumab IV	227 (19.0%)	NA	2890 (9.3%)	13.5 (8.0%)	71.6 (11.4%)	
Study 1102	To evaluate the PK of inebilizumab for each route of administration	R, DB, PLC, DR	5	30 mg × 2 inebilizumab IV	17.9 (73.8%)	0.14 (0.11 - 0.19)	440 (NA)	17.7 (NA)	NA	CD-IA-MEDI-551-1102 Module 5.3.4.2
			4	100 mg × 2 inebilizumab IV	43.1 (26.4%)	0.07 (0.01 - 0.11)	1150 (24.9%)	17.7 (35.4%)	NA	
			6	600 mg × 2 inebilizumab IV	248 (26.9%)	0.12 (0.11 - 0.18)	6950 (20.6%)	18.7 (10.8%)	NA	
			3	60 mg × 1 inebilizumab SC injection	6.67 (43.2%)	2.98 (2.87 - 6.97)	201 (45.6%)	12.3 (13.9%)	NA	
			3	300 mg × 1 inebilizumab as 3 1.0-mL SC injections	24.7 (38.0%)	7.92 (7.82 – 8.02)	794 (57.1%)	15.1 (28.5%)	NA	

表 2.7.2.6－2　すべての臨床試験の結果の要約（続き）

Protocol No.	Study Objective(s)	Study Design	No. of Subjects;	Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/ Frequency/Duration)	Summary Statistics [a]					Study Report Location
					C_{max} (μg/mL)	T_{max} (d)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	$t_{½}$ (d)	V_{ss} (mL) [b]	
Study 1155	To characterize the PK profile of inebilizumab in NMOSD subjects	R, DB, PLC	174	300 mg IV Inebilizumab on Day 1 and Day 15	[116] 108 (45.4%) [c]	0.07 (0.07-14.00) [c]	[3130] 2980 (34.3%)	[18.8] 18.0 (27.2%)	[4380] 4210 (27.3%)	CD-IA-MEDI-551-1155 Module 5.3.5.1

AQP4-IgG = aquaporin-4 autoantibodies; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percent coefficient of variation; DB = double blind; DR = dose rising; IV = intravenous; NA = not applicable; PLC = placebo; R = randomized; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = volume of distribution.

Tmax（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　CP200 及び試験 1102 については，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（CV%）として集計している．試験 1155 については，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］幾何平均（幾何 CV%）として集計している．

b　V_{ss} の単位は，CP200 については mL/kg であり，試験 1155 については mL である．

c　数値は，AQP4-IgG 陽性・陰性両方の Day 15 の 2 回目の Inebilizumab 投与から計算している．．

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
2.7.3　臨床的有効性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧....4
2.7.3　臨床的有効性....5
2.7.3.1　背景及び概観....5
2.7.3.1.1　科学的背景とアンメット・メディカル・ニーズ....5
2.7.3.1.2　Inebilizumab....6
2.7.3.1.3　臨床開発プログラム....7
2.7.3.1.4　第 II/III 相試験 1155 のデザインの重要点....8
2.7.3.2　個々の試験結果の要約....19
2.7.3.2.1　ナラティブ：試験 1155....20
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析....22
2.7.3.3.1　試験対象集団（全体集団）....22
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討....33
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較（全体集団）....57
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....66
2.7.3.4.1　第 II/III 相ピボタル試験における用量選択の根拠....66
2.7.3.4.2　試験 1155 における Inebilizumab 300 mg IV の有効性....66
2.7.3.4.3　曝露-反応解析....66
2.7.3.4.4　NMOSD に対する Inebilizumab 300 mg 投与の推奨....67
2.7.3.4.5　特別な集団における推奨用量....67
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性....67
2.7.3.5.1　その他の副次的評価項目：年間発作率（全体集団）....67
2.7.3.5.2　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（全体集団）....70
2.7.3.5.3　日本人の有効性に関する結論....76
2.7.3.5.4　長期データ....76

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
AQP4	aquaporin 4	アクアポリン 4
AQP4-IgG	autoantibodies against aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
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
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
Gd	gadolinium	ガドリニウム
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
IgG1κ	IgG1 kappa	免疫グロブリン G1 カッパ
IPND	International Panel for NMO Diagnosis	－
ITT	Intent-To-Treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
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
OLP	Open-Label Period	非盲検期間
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RAPD	relative afferent pupillary defect	相対的求心性瞳孔障害
RCP	Randomized-Controlled Period	無作為化比較期間
SFP	Safety Follow-up Period	安全性追跡調査期間
SC	subcutaneous	皮下（投与）
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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　科学的背景とアンメット・メディカル・ニーズ

2.7.3.1.1.1　視神経脊髄炎関連疾患

視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD．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，世界的な有病率は 0.52～4.4/100,000 人であり，日本における有病率は 2～4/100,000 人である(Marrie and Gryba, 2013; Pandit et al, 2015; 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)．この疾患は，主に視神経炎及び縦方向の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）．90%に上る NMOSD 患者が，視神経炎と脊髄炎について，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）．発作の再発は，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こともありうる（Oh and Levy, 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，現在では異質であり，別の疾患として認識されている（Wingerchuk et al, 2007）．NMOSD の最も特徴的な性質は血清抗アクアポリン 4（AQP4）抗体［AQP4 免疫グロブリン G（IgG）若しくは NMO-IgG］の存在であり，NMOSD 患者の 80%～90%で本抗体が検出される（Jarius and Wildemann, 2010; Pittock and Lucchinetti, 2016）．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，抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び抗体依存性細胞傷害（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表面抗原分類（CD）19 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 et al, 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，視神経炎又は横断性脊髄炎の再発，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, Nov 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．

この疾患の多様な症状発現を考慮し，本治験のデザインの重要な目的は，すべての NMOSD 集団に対して可能な限り広範に一般化可能な被験者集団を組み入れることとした．

2.7.3.1.1.2　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のが現状である．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．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（下剤など），膀胱（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）．重要なことに，エクリズマブ以外のこれらの治療法はいずれも低水準の臨床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い．

抗ヒト CD20 キメラ型モノクローナル抗体（mAb）であるリツキシマブを投与した非対照試験の結果から（Browning, 2006），NMOSD における発作を予防する手段としての B 細胞減少の有用性に関して，低水準のエビデンスが得られた（Cree et al, 2005; Jacob et al, 2008; Bedi et al, 2011; Kim SH et al, 2011; Ip et al, 2013）．リツキシマブ治療失敗例で B 細胞を分析すると，CD19+/CD20-の形質芽細胞の存在が認められ（[redacted]），このことは本疾患ではリツキシマブよりも更に効果的に B 細胞を除去する治療が必要であることを裏付けている．CD19 は CD20 と比べ，プロ B 細胞から形質芽細胞や一部の形質細胞に至る，より広範な B 細胞系列で発現している．したがって，CD19 陽性 B 細胞を直接減少させる方が，AQP4-IgG を産生する形質芽細胞をより効果的に減少させることになり，NMOSD 発作のリスク軽減により有効と考えられる．

2.7.3.1.2　Inebilizumab

2.7.3.1.2.1　治験薬に関する説明

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）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 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 倍増加し，ADCC メカニズムを介した NK 細胞による B 細胞の減少を著しく向上させた（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．

2.7.3.1.2.2　非臨床薬理試験

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 の薬力学的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．

huCD19 Tg 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 B 細胞は 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る．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 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 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「薬理試験の概要文」を参照のこと．

2.7.3.1.3　臨床開発プログラム

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（SSc）被験者（試験 MI-CP200 [試験 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）では，Inebilizumab を最高 10 mg/kg までの用量で単回静脈内（IV）投与するか，プラセボを投与した．再発型 MS 被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1102）では，固定用量の Inebilizumab（30，100 又は 600 mg）又はプラセボを Day 1 及び Day 15 に IV 投与する治療コース 1 回，あるいは Inebilizumab（60 又は 300 mg）又はプラセボを単回皮下（SC）投与した．全被験者を 24 週間評価した．B 細胞数がベースライン又は基準値下限まで回復していない被験者については，B 細胞数がベースライン又は基準値下限に回復するまで，3 ヶ月間は毎月，その後は 3 ヶ月ごとに治験実施医療機関に来院することとした．

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，Inebilizumab 300 mg 又はプラセボを IV 投与した．すべての被験者は，Day 197，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 12 ヶ月間，安全性追跡調査期間（SFP）を継続した．

試験 1155，CP200 及び 1102 における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）に関する結果を Module 2.7.2「臨床薬理試験」に，安全性に関する結果を Module 2.7.4「臨床的安全性」に示す．

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．そのため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータベースをロックした，2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点における，この試験の完了した RCP 及び OLP（継続中）から得られた有効性データを本項に示す．

2.7.3.1.4　第 II/III 相試験 1155 のデザインの重要点

2.7.3.1.4.1　治験デザインの概略

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．

本治験での主要仮説は，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+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）（図 2.7.3－1）．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 日間追跡する期間を RCP とした．

RCP 中，独立 AC は NMOSD 発作の可能性がある事象を評価した．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 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 2.7.3.1.4.1.1 項を参照）．

RCP において AC で判定された発作を経験した被験者，又は発作を起こさずに Day197 の評価を完了した被験者は，RCP を終了して OLP に移行し，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（本項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 IV 投与し，RCP でプラセボを投与された被験者は Day 1 と Day 15 の両方に Inebilizumab を投与し，その後は 6 ヶ月ごとに Inebilizumab 300 mg を投与した． OLP は，最後の被験者の組入れ後 1 年間以上 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．

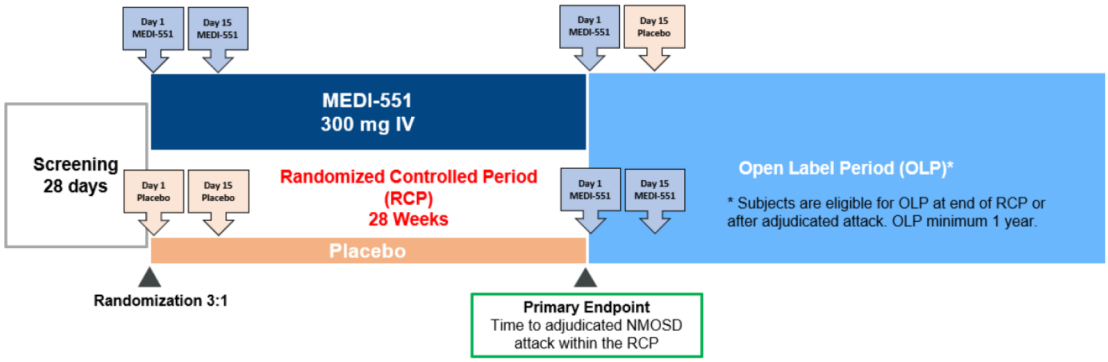


図 2.7.3－1　治験の流れ図

IV = intravenous; MEDI-551 = inebilizumab; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period.
Source: Figure 1, Study 1155 CSR

2.7.3.1.4.1.1　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．

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 名の被験者が組み入れられ，230 名が投与を受け，RCP において AC で判定された NMOSD 発作が 42 件発生していた（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．AC による発作の評価に関する詳細については，第 2.7.3.1.4.4.1 項を参照のこと．

治験依頼者は，IDMC の独立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後まで盲検性を維持した．

IDMC によるすべてのプロセスと活動，すべての IDMC 会議の議事録，及び IDMC の規約を詳述した報告書は，1155 治験総括報告書（CSR）付録 16.1.13 に示した．

2.7.3.1.4.2　被験者集団の選択

本試験の選択基準と除外基準の一覧については，1155 CSR の第 9.3 項を参照のこと．

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（被験者が本治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 において発現する可能性を高めた．

この重篤で死に至る可能性がある稀な炎症性神経疾患の全範囲を十分に把握するため，血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の患者（中央検査機関のみでの検査及び確認）を本試験に組み入れた．最も信頼性が高いアッセイを使用しても血清 AQP4-IgG が陽性とならないにもかかわらず NMOSD 表現型を呈する患者集団が存在することは，NMOSD が病理学的に不均一であることを示すエビデンスである．NMOSD と，他のメカニズムによって脊髄炎及び視神経炎を引き起こす可能性のある病態との鑑別診断の確立は重要である．血清 AQP4-IgG 陰性の NMOSD には異なる病因学的メカニズム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)．NMOSD の専門家は，発作の臨床症状は，血清陽性 NMOSD 患者と血清陰性 NMOSD 患者とで区別できないと考えている．

そのため，本試験は，文献で報告されている比率である血清陽性と血清陰性の比率（血清 AQP4-IgG 陽性の患者が約 80%，血清 AQP4-IgG 陰性の患者が約 20%［Pittock et al, 2016］）で被験者を含めるようデザインした．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 Diagnosis（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患者の詳細，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 に記載した．

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．

2.7.3.1.4.3　治験薬用量の根拠，対照の選択，許容される背景治療

2.7.3.1.4.3.1　用量設定根拠

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 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 Inebilizumab 300 mg 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，初回投与の 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），本治験における用

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 Inebilizumab 300 mg を投与することにより，末梢血中 B 細胞は検出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.

2.7.3.1.4.3.2　対照の選択

本試験の実施にはプラセボ対照群を選択した．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被験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．試験 1155 の立案当時，本疾患では意思決定できるような前向き，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，患者の治療に取り組む医師は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. 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，臨床研究倫理，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，被験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にさらされることを避けるための，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 2.7.3.1.1.2 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必要なイベント数を達成するには，3:1 の割付比において，プラセボへ曝露する被験者の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頑健に評価するための最良の機会であると判断した．

2.7.3.1.4.3.3　許容される背景治療

本試験において，NMOSD 治療のための免疫抑制剤による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 の治療薬（1155 CSR の第 9.4.7.5 項参照）の併用は禁止した．

2 週間のコルチコステロイド経口投与（その後 1 週間の漸減）を，RCP における初回の治験薬投与後にのみすべての被験者に対して行った．当該投与の根拠は，Inebilizumab の PD 作用が期待できない期間及び B 細胞減少治療による発作率の増加が報告されている期間について，NMOSD 発作を予防することであった(Perumal et al, 2015)．PK/PD データに基づくと，最大の B 細胞減少が起こるには約 2～4 週間の期間が必要である．

NMOSD 発作の潜在的な重症度とその重度障害性から，治験実施医療機関の治験責任医師の裁量により，NMOSD 発作に対して必要に応じてレスキュー治療を開始した．発作の治療は，

発作評価が完了し，治験実施計画書の発作基準が満たされていることが確定した後に開始することが望ましいとした．しかし，治験責任医師は，十分な評価が完了する前であっても，いつでもレスキュー治療を開始できることとした．レスキュー治療は治験責任医師の指示に従って実施した．レスキュー治療には，コルチコステロイドの IV 投与，IVIg，及び/又は血漿交換療法などが含まれる可能性がある．

RCP と OLP のいずれの期間中も，すべての被験者に対して治験薬投与前の前投薬を行い，注入に伴う反応のリスクを低下させた．

許容される背景治療薬の詳細については，1155 CSR の第 9.4 項を参照のこと．

2.7.3.1.4.4　有効性評価の目的及び評価項目

2.7.3.1.4.4.1　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．NMOSD 発作の定義は，治験実施計画書で規定された NMOSD 発作の基準の 1 つ以上に該当する，NMOSD に関連する新規症状の存在又は既存症状の悪化とした．主要解析には，AC で判定された発作のみを用いた．

この評価項目は，最も重要かつ望ましい臨床的な転帰である「NMOSD 発作リスクの軽減」を反映するよう選択した．主要評価項目の評価期間は 197 日間とした．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（第 2.7.3.1.4.3.2 項）．NMOSD の発作は MS よりも重度であり，通常，完全には回復せず，永続的な障害に至る．したがって，被験者の発作及び悪化が一般的には軽度で，その後の回復度合いも様々である MS の試験で通常使用される年間発作率により主要評価項目を確立するとすれば，被験者の治験期間がより長期となり，プラセボ群被験者のリスクを高めることとなってしまう．発作までの期間を主要評価項目として設定することにより，被験者の曝露を制限しつつ，頑健な評価をすることが可能となる．

(1)　NMOSD 発作の診断と定義

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，脳又は脳幹）における NMOSD 発作の診断のために，臨床的に意義のある一連の 18 の基準を設けた．これらの基準は，国際的な NMOSD 専門家パネルの支援を受けて設定された．表 2.7.3－1 に，本基準の重要点の要約を示す．事前に定義された臨床的に意義のある変化を含む，各基準の詳細については 1155 CSR の第 9.5.1.1 項を参照のこと．

稀な疾患を対象とした多施設，国際共同試験において，治験実施医療機関間で初めて使用される発作診断基準を統一して適用するために，発作診断及びリアルタイムレビューの詳細なプロセ

スを策定し，治験実施医療機関及び独立 AC がこれを実施した．

独立 AC のプロセス及び意思決定については，試験 1155 CSR 付録 16.1.14 に示した．本文書には，治験責任医師及び AC の各判定者が評価した各発作の判定結果，及び AC の最終意見について記載した．また，AC の規約は試験 1155 CSR 付録 16.1.14 に記載する．

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，発作の基準のため関連領域の磁気共鳴画像法（MRI）のレビューが必要であるとされない限り，治験責任医師及び AC メンバーは発作時に MRI をレビューできないこととした．

バイアスを最小限に抑えるため，本試験における EDSS 評価（主要評価項目及び主要な副次的評価項目であるベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化）は，各治験実施医療機関の盲検化され，独立した認定 EDSS 評価者が，Basel 大学及び Neurostatus GmbH が開発した電子データ取得システム（EDSS 評価の不一致に関する評価者へのフィードバックを提供する内部アルゴリズムを備える）を用いて実施した．バイアスを最小限に抑えるため，EDSS 評価者は，新規評価時に，過去の EDSS/機能別障害度スコア評価結果にアクセスしなかった．EDSS 評価者は，本治験下で被験者が経験した事象又は有害事象（AE）について聞き出したり話したりしないよう指導を受けた．このシステムの原理と具体的な内容については，1155 CSR の付録 16.1.16 を参照のこと．

更に，眼科的評価は，治験責任医師及び被験者から独立し，適切なトレーニングを受け十分な経験を有する眼科医または治験実施施設の別のスタッフが盲検下で実施した．検査には，高コントラスト及び低コントラスト視力検査に加え，相対的求心性瞳孔障害（RAPD）の評価を含めた．バイアスを最小限に抑えるため，眼科検査実施者は，新規評価時に，過去の視力スコア又は RAPD 所見にアクセスしなかった．眼科検査実施者は，本治験下で被験者が経験した現象又は AE について聞き出したり話したりしないよう指導を受けた．

表 2.7.3－1　治験実施計画書で定義された NMOSD 発作基準の要約

Example Symptoms of an NMOSD Attack [a]	Attack Type [b]	Protocol-defined Attack Criteria
Blurred vision Loss of vision Eye pain	ON	11 criteria total: • 8 criteria representing meaningful clinical change • 3 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion
Deep or radicular pain Extremity paraesthesia Weakness Sphincter dysfunction Lhermitte's sign (not in isolation)	Myelitis	4 criteria total: • 2 criteria representing meaningful clinical change • 2 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion
Nausea Intractable vomiting Intractable hiccups Other neurological signs (eg, double vision, dysarthria, dysphagia, vertigo, oculomotor palsy, weakness, nystagmus, other cranial nerve abnormality)	Brainstem	2 criteria total: • 2 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion
Encephalopathy Hypothalamic dysfunction	Brain	1 criterion total: • 1 criterion representing inconclusive clinical change + MRI lesion

CF = counting fingers; EDSS = Expanded Disability Severity Score; FSS = Functional System Scores; Gd = gadolinium; MRI = magnetic resonance imaging; NLP = no light perception; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; ON = optic neuritis; RAPD = relative afferent pupillary defect.
a　上表に示した症状は一例であり，NMOSD のすべての症状を包含したものではない.
b　発作の影響を受ける可能性のある主な領域には，視神経（視神経炎の原因となる），脊髄（脊髄炎の原因となる），脳幹（多様な転帰に至る）及び脳の 4 つがある.
臨床基準には，指定のシステムにおける低コントラスト及び高コントラストのランドルト環視力表での CF から NLP への変化，RAPD，EDSS，及び/又は FSS の変化を含めた．MRI 病変は，指定のシステムにおける新規 Gd-増強又は新規/拡大 T2 強調 MRI 病変を基準とした.
Source: Study 1155 CSR, Table 10.

AC で判定された NMOSD 発作の重症度は，NMOSD の国際的な NMO 専門家によるデータを含む文献（Pittock et al, 2013）情報を基に，2 つの探索的尺度に基づいて評価した．一つのスケール（major，minor）は，過去の評価と比較した発作評価来院時の領域特異的な神経学的変化の大きさに基づいた．もう一方の重症度スケール（軽度，中等度，又は重度）は，各治験実施計画書で定義された発作基準に割り当てられた重症度に基づいた．詳細については 1155 CSR の第 9.5.3.5 項を参照のこと.

2.7.3.1.4.4.2　副次的目的及び評価項目

主要な副次的目的は，EDSS スコア，低コントラスト視力スコア，活動性 MRI 病変の累積総数及び NMOSD 関連入院の 4 つの疾患指標に基づいて，Inebilizumab の有効性をプラセボと比較することであった.

主要な副次的評価項目は，治験全体での第一種の過誤確率の制御下で検討した.

(1) RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化．治療群及び EDSS ベースラインを説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した．
(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（新規ガドリニウム［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．

その他の副次的評価項目の目的は以下のとおりとした．

(5) 年間発作率により Inebilizumab の長期有効性を明らかにすること．
(6) NMOSD 被験者において，RCP での Inebilizumab の治療コース 1 回及び OLP での Inebilizumab の反復投与の安全性及び忍容性を評価すること．
(7) NMOSD 被験者において，Inebilizumab の PK プロファイル及び免疫原性について検討すること．

安全性と忍容性に関する結果は Module 2.7.4 に，PK に関する結果は Module 2.7.2 に，免疫原性に関する結果は 1155 CSR の付録 16.5「Clinical PK and Immunogenicity Report」に示した．

また，本試験には有効性に関する探索的目的及び評価項目が複数あった（1155 CSR 第 11.4.3 項参照）．これらの目的，関連する評価項目，及び得られたデータについては本項に記載しない．

2.7.3.1.4.4.3　サブグループ解析

有効性評価項目について，ITT 集団を対象に以下の 5 つのサブグループ解析を実施した．

(1) 性別（男性 対 女性）
(2) EDSS ベースライン（< 5 対 ≥ 5）
(3) 過去の NMOSD 再発回数（< 2 対 ≥ 2）
(4) 罹病期間カテゴリー（< 5 年 対 ≥ 5 年）
(5) スクリーニング時に判定された AQP4-IgG の血清反応性（陽性 対 陰性）

安全性については，AQP4-IgG の血清反応性（陽性 対 陰性）による解析を行った．また，RCP における治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類［SOC］及び基本語［PT］ごと）を性別（男 対 女）ごとに集計した．更に，主要評価項目については，人種，治験参加地域及び NMOSD 発作予防のために行った過去の治療ごとのサブグループ解析を実施し，RCP 中の治験薬投与下で発現した有害事象をまとめた．安全性に関するサブグループ解析は Module 2.7.4 に示す．

2.7.3.1.4.5　統計解析方法

統計学的計算はすべて，主に SAS バージョン 9.04 を使用して実施した．解析方法の詳細については，1155 CSR の付録 16.1.9 の統計解析計画書を参照のこと．

2.7.3.1.4.5.1　解析対象集団

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，治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者と定義した．

2.7.3.1.4.5.2　主要評価項目の解析方法

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（Inebilizumab 又はプラセボ）を示す指示変数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．Inebilizumab のプラセボに対するハザード比（HR）及びその 95%信頼区間（CI）を推定した．

主要評価項目の頑健性を評価するための 9 つの感度分析は，その結果とともに表 2.7.3－10 に示した．

2.7.3.1.4.5.3　主要な副次的評価項目の解析方法

血清 AQP4-IgG 陽性被験者の主要な副次的評価項目の解析は以下のとおりとした．

(1) EDSS 悪化

EDSS 悪化に基づく副次的有効性評価項目についての治療効果を，治療群及び EDSS のベースラインを説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した．EDSS 悪化基準を満たした被験者の割合，オッズ比，p 値，及びオッズ比の 95%CI を示す．

(2) 低コントラスト視力スコア

低コントラストのランドルト環視力表を用いた両眼スコアのベースライン値からの変化量に基づき，低コントラスト視力についての治療効果を，治療群，及びランドルト環視力表を用いた両眼スコアのベースライン値を説明変数とする共分散分析モデルを用いて評価した．

(3) MRI 病変と入院回数

有効性の副次的評価項目について，活動性 MRI 病変累積数と NMOSD 関連入院回数に基づく副次的有効性評価項目についての治療効果を，治療群を説明変数とする負の二項回帰モデルを用いて検定する．

ITT 集団に対しては，上述のモデルに血清反応性も説明変数として含めたモデルを用いることによって，同様の解析を実施した．

2.7.3.1.4.5.4　多重性調整

本試験は，Bonferroni-based chain procedure (Bretz et al, 2009; Millen and Dmitrienko, 2011)に基づいて，

事前に規定した仮説全体の両側第一種過誤確率を α=0.05 に強力にコントロールするようデザインした．主要評価項目に対する帰無仮説は階層的に検定を行った．最初に血清 AQP4-IgG 陽性集団において α=0.05 で検定し，有意であった場合，次に ITT 集団において α=0.05 で検定した．ITT 集団において群間比較が統計学的に有意であった場合にのみ，主要な副次的評価項目に対する仮説を検定した．

4 つの主要な副次的評価項目に対する帰無仮説は，主要解析と同じ逐次検定戦略（最初に血清 AQP4-IgG 陽性集団で検定し，血清 AQP4-IgG 陽性集団での比較が統計的に有意である場合 ITT 集団で検定する）に従った．各副次的仮説は最初に Bonferroni 法により両側 α=0.05/4=0.0125 で検定した．特定の副次的評価項目の帰無仮説が血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で棄却される場合，保存された第一種の過誤確率は他の棄却されていない副次的帰無仮説に均等に割り振られた．すべての帰無仮説が棄却されるか又は帰無仮説がそれ以上棄却できなくなるまで本検定手順を繰り返した．詳細については，SAP の付録 3（1155 CSR の付録 16.1.9）に示した．

2.7.3.1.4.6　単一のピボタル有効性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前向き，無作為化，対照比較試験であり，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（デザインの詳細は第 2.7.3.1.4 項に要約した）．本項で示した結果は，発作リスクの減少，神経障害悪化リスクの減少，新規 MRI 病変の累積数の減少，及びこの重篤な疾患における入院回数の減少を伴う，臨床的に有意かつ有意義なアウトカムを示している．

食品医薬品局（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思われる場合」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，有意性の高い良好な結果，試験のデザインと実施の厳密さ，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．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

試験 1155 は，本項に有効性データを示した唯一の臨床試験である．治験デザインを表 2.7.3－2 に要約する．

表 2.7.3－2　本要約に有効性データを示した臨床試験の要約

Protocol Number	Objectives	Design	Subject Population	Route	Dose Schedule	Dosage	Number of Subjects Treated (I:P)	Status
Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders								
CD-IA-MEDI-551-1155	Efficacy Safety Tolerability PK/ Immunogenicity/ PD	Phase 2/3 Randomized Double-blind, Placebo-controlled Followed by Open-label Period	Adult subjects with AQP4-IgG seropositive and seronegative NMOSD with documented history of ≥ 1 acute attack requiring rescue therapy within last year or ≥ 2 acute attacks requiring rescue therapy in the last 2 years prior to screening, seronegative must meet the 2006 diagnostic criteria assessed by EC	IV	RCP: 300 mg IV inebilizumab or placebo on Day 1 and Day 15 (3:1 ratio) OLP: 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blinded 300 mg IV inebilizumab (or placebo) on OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter	300 mg	230 (174:56)	RCP Complete; final CSR submitted. OLP ongoing

AQP4-IgG = aquaporin-4-antibody; CSR = clinical study report, 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; EC= Eligibility Committee.

2.7.3.2.1　ナラティブ：試験 1155

試験 1155 の CSR の概要を Module 2.7.6 に示す.

(1) 試験 CD-IA-MEDI-551-1155 の治験総括報告書

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て 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

(2) 主要目的

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.

(3) 副次的目的

1）NMOSD 被験者における EDSS 悪化の減少，2）NMOSD 被験者における低コントラスト視力スコアのベースラインからの変化，3）活動性 MRI 病変の累積数の減少（新規 Gd 増強病変又は新規/拡大 T2 病変），4）NMOSD 被験者における NMOSD 関連入院の減少に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較すること．その他の副次的目的 : 5）年間発作率により Inebilizumab の長期有効性を明らかにすること，6）NMOSD 被験者において，RCP での Inebilizumab の治療コース 1 回及び OLP での Inebilizumab の反復投与の安全性及び忍容性を評価すること，7）NMOSD 被験者において，Inebilizumab の PK プロファイル及び免疫原性について検討すること.

(4) 試験デザイン

本試験は，多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，国際共同試験（OLP を伴う）であった．血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の NMOSD 成人被験者を 3 : 1 の比で無作為化し投与した（Day 1 と Day 15 に Inebilizumab 300 mg，又はプラセボを IV 投与）．被験者を 197 日間追跡する期間を RCP とした．RCP において AC で判定された発作を経験した被験者，又は発作を発現することなく Day197 の評価を完了した被験者は，RCP を終了して OLP に移行し，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．AC で判定された発作が発症しなかった被験者は，Day 197 まで（又は AC で NMOSD 発

作と判定された別の発作が発生するまで）RCP を継続した．IDMC の勧告により組入れが中止された時点で RCP にあった被験者は，RCP を終了し，OLP に移行する選択肢が与えられた. OLP では, RCP で Inebilizumab を投与された被験者には Day 1 に Inebilizumab, Day 15 にプラセボを 300 mg IV 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 を投与した. その後, 残りの OLP については, Inebilizumab 300 mg を 6 ヶ月ごとに IV 投与した．本項の作成時点で OLP は継続中である．

(5) 試験対象集団

231 名の被験者を治療群（血清 AQP4-IgG 陽性 213 名，血清 AQP4-IgG 陰性 18 名）に無作為に割付け，230 名を ITT 解析対象とした．全体で 223 名（97.0%）が RCP を完了し，213 名が OLP に移行した．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 年である．被験者の平均年齢（範囲）は 42.9 歳（18～74 歳）で，大半は女性であり，血清 AQP4-IgG 陰性被験者（47.1%，8/17 名）の方が血清 AQP4-IgG 陽性被験者（6.1%，13/213 名）よりも男性の割合が多かった．また，被験者の多くは白人（52.2%）であった．ベースラインの EDSS の中央値は ITT 集団で 3.5 で，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団においてはよく均衡していたが，血清 AQP4-IgG 陰性被験者では被験者数が少ない（17 名）ことに起因すると思われるばらつきが認められた．

(6) 有効性に関する結果

本治験では主要評価項目を達成した．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，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. 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%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，事前に規定した 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．4 つの主要な副次的評価項目のうち 3 つ，すなわち 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．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．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，人種，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］，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．

(7) 安全性に関する結果

NMOSD 被験者において，RCP での Inebilizumab の治療コース 1 回及び OLP での Inebilizumab の反復投与は，良好な忍容性を示した．RCP では，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は治療群間で均衡していた（As-treated 集団における本剤群 71.8%，プラセボ群 73.2%）．RCP 及び OLP ともに，Inebilizumab の投与を受けた被験者において，PT 別で最も多かった TEAE は，尿路感染症，上咽頭炎，注入に伴う反応及び関節痛であった．関節痛の発現割合は，RCP では本剤群の方がプラセボ群よりも高かったが（本剤群 9.8%，プラセボ群 3.6%），OLP での発現割合は RCP での発現割合よりも低かった（OLP では Inebilizumab/Inebilizumab 群で 4.3%, プラセボ/Inebilizumab 群で 5.9%）.

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，本剤群 0.6%，プラセボ群 8.9%）．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%, 10.7%）．血清 AQP4-IgG 陽性及び As-treated 集団において同様の TEAE プロファイルが認められた．RCP 中の死亡はなく，OLP 中の死亡は 2 名であり，NMOSD による死亡 1 名，致死性肺炎 1 名であった．後者の被験者は，進行性多巣性白質脳症（PML），急性散在性脳脊髄炎，非定型 NMOSD 発作などの鑑別診断を受けた新規脳病変を有していた．RCP 中に，本剤群とプラセボ群で同程度の割合の被験者において，試験治療下で発現した重篤な AE が 1 件以上（それぞれ 4.6%及び 8.9%）発現したが，PT 又は SOC による傾向は認められなかった．血球減少は，RCP と OLP ともに Inebilizumab を投与した被験者において認められた．リンパ球減少症及び好中球減少症は，発現した被験者は少ないものの，プラセボ群よりも本剤群で多く報告された．免疫グロブリン濃度は，Inebilizumab の投与により低下し，IgM が最も大きく低下した．バイタルサイン測定，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．

(8) 結論

試験 1155 では主要評価項目を達成した．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，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 3 つ，すなわち 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，プラセボ群と比較した本剤群による統計学的に有意な改善によって裏付けられた．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．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団においても同様の有効性及び安全性の結果が得られた．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

提案する適応症を裏付ける有効性評価は単一の第 II/III 相試験に基づいているため，本項には試験 1155 のみから得られた試験対象集団及び有効性の結果を示した．この全体集団とサブグループである日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）との類似性を検討した．なお，日本人被験者は 8 名と少数であるため，アジア人（人種が Asian である被験者）のサブグループ解析のデータも含めて検討した．

2.7.3.3.1　試験対象集団（全体集団）

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 名の被験者を組み入れ，無作為化し，このうち 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 11.2 項を参照のこと．有効性解析対象被験者の CONSORT 図は，1155 CSR 図 4 に示している．

主な人口統計学的特性を表 2.7.3－3 に要約する．試験 1155 の ITT 集団において，平均年齢は 42.9 歳であり，90.9%が女性であった．血清 AQP4-IgG 陰性被験者（47.1%）では，血清 AQP4-IgG 陽性被験者（6.1%）よりも男性被験者の割合が高かった．全体として，被験者の 52.2%が白

人であった.

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3－4 に要約する．ITT 集団の大半の被験者（82.6%）は，過去 5 年未満に NMOSD と診断され，平均罹病期間は 2.49 年であった．被験者の多く（83.0%）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 0.86 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，同分野の国際的な専門家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（本治験のデザインの決定及び試験開始後に定められた）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 陰性患者における 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.

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に関する詳細については, 1155 CSR の第 11.2 項を参照のこと.