表 2.7.3－3　人口統計学的特性（Intent-To-Treat 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213			AQP4-IgG sero- N = 17			Total N = 230		
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Overall N = 213	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Overall N = 17	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174	Overall N = 230
Age (years)									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Mean	42.4	43.2	43.0	44.8	40.8	41.7	42.6	43.0	42.9
SD	14.3	11.6	12.3	7.7	11.4	10.6	13.9	11.6	12.2
Median	43.0	43.0	43.0	42.0	44.0	43.0	42.5	43.0	43.0
(Min, Max)	(18, 74)	(18, 73)	(18, 74)	(39, 56)	(22, 55)	(22, 56)	(18, 74)	(18, 73)	(18, 74)
Age Category									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
< 65	48 (92.3%)	155 (96.3%)	203 (95.3%)	4 (100%)	13 (100%)	17 (100%)	52 (92.9%)	168 (96.6%)	220 (95.7%)
≥ 65	4 (7.7%)	6 (3.7%)	10 (4.7%)	0	0	0	4 (7.1%)	6 (3.4%)	10 (4.3%)
Sex									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Male	3 (5.8%)	10 (6.2%)	13 (6.1%)	3 (75.0%)	5 (38.5%)	8 (47.1%)	6 (10.7%)	15 (8.6%)	21 (9.1%)
Female	49 (94.2%)	151 (93.8%)	200 (93.9%)	1 (25.0%)	8 (61.5%)	9 (52.9%)	50 (89.3%)	159 (91.4%)	209 (90.9%)
Race [a]									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
American Indian or Alaskan Native [b]	5 (9.6%)	11 (6.8%)	16 (7.5%)	0	3 (23.1%)	3 (17.6%)	5 (8.9%)	14 (8.0%)	19 (8.3%)
Asian	8 (15.4%)	37 (23.0%)	45 (21.1%)	0	2 (15.4%)	2 (11.8%)	8 (14.3%)	39 (22.4%)	47 (20.4%)
Black or African American	5 (9.6%)	14 (8.7%)	19 (8.9%)	0	1 (7.7%)	1 (5.9%)	5 (8.9%)	15 (8.6%)	20 (8.7%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White	24 (46.2%)	86 (53.4%)	110 (51.6%)	4 (100%)	6 (46.2%)	10 (58.8%)	28 (50.0%)	92 (52.9%)	120 (52.2%)
Other	10 (19.2%)	12 (7.5%)	22 (10.3%)	0	1 (7.7%)	1 (5.9%)	10 (17.9%)	13 (7.5%)	23 (10.0%)
Multiple Categories Checked	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Ethnicity									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Hispanic or Latino	15 (28.8%)	25 (15.5%)	40 (18.8%)	0	3 (23.1%)	3 (17.6%)	15 (26.8%)	28 (16.1%)	43 (18.7%)
Not Hispanic or Latino	37 (71.2%)	136 (84.5%)	173 (81.2%)	4 (100%)	10 (76.9%)	14 (82.4%)	41 (73.2%)	146 (83.9%)	187 (81.3%)
Body Mass Index(kg/m^2)									
n	52	159	211	4	13	17	56	172	228
Mean	27.300	25.286	25.783	23.415	24.422	24.185	27.022	25.221	25.663
SD	6.904	5.642	6.023	1.170	3.554	3.150	6.730	5.509	5.868
Median	25.100	24.610	24.650	23.135	25.990	23.380	24.750	24.615	24.635
(Min, Max)	(18.36, 44.48)	(15.60, 52.83)	(15.60, 52.83)	(22.34, 25.05)	(18.52, 29.39)	(18.52, 29.39)	(18.36, 44.48)	(15.60, 52.83)	(15.60, 52.83)
Region US vs. Non-US									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
US	11 (21.2%)	27 (16.8%)	38 (17.8%)	1 (25.0%)	2 (15.4%)	3 (17.6%)	12 (21.4%)	29 (16.7%)	41 (17.8%)
Non-US	41 (78.8%)	134 (83.2%)	175 (82.2%)	3 (75.0%)	11 (84.6%)	14 (82.4%)	44 (78.6%)	145 (83.3%)	189 (82.2%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; US = United States.

a　各人種カテゴリーは，当該カテゴリーのみを選択した被験者の数を表し，「複数のカテゴリーをチェック」は，複数の人種カテゴリーを選択した被験者の数を表す.

b　アメリカインディアン又はアラスカ原住民のカテゴリーには，南米/中米の被験者が含まれていた.

Source: Table 18, 1155 CSR.

表 2.7.3－4　ベースライン時の疾患特性の要約（ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213			AQP4-IgG sero- N = 17			Total N = 230		
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Overall N = 213	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Overall N = 17	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174	Overall N = 230
EDSS									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Mean	4.35	3.81	3.94	2.13	3.85	3.44	4.19	3.81	3.90
SD	1.63	1.77	1.75	0.85	2.30	2.16	1.68	1.81	1.78
Median	4.00	3.50	3.50	2.25	4.00	3.50	4.00	3.50	3.50
(Min, Max)	(1.0, 8.0)	(0.0, 8.0)	(0.0, 8.0)	(1.0, 3.0)	(0.0, 7.5)	(0.0, 7.5)	(1.0, 8.0)	(0.0, 8.0)	(0.0, 8.0)
EDSS category									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
0	0	2 (1.2%)	2 (0.9%)	0	2 (15.4%)	2 (11.8%)	0	4 (2.3%)	4 (1.7%)
1-5	36 (69.2%)	122 (75.8%)	158 (74.2%)	4 (100%)	7 (53.8%)	11 (64.7%)	40 (71.4%)	129 (74.1%)	169 (73.5%)
> 5	16 (30.8%)	37 (23.0%)	53 (24.9%)	0	4 (30.8%)	4 (23.5%)	16 (28.6%)	41 (23.6%)	57 (24.8%)
Low-contrast visual acuity score [a]									
Binocular									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Mean	19.3	23.1	22.2	22.5	28.5	27.1	19.6	23.5	22.5
SD	15.7	16.4	16.3	15.8	20.2	19.0	15.6	16.7	16.5
Median	20.0	25.0	25.0	27.0	39.0	34.0	21.0	26.5	25.0
(Min, Max)	(0, 55)	(0, 57)	(0, 57)	(0, 36)	(0, 55)	(0, 55)	(0, 55)	(0, 57)	(0, 57)
High-contrast visual acuity score [a]									
Binocular									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Mean	40.6	47.8	46.0	48.0	51.1	50.4	41.2	48.0	46.3
SD	23.3	16.9	18.9	16.4	15.3	15.1	22.8	16.8	18.6
Median	49.5	54.0	53.0	52.5	55.0	55.0	49.5	54.0	53.5
(Min, Max)	(0, 70)	(0, 70)	(0, 70)	(26, 61)	(7, 70)	(7, 70)	(0, 70)	(0, 70)	(0, 70)
Total number of Gd-enhancing lesions									
Overall									
n	52	161	213	4	13	17	56	174	230
Mean	0.8	1.2	1.1	1.0	0.5	0.6	0.9	1.2	1.1
SD	0.9	1.2	1.1	1.4	0.8	0.9	0.9	1.2	1.1
Median	1.0	1.0	1.0	0.5	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(0, 4)	(0, 5)	(0, 5)	(0, 3)	(0, 2)	(0, 3)	(0, 4)	(0, 5)	(0, 5)

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; EDSS = Expanded Disability Status Scale; Gd = gadolinium; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.

a　低コントラスト視力スコアと高コントラスト視力スコアは，低コントラスト条件下及び高コントラスト条件下で，それぞれ 3 メートルの距離で保持された標準ランドルト環視力表上で読める文字数である．

Source: Table 19, 1155 CSR.

2.7.3.3.1.1　サブグループ解析（アジア人）

試験 1155 では，血清 AQP4-IgG 陰性被験者 2 名（4.3%）及び血清 AQP4-IgG 陽性被験者 45 名（95.7%）の計 47 名のアジア人を組み入れ，無作為化し，全被験者を ITT 集団とした．44 名が OLP に移行した．OLP は現在も継続中である．

主な人口統計学的特性を表 2.7.3－5 に要約する．アジア人の平均年齢は 43.4 歳であり，89.4%が女性であった．血清 AQP4-IgG 陰性被験者 2 名のうち 1 名は男性であった．

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3－6 に要約する．半数以上の被験者（63.8%）は，過去 5 年

未満に NMOSD と診断され，平均罹病期間は 4.12 年であった．被験者の多く（85.1%）は，組入れ前に 2 回以上の再発を経験していた．NMOSD の年間再発率は 1.04 であった．

2.7.3.3.1.2　サブグループ解析（日本人）

試験 1155 では，血清 AQP4-IgG 陰性被験者 1 名（12.5%）及び血清 AQP4-IgG 陽性被験者 7 名（87.5%）の計 8 名の日本人を組み入れ，無作為化し，全被験者を ITT 集団とした．このうち 4 名は AC で判定された発作が発現し，OLP へ移行し，3 名は RCP の Day197 の評価完了後，OLP へ移行した．1 名は Day78 で IDMC の勧告を受け，OLP へ移行した．OLP は現在も継続中である．

主な人口統計学的特性を表 2.7.3－7 に要約する．日本人の平均年齢は 50.1 歳であり，7 名（87.5%）が女性であった．血清 AQP4-IgG 陰性被験者の 1 名は女性であった．

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3－8 に要約する．過去 5 年未満に NMOSD と診断された被験者は 1 名（12.5%）と少なく，7 名は 5 年以上前に診断された被験者であり，平均罹病期間は 8.98 年であった．8 名中 7 名（87.5%）は，組入れ前に 2 回以上の再発を経験していた．NMOSD の年間再発率は 1.23 であった．

以上，ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に関して，平均罹病期間は全体集団で 2.49 年，アジア人 4.12 年と比べて日本人では 8.98 年と長かった．また，NMOSD の年間再発率は全体集団で 0.86，アジア人 1.04 と比べて日本人では 1.23 と高かった．罹病期間及び年間再発率を除き，全体集団，アジア人及び日本人の間で大きな差異は認められなかった．

表 2.7.3－5　人口統計学的特性（ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45			AQP4-IgG sero- N = 2			Total N = 47		
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Overall N = 45	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Overall N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39	Overall N = 47
Age (years)									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Mean	33.4	45.4	43.2		47.5	47.5	33.4	45.5	43.4
SD	12.6	10.5	11.7		4.9	4.9	12.6	10.2	11.5
Median	31.5	45.0	42.0		47.5	47.5	31.5	45.0	43.0
(Min, Max)	(20, 60)	(27, 73)	(20, 73)		(44, 51)	(44, 51)	(20, 60)	(27, 73)	(20, 73)
Age Category									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
< 65	8 (100.0%)	35 (94.6%)	43 (95.6%)	0	2 (100.0%)	2 (100.0%)	8 (100.0%)	37 (94.9%)	45 (95.7%)
≥65	0	2 (5.4%)	2 (4.4%)	0	0	0	0	2 (5.1%)	2 (4.3%)
Sex									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Male	0	4 (10.8%)	4 (8.9%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	5 (12.8%)	5 (10.6%)
Female	8 (100.0%)	33 (89.2%)	41 (91.1%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	8 (100.0%)	34 (87.2%)	42 (89.4%)
Ethnicity									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	37 (100.0%)	45 (100.0%)	0	2 (100.0%)	2 (100.0%)	8 (100.0%)	39 (100.0%)	47 (100.0%)
Body Mass Index(kg/m^2)									
n	8	35	43	0	2	2	8	37	45
Mean	24.638	24.019	24.134		24.170	24.170	24.638	24.028	24.136
SD	5.665	4.332	4.538		2.574	2.574	5.665	4.232	4.451
Median	23.200	23.150	23.150		24.170	24.170	23.200	23.150	23.150
(Min, Max)	(19.60, 35.88)	(16.89, 34.22)	(16.89, 35.88)		(22.35, 25.99)	(22.35, 25.99)	(19.60, 35.88)	(16.89, 34.22)	(16.89, 35.88)
Region Japan vs. Non-Japan									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Japan	1 (12.5%)	6 (16.2%)	7 (15.6%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (12.5%)	7 (17.9%)	8 (17.0%)
Non-Japan	7 (87.5%)	31 (83.8%)	38 (84.4%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	7 (87.5%)	32 (82.1%)	39 (83.0%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.
Source: Table 14.1.5.1_A 改変

表 2.7.3−6　ベースライン時の疾患特性の要約（ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45			AQP4-IgG sero- N = 2			Total N = 47		
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Overall N = 45	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Overall N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39	Overall N = 47
EDSS									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Mean	3.81	3.73	3.74	NA	5.50	5.50	3.81	3.82	3.82
SD	1.65	1.69	1.67	NA	1.41	1.41	1.65	1.71	1.68
Median	3.50	3.50	3.50	NA	5.50	5.50	3.50	3.50	3.50
(Min, Max)	(1.0, 6.0)	(1.5, 7.5)	(1.0, 7.5)	(NA, NA)	(4.5, 6.5)	(4.5, 6.5)	(1.0, 6.0)	(1.5, 7.5)	(1.0, 7.5)
EDSS category									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-5	6 (75.0%)	29 (78.4%)	35 (77.8%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	6 (75.0%)	30 (76.9%)	36 (76.6%)
>5	2 (25.0%)	8 (21.6%)	10 (22.2%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)	9 (23.1%)	11 (23.4%)
Low contrast visual acuity score									
Binocular									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Mean	21.9	22.8	22.6	NA	25.5	25.5	21.9	22.9	22.7
SD	15.1	14.3	14.3	NA	36.1	36.1	15.1	15.1	15.0
Median	25.5	25.0	25.0	NA	25.5	25.5	25.5	25.0	25.0
(Min, Max)	(0, 38)	(0, 43)	(0, 43)	(NA, NA)	(0, 51)	(0, 51)	(0, 38)	(0, 51)	(0, 51)
High contrast visual acuity score									
Binocular									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Mean	45.4	49.5	48.8	NA	57.5	57.5	45.4	49.9	49.1
SD	21.8	10.1	12.7	NA	17.7	17.7	21.8	10.4	12.9
Median	56.0	53.0	53.0	NA	57.5	57.5	56.0	53.0	53.0
(Min, Max)	(1, 63)	(22, 64)	(1, 64)	(NA, NA)	(45, 70)	(45, 70)	(1, 63)	(22, 70)	(1, 70)

表 2.7.3－6　ベースライン時の疾患特性の要約（ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）（続き）

	AQP4-IgG sero+ N = 45			AQP4-IgG sero- N = 2			Total N = 47		
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Overall N = 45	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Overall N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39	Overall N = 47
Total number of Gd-enhancing lesions by locations									
Overall									
n	8	37	45	0	2	2	8	39	47
Mean	1.0	1.2	1.2	NA	0.5	0.5	1.0	1.2	1.1
SD	1.1	1.2	1.2	NA	0.7	0.7	1.1	1.2	1.2
Median	1.0	1.0	1.0	NA	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(0, 3)	(0, 5)	(0, 5)	(NA, NA)	(0, 1)	(0, 1)	(0, 3)	(0, 5)	(0, 5)

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; EDSS = Expanded Disability Status Scale; Gd = gadolinium; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.
Source: Table14.1.6.1_A 改変

表 2.7.3－7　人口統計学的特性（ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7			AQP4-IgG sero- N = 1			Total N = 8		
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Overall N = 7	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Overall N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7	Overall N = 8
Age (years)									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	31.0	53.2	50.0		51.0	51.0	31.0	52.9	50.1
SD	NA	10.0	12.4		NA	NA	NA	9.2	11.5
Median	31.0	50.0	49.0		51.0	51.0	31.0	51.0	50.0
(Min, Max)	(31, 31)	(45, 73)	(31, 73)		(51, 51)	(51, 51)	(31, 31)	(45, 73)	(31, 73)
Age Category									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
< 65	1 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (85.7%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)
≥65	0	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (12.5%)
Sex									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Male	0	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (12.5%)
Female	1 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (85.7%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)
Ethnicity									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	1 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (100.0%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)
Body Mass Index(kg/m^2)									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	29.520	26.703	27.106		22.350	22.350	29.520	26.081	26.511
SD	NA	4.122	3.910		NA	NA	NA	4.107	3.992
Median	29.520	26.790	26.920		22.350	22.350	29.520	26.660	26.790
(Min, Max)	(29.52, 29.52)	(20.30, 32.44)	(20.30, 32.44)		(22.35, 22.35)	(22.35, 22.35)	(29.52, 29.52)	(20.30, 32.44)	(20.30, 32.44)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.
Source: Table 14.1.5.1_J 改変

表 2.7.3−8 ベースライン時の疾患特性の要約（ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7			AQP4-IgG sero- N = 1			Total N = 8		
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Overall N = 7	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Overall N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7	Overall N = 8
EDSS									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	4.00	4.25	4.21	NA	4.50	4.50	4.00	4.29	4.25
SD	NA	1.70	1.55	NA	NA	NA	NA	1.55	1.44
Median	4.00	3.75	4.00	NA	4.50	4.50	4.00	4.00	4.00
(Min, Max)	(4.0, 4.0)	(2.0, 6.5)	(2.0, 6.5)	(NA, NA)	(4.5, 4.5)	(4.5, 4.5)	(4.0, 4.0)	(2.0, 6.5)	(2.0, 6.5)
EDSS category									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-5	1 (100.0%)	4 (66.7%)	5 (71.4%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (71.4%)	6 (75.0%)
>5	0	2 (33.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	2 (28.6%)	2 (25.0%)
Low contrast visual acuity score									
Binocular									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	26.0	24.7	24.9	NA	51.0	51.0	26.0	28.4	28.1
SD	NA	13.7	12.5	NA	NA	NA	NA	16.0	14.8
Median	26.0	26.0	26.0	NA	51.0	51.0	26.0	27.0	26.5
(Min, Max)	(26, 26)	(0, 40)	(0, 40)	(NA, NA)	(51, 51)	(51, 51)	(26, 26)	(0, 51)	(0, 51)
High contrast visual acuity score									
Binocular									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	63.0	51.7	53.3	NA	70.0	70.0	63.0	54.3	55.4
SD	NA	6.9	7.6	NA	NA	NA	NA	9.4	9.2
Median	63.0	52.0	55.0	NA	70.0	70.0	63.0	55.0	56.5
(Min, Max)	(63, 63)	(41, 59)	(41, 63)	(NA, NA)	(70, 70)	(70, 70)	(63, 63)	(41, 70)	(41, 70)

表 2.7.3－8　ベースライン時の疾患特性の要約（ITT 集団）（試験 1155）（日本人）（続き）

	AQP4-IgG sero+ N = 7			AQP4-IgG sero- N = 1			Total N = 8		
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Overall N = 7	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Overall N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7	Overall N = 8
Total number of Gd-enhancing lesions by locations									
Overall									
n	1	6	7	0	1	1	1	7	8
Mean	3.0	1.0	1.3	NA	1.0	1.0	3.0	1.0	1.3
SD	NA	1.1	1.3	NA	NA	NA	NA	1.0	1.2
Median	3.0	1.0	1.0	NA	1.0	1.0	3.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(3, 3)	(0, 3)	(0, 3)	(NA, NA)	(1, 1)	(1, 1)	(3, 3)	(0, 3)	(0, 3)

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; EDSS = Expanded Disability Status Scale; Gd = gadolinium; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.
Source: Table14.1.6.1_J 改変

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目（全体集団）

血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群では，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクが統計学的に有意に低下した（表 2.7.3－9，図 2.7.3－2［血清 AQP4-IgG 陽性］及び図 2.7.3－3［ITT］）.

RCP 中の，プラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作の HR は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.227（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.

本剤群では，NMOSD 発作は血清 AQP4-IgG 陽性集団で 77.3%，ITT 集団で 72.8%減少した.

表 2.7.3－9　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

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

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

a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする.

Source: Table 20, 1155 CSR.

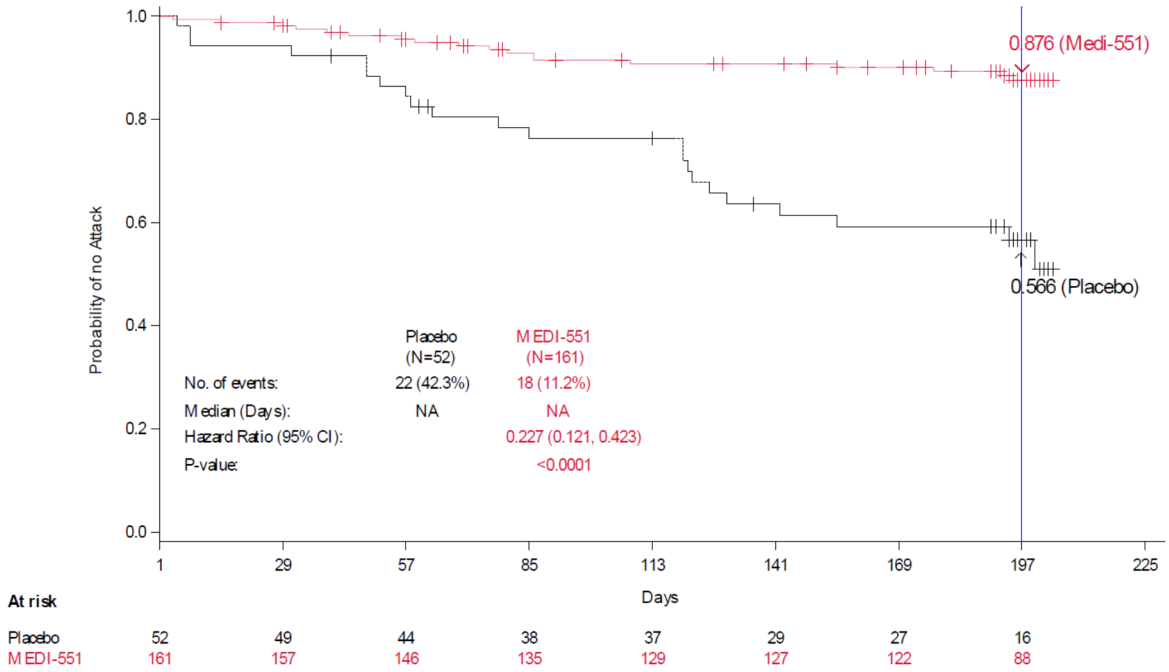


図 2.7.3－2　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，血清 AQP4-IgG 陽性 ITT 集団）（試験 1155）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; sero+ = seropositive.
Source: Figure 6, 1155 CSR.

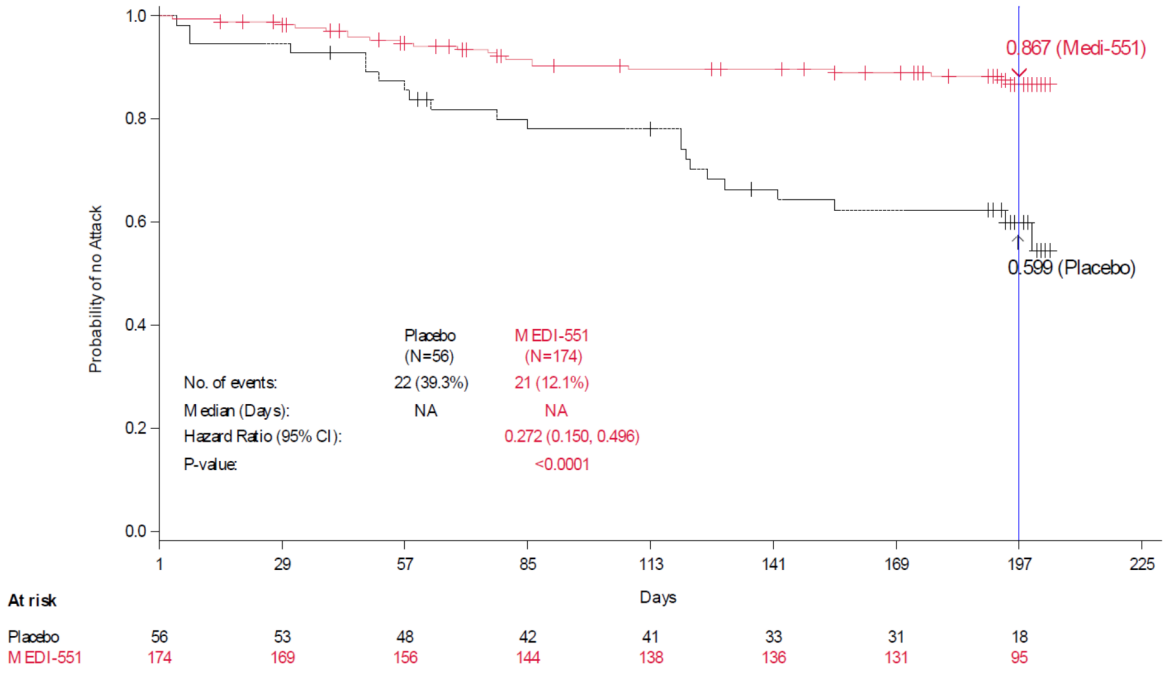


図 2.7.3－3　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not available.
Source: Figure 7, 1155 CSR.

2.7.3.3.2.1.1　AC で判定された NMOSD 発作の特性

AC で判定された発作の特性（種類及び重症度）の要約は，1155 CSR の第 11.4.1.1 項に示した．AC で判定された発作 43 名のうち，27 名は脊髄炎，20 名は視神経炎，2 名は脳幹発作であり，6 名は複数の領域に影響を及ぼしていた．重症度は，事前評価以降の神経学的悪化の程度に基づく探索的スケールを用いて評価した．本剤群では，28.6%が major，71.4%が minor と評価され，プラセボ群では 45.5%が major，54.5%が minor と評価された．発作基準別の重症度に基づく別の探索的スケールを用いても同様の結果が得られた．AC で判定されたすべての潜在的 NMOSD 発作の被験者ごとの詳細は，判定記録文書及び判定要旨（ナラティブ）に示した（1155 CSR の付録 16.1.14，1155 CSR の付録 16.2 の項 16.2.6.1 と 16.2.6.2 を参照）．

2.7.3.3.2.1.2　主要評価項目の感度分析

Inebilizumab は，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの感度分析すべて（8 つは事前に規定し，1 つは追加）において NMOSD 発作のリスクを有意に低下させたことから（表 2.7.3－10），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．

表 2.7.3－10　感度分析結果の要約（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

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

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

a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: Table 25, 1155 CSR.

2.7.3.3.2.1.3　サブグループ解析（アジア人）

血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団全体のいずれにおいても，本剤群では，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを低下させた（表 2.7.3－11，図 2.7.3－4［血清 AQP4-IgG 陽性］及び図 2.7.3－5［ITT］）

RCP 中の，プラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作の HR は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.198（95%CI: 0.0603, 0.6530），ITT 集団では 0.202（95%CI: 0.0613, 0.6629）であった．

本剤群では，NMOSD 発作は血清 AQP4-IgG 陽性集団で 80.2%，ITT 集団全体で 79.8%減少した．

AC で判定された発作の種類は，発作 12 名のうち，7 名は脊髄炎，5 名は視神経炎であり，複数の領域に影響を及ぼしていた被験者はいなかった．重症度は，事前評価以降の神経学的悪化の

程度に基づく探索的スケールでは，本剤群で，28.6%が major，71.4%が minor と評価され，プラセボ群では，それぞれ 40.0%，60.0%であった．発作基準別の重症度に基づく別の探索的スケールでは，本剤群で 85.7%が重度，14.3%が軽度と評価され，プラセボ群では，40.0%が重度，40.0%が中等度，20.0%が軽度であった．

感度分析の結果，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの項目の HR がすべて 1 未満であった（表 2.7.3－12）．Inebilizumab はすべての項目において NMOSD 発作のリスクを低下させたことから，アジア人における有効性の主要評価結果は頑健であり，検討した因子の影響を受けないことが示唆された．

2.7.3.3.2.1.4　サブグループ解析（日本人）

AC で判定された NMOSD 発作は，血清 AQP4-IgG 陽性集団のプラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 6 名中 2 名（33.3%）に認められ，ITT 集団全体では，プラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 7 名中 3 名（42.9%）に認められた（表 2.7.3－13）．いずれの集団においても，本剤群は，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作の発現率は低かった．

AC で判定された発作の種類は，発作 4 名のうち，1 名は脊髄炎，3 名は視神経炎であり，複数の領域に影響を及ぼしていた被験者はいなかった．重症度は，事前評価以降の神経学的悪化の程度に基づく探索的スケールでは，すべて minor と評価された．発作基準別の重症度に基づく別の探索的スケールでは，本剤群で 2 名が重度，1 名が軽度と評価され，プラセボ群の 1 名は中等度であった．

血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方で，9 つの感度分析を実施したが，被験者数が少なく，有効性の主要評価結果の頑健性は評価できなかった．

以上，主要有効性評価項目について，全体集団とアジア人では，AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても Inebilizumab 投与により同程度の発作リスク軽減が認められた．日本人は少数であったものの，Inebilizumab 投与により，7 名中 4 名は発作が発現しておらず，発作リスクの軽減効果が認められたと考えられる．なお，全体及びアジア人と比較して，日本人の発作発現率が高かった要因は第 2.7.3.3.3.2 項で考察する．

表 2.7.3－11　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

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

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

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: Table 14.2.1.1.1_A 改変

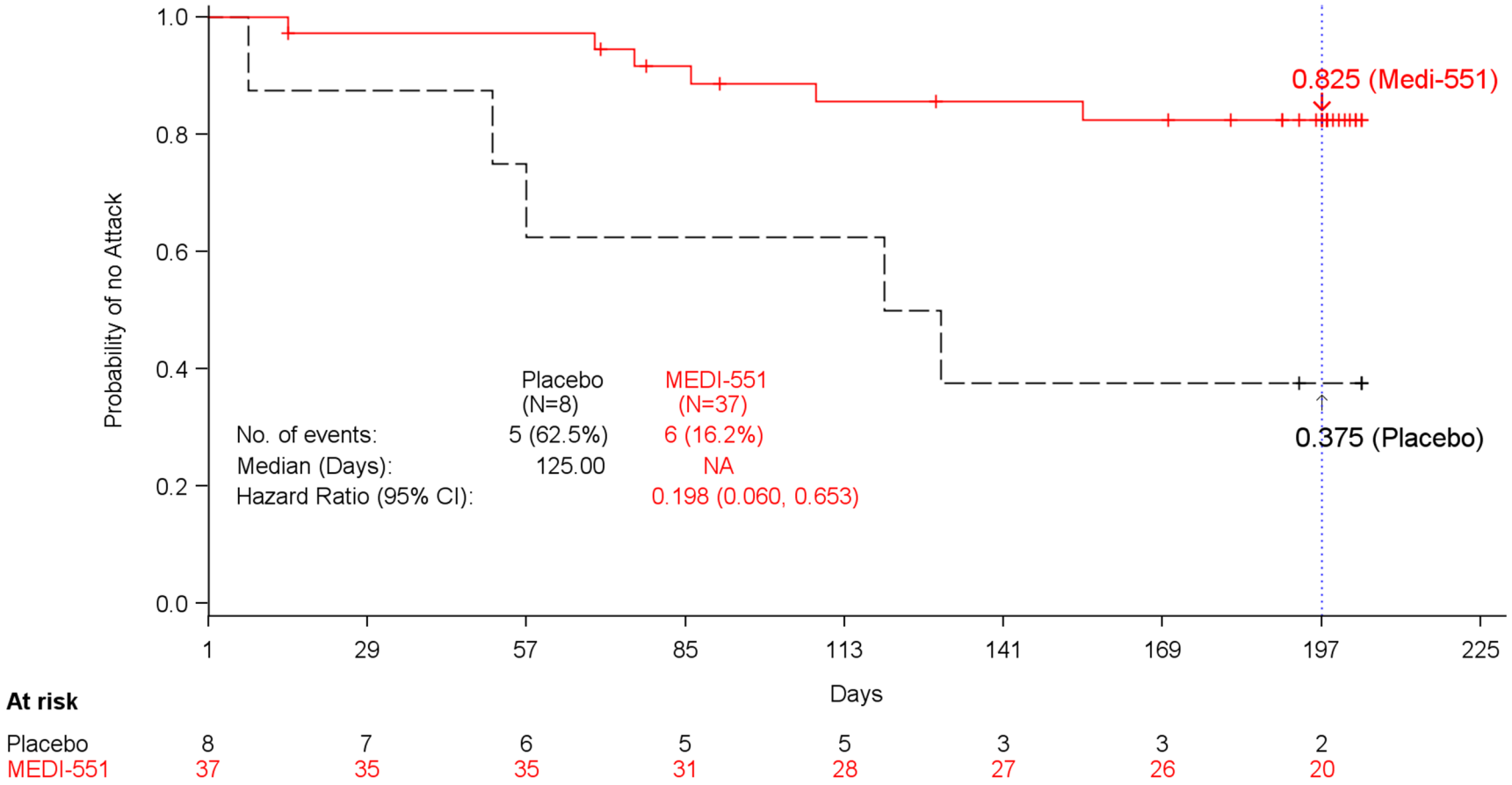


図 2.7.3－4　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット（RCP，血清 AQP4-IgG 陽性集団（試験 1155）（アジア人）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; sero+ = seropositive.

Source: Figure 14.2.5.1.7_A

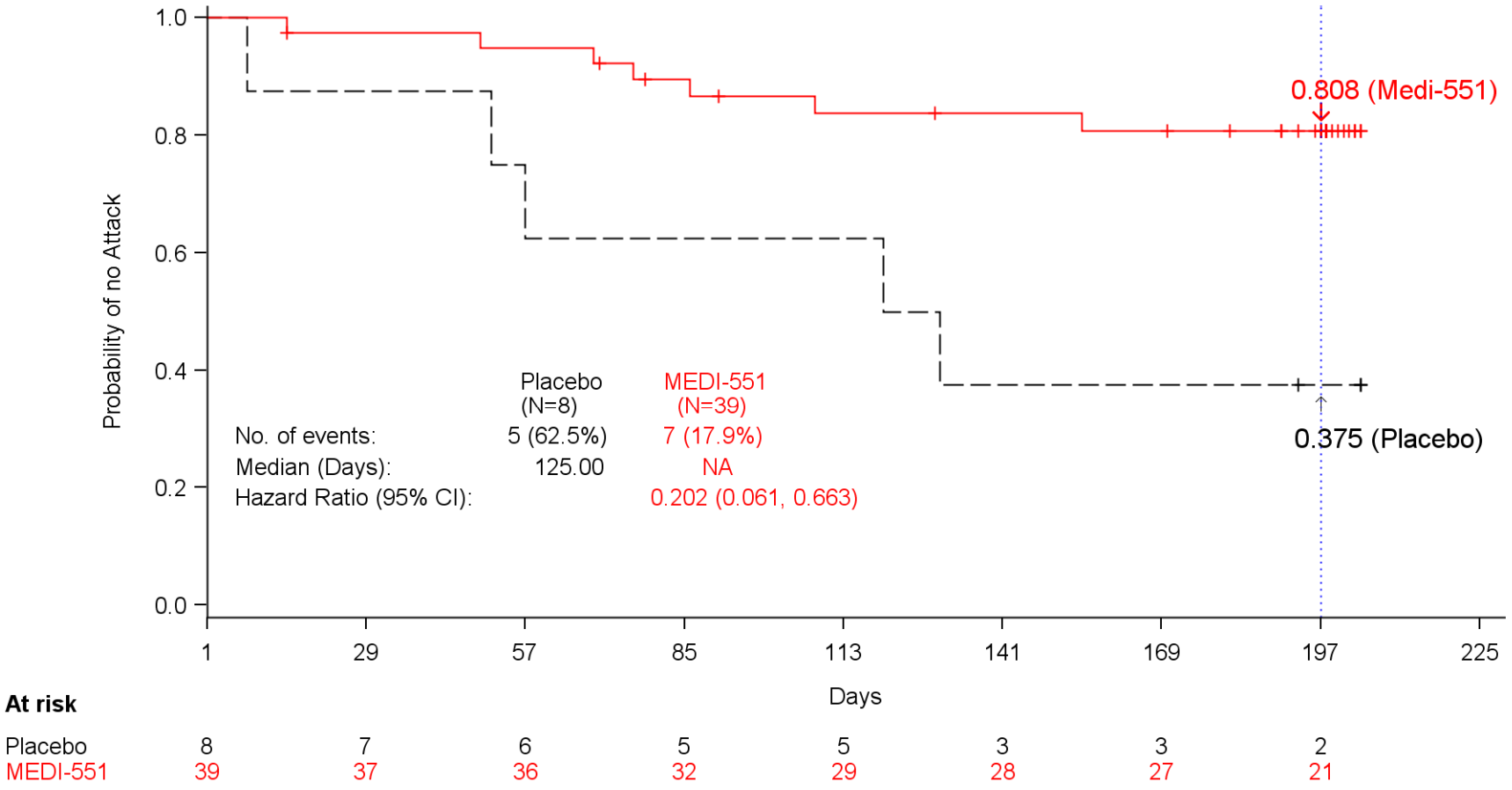


図 2.7.3－5　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

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

Source: Figure 14.2.5.1.1_A

表 2.7.3－12　感度分析結果の要約（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

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

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; N = number of subjects; NA = not applicable; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP = randomized-controlled period; sero+ = seropositive. SFU = safety follow-up.

a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: Table 14.2.1.2.1_A through Table 14.2.1.2.8_A, and Table 14.2.1.2.10_A 改変

表 2.7.3－13　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

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

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

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: Table 14.2.1.1.1_J 改変

2.7.3.3.2.2　主要な副次的評価項目

本項では 4 つの主要な副次的評価項目について述べる．もう一つの有効性の副次的評価項目である年間発作率については，第 2.7.3.5 項（効果の持続，耐薬性）に記述する．

2.7.3.3.2.2.1　EDSS のベースラインからの悪化（全体集団）

ベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者においては，本剤群はプラセボ群より低かった（表 2.7.3－14）．プラセボ群と比較した本剤群のオッズ比は 0.371（95% CI: 0.1807，0.7633; p＝0.0070）であり，統計学的に有意な差であった．ITT 集団でも同様の結果が得られた（p＝0.0049）（表 2.7.3－14）．

表 2.7.3－14　ロジスティック回帰モデルを用いた EDSS のベースラインからの悪化（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Worsening [a] from baseline in EDSS at last visit [b]	18/52 (34.6%)	25/161 (15.5%)	1/4 (25.0%)	2/13 (15.4%)	19/56 (33.9%)	27/174 (15.5%)
Odds ratio [c]		0.371		0.911		0.370
95% CI of Odds ratio [c]		(0.1807, 0.7633)		(0.0528, 15.7083)		(0.1850, 0.7389)
p-value [c]		0.0070		0.9487		0.0049

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　被験者が以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合，EDSS スコアの悪化とした．（1）ベースラインスコアが 0 の被験者については，EDSS スコアの 2 点以上の悪化，（2）ベースラインスコアが 1～5 の被験者については，EDSS スコアの 1 点以上の悪化，（3）ベースラインスコアが 5.5 以上の被験者については，EDSS スコアの 0.5 点以上の悪化．
b　欠損データがある被験者は「悪化」として補完する．分母は，ベースライン値を有する各群の被験者の総数を表す．
c　オッズ比，その 95%CI，及び p 値は，ロジスティック回帰モデルにより，non-responder imputation（ノンレスポンダー補完）を用いて推定する．すなわち，欠測値は「悪化」とみなす．
Source: Table 26, 1155 CSR.

2.7.3.3.2.2.1.1　サブグループ解析（アジア人）

ベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者においては，本剤群はプラセボ群より低かった．プラセボ群と比較した本剤群のオッズ比は 0.583（95% CI: 0.0938，3.6306）であった．ITT 集団でも同様の結果が得られた（表 2.7.3－15）．

2.7.3.3.2.2.1.2　サブグループ解析（日本人）

ベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者では，プラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 16.7%（1/6 名）であった． ITT 集団ではプラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 14.3%（1/7 名）と同様の結果が得られた（表 2.7.3－16）．ITT 集団の本剤群における全体，アジア人，日本人の EDSS の悪化の比率は，それぞれ 15.5%，15.4%，14.3%と同程度であった.

表 2.7.3－15　ロジスティック回帰モデルを用いた EDSS のベースラインからの悪化（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Worsening[a] from baseline in EDSS at last visit[b]	2/8 (25.0%)	6/37 (16.2%)	0/0 (0%)	0/2 (0%)	2/8 (25.0%)	6/39 (15.4%)
Odds ratio[c]		0.583		NA		0.583
95% CI of Odds ratio[c]		(0.0938, 3.6306)		(NA , NA)		(0.0938, 3.6306)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　被験者が以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合，EDSS スコアの悪化とした．（1）ベースラインスコアが 0 の被験者については，EDSS スコアの 2 点以上の悪化，（2）ベースラインスコアが 1～5 の被験者については，EDSS スコアの 1 点以上の悪化，（3）ベースラインスコアが 5.5 以上の被験者については，EDSS スコアの 0.5 点以上の悪化．

b　欠損データがある被験者は「悪化」として補完する．分母は，ベースライン値を有する各群の被験者の総数を表す．

c　オッズ比及びその 95%CI は，ロジスティック回帰モデルにより，non-responder imputation（ノンレスポンダー補完）を用いて推定する．すなわち，欠測値は「悪化」とみなす．

Source: Table 14.2.1.1.2_A

表 2.7.3－16　ロジスティック回帰モデルを用いた EDSS のベースラインからの悪化（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Worsening[a] from baseline in EDSS at last visit[b]	0/1 (0%)	1/6 (16.7%)	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/7 (14.3%)
Odds ratio[c]		0.072		NA		0.076
95% CI of Odds ratio[c]		(<0.0001, >999.9999)		(NA , NA)		(<0.0001, >999.9999)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　被験者が以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合，EDSS スコアの悪化とした．（1）ベースラインスコアが 0 の被験者については，EDSS スコアの 2 点以上の悪化，（2）ベースラインスコアが 1～5 の被験者については，EDSS スコアの 1 点以上の悪化，（3）ベースラインスコアが 5.5 以上の被験者については，EDSS スコアの 0.5 点以上の悪化．

b　欠損データがある被験者は「悪化」として補完する．分母は，ベースライン値を有する各群の被験者の総数を表す．

c　オッズ比及びその 95%CI 値は，ロジスティック回帰モデルにより，non-responder imputation（ノンレスポンダー補完）を用いて推定する．すなわち，欠測値は「悪化」とみなす．

Source: Table 14.2.1.1.2_J

2.7.3.3.2.2.2　低コントラスト視力スコア（全体集団）

ベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれについても，本剤群とプラセボ群で同程度であった．両群の最小二乗平均（LSMean）の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は -0.038（95% CI: -2.3122，2.2357; p＝0.9736），ITT 集団は 0.134（95% CI: -2.0254，2.2941; p＝0.9026）であった（1155 CSR の第 11.4.2.2 項参照）．

2.7.3.3.2.2.2.1　サブグループ解析（アジア人）

ベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれについても，本剤群とプラセボ群で同程度であった．両群の LSMean の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は-0.666（95% CI: -5.9672，4.6361），ITT 集団は-0.624（95% CI: -5.9549，4.7077）であった．

2.7.3.3.2.2.2.2　サブグループ解析（日本人）

ベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，プラセボ群 1 名で-18 と大きく悪化した．本剤群では，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団でそれぞれ，-0.187，-4.530 であった．両群の LSMean の差は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は 17.689（95% CI: 10.3781，24.9993），ITT 集団は 17.689（95% CI: 10.3781，24.9993）であった．

2.7.3.3.2.2.3　活動性 MRI 病変の累積総数（新規 Gd 増強病変，又は T2 新規/拡大病変）（全体集団）

活動性 MRI 病変の累積数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群はプラセボ群と比較して有意に少なく，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.568 及び 0.566 であった（それぞれ p＝0.0042 及び 0.0034）（表 2.7.3－17）．

なお，表 2.7.3－17 に示した平均値は，MRI 病変が 1 つ以上認められた被験者のみを基に算出したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した．

表 2.7.3－17　負の二項回帰モデルを用いた活動性 MRI 病変の累積数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Cumulative number of active MRI lesions						
n	31	74	1	5	32	79
Mean	2.3	1.7	4.0	1.4	2.3	1.6
SD	1.3	1.0	NA	0.9	1.3	1.0
Median	2.0	1.0	4.0	1.0	2.0	1.0
(Min, Max)	(1, 5)	(1, 6)	(4, 4)	(1, 3)	(1, 5)	(1, 6)
Rate ratio[a]		0.568		0.538		0.566
95% CI		(0.3851, 0.8363)		(0.0818, 3.5462)		(0.3866, 0.8279)
p-value		0.0042		0.5198		0.0034

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at last one MRI lesion; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　活動性 MRI 病変の累積数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果とその 95%CI，及び p 値は負の二項回帰から推定する．
Source: Table 27, 1155 CSR.

2.7.3.3.2.2.3.1　サブグループ解析（アジア人）

活動性 MRI 病変の累積数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群はプラセボ群と比較して多かったものの，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.886 及び 0.886 であった（表 2.7.3－18）．

なお，表 2.7.3－18 に示した平均値は，MRI 病変が 1 つ以上認められた被験者のみを基に算出したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した．

活動性 MRI 病変が認められた被験者の割合は，ITT 集団のプラセボ群では 75%（6/8 名），本剤群では 54%（21/39 名）であった．

2.7.3.3.2.2.3.2　サブグループ解析（日本人）

活動性 MRI 病変の累積数は，プラセボ群の 1 名で 3，本剤群の平均値は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団でそれぞれ 2.8，2.4 であり，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.611 及び 0.611 であった（表 2.7.3－19）．

なお，表 2.7.3－19 に示した平均値は，MRI 病変が 1 つ以上認められた被験者のみを基に算出

したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した.

活動性 MRI 病変が認められた被験者の割合は，ITT 集団のプラセボ群では 100%（1/1 名），本剤群では 71%（5/7 名）であった.

表 2.7.3－18　負の二項回帰モデルを用いた活動性 MRI 病変の累積数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Cumulative number of active MRI lesions						
n	6	20	0	1	6	21
Mean	1.7	2.1		1.0	1.7	2.0
SD	0.8	1.1		NA	0.8	1.1
Median	1.5	2.0		1.0	1.5	2.0
(Min, Max)	(1, 3)	(1, 5)		(1, 1)	(1, 3)	(1, 5)
Rate ratio[a]		0.886		NA		0.886
95% CI		(0.3817, 2.0589)		(NA, NA)		(0.3847, 2.0425)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at last one MRI lesion; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　活動性 MRI 病変の累積数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果及びその 95%CI は負の二項回帰から推定する．

Source: Table 14.2.1.1.4_A

表 2.7.3－19　負の二項回帰モデルを用いた活動性 MRI 病変の累積数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Cumulative number of active MRI lesions						
n	1	4	0	1	1	5
Mean	3.0	2.8		1.0	3.0	2.4
SD	NA	1.7		NA	NA	1.7
Median	3.0	2.5		1.0	3.0	2.0
(Min, Max)	(3, 3)	(1, 5)		(1, 1)	(3, 3)	(1, 5)
Rate ratio[a]		0.611		NA		0.611
95% CI		(0.1129, 3.3079)		(NA, NA)		(0.1287, 2.9019)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at last one MRI lesion; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　活動性 MRI 病変の累積数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果及びその 95%CI は負の二項回帰から推定する．

Source: Table 14.2.1.1.4_J

2.7.3.3.2.2.4　NMOSD 関連入院（全体集団）

NMOSD 関連入院の累積回数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群はプラセボ群と比較して有意に少なく，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.258 及び 0.286 であった（それぞれ p＝0.0115 及び 0.0100）（表 2.7.3－20）.

なお，表 2.7.3－20 に示した平均値は，入院が 1 回以上発生した被験者のみを基に算出したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した.

表 2.7.3－20　負の二項回帰モデルを用いた NMOSD 関連入院回数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Cumulative number of NMOSD-related in-patient hospitalizations						
n	7	8	1	2	8	10
Mean	1.4	1.0	1.0	1.0	1.4	1.0
SD	0.8	0	NA	0	0.7	0
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(1, 3)	(1, 1)	(1, 1)	(1, 1)	(1, 3)	(1, 1)
Rate ratio[a]		0.258		0.615		0.286
95% CI		(0.0904, 0.7384)		(0.0558, 6.7866)		(0.1105, 0.7411)
p-value		0.0115		0.6918		0.0100

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　NMOSD 関連入院回数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果とその 95%CI，及び p 値は負の二項回帰から推定する.
Source: Table 28, 1155 CSR.

2.7.3.3.2.2.4.1　サブグループ解析（アジア人）

NMOSD 関連入院の累積回数は，血清 AQP4-IgG 陽性及び ITT 集団の両群で 1 回であり，本剤群とプラセボ群の発生率比はそれぞれ 0.216 及び 0.216 であった（表 2.7.3－21）.

なお，表 2.7.3－21 に示した平均値は，入院が 1 回以上発生した被験者のみを基に算出したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した.

2.7.3.3.2.2.4.2　サブグループ解析（日本人）

NMOSD 関連入院の累積回数は，プラセボ群で 0 回（0/1 名），本剤群では血清 AQP4-IgG 陽性被験者では 0 回（0/6 名），ITT 集団では 1 回（1/7 名）であった（表 2.7.3－22）.

なお，表 2.7.3－22 に示した平均値は，入院が 1 回以上発生した被験者のみを基に算出したのに対し，発生率比は全被験者を基に算出した.

表 2.7.3－21　負の二項回帰モデルを用いた NMOSD 関連入院回数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Cumulative number of NMO/NMOSD-related in-patient hospitalizations						
n	1	1	0	1	1	2
Mean	1.0	1.0		1.0	1.0	1.0
SD	NA	NA		NA	NA	0
Median	1.0	1.0		1.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(1, 1)	(1, 1)		(1, 1)	(1, 1)	(1, 1)
Rate ratio[a]		0.216		NA		0.216
95% CI		(0.0135, 3.4568)		(NA, NA)		(0.0135, 3.4568)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　NMOSD 関連入院回数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果及びその 95%CI は負の二項回帰から推定する．

Source: Table 14.2.1.1.5_A

表 2.7.3－22　負の二項回帰モデルを用いた NMOSD 関連入院回数の解析，RCP（ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Cumulative number of NMO/NMOSD-related in-patient hospitalizations						
n	0	0	0	1	0	1
Mean				1.0		1.0
SD				NA		NA
Median				1.0		1.0
(Min, Max)				(1, 1)		(1, 1)
Rate ratio[a]		0.220		NA		NA
95% CI		(<0.0001, NA)		(NA, NA)		(NA, NA)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

a　NMOSD 関連入院回数の発生率比の減少発生率比の解析は，イベントが発生した被験者だけでなく，全被験者集団を基にしている．治療効果及びその 95%CI は負の二項回帰から推定する．

Source: Table 14.2.1.1.5_J

2.7.3.3.2.2.5　多重性調整

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析について，多重性調整を実施した（表 2.7.3－23）．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からの変化を除き，すべての評価項目において調整後の p 値は 0.05 未満のままであった．

日本人及びアジア人については，被験者数が少ないため多重性調整は実施しなかった．

表 2.7.3－23　主要評価項目及び副次的評価項目の解析における多重性調整，RCP（ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		Total N = 230	
	Nominal p-value	**Adjusted p-value**	**Nominal p-value**	**Adjusted p-value**
Primary endpoint: Time to AC-determined NMOSD Attack	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Secondary endpoints:				
Worsening from baseline in EDSS at last visit [a]	0.0070	0.0210	0.0049	0.0210
Change from baseline in low-contrast visual acuity binocular score at last visit	0.9736	0.9738	0.9026	0.9738
Cumulative number of active MRI lesions	0.0042	0.0168	0.0034	0.0168
Cumulative number of NMOSD-related in-patient hospitalizations	0.0115	0.0230	0.0100	0.0230

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MRI = magnetic resonance imaging; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero+ = seropositive.
注：多重性調整の方法は，Bonferroni-based chain procedure (Bretz et al, 2009; Millen and Dmitrienko, 2011)に基づいている．すべての解析で調整された p 値が 0.05 未満であれば，全体の第一種過誤率は強力にコントロールされる．
a　欠損データがある被験者は「悪化」とし，分母は各群の被験者の総数を表す．
Source: Table 29, 1155 CSR.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較（全体集団）

主要評価項目である AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，多重性調整されていない（nominal）p 値を用い，図 2.7.3－6 に示すように，ITT 集団内のあらかじめ規定したサブグループにおいて評価した．サブグループには，性別，ベースラインの EDSS，過去の NMOSD 再発回数，罹病期間カテゴリー，AQP4-IgG 血清反応性，及び地域［日本/日本以外］などを含めた．図には示していないが，更に人種，治験参加地域，及び NMOSD 発作予防のための過去の治療歴ごとの解析も実施した．これらは，1155 CSR の表 14.2.1.4.1 に要約した．

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

更に，全抗薬物抗体（ADA）陽性被験者（Inebilizumab 対プラセボ）及び全 ADA 陰性被験者（Inebilizumab 対プラセボ）の評価から得られた HR（0.274 及び 0.272）に差は認められなかった（1155 CSR の第 11.6 項参照）．

主要な副次的評価項目のサブグループ解析については，1155 CSR 第 14.2 項の図 14.2.5.2.2（EDSS の悪化），図 14.2.5.2.3（低コントラスト視力），図 14.2.5.2.4（活動性 MRI 病変の累積数），図 14.2.5.2.5（NMOSD 関連入院回数）に示す．各サブグループで認められた治療効果はお

おむね一貫している．

低コントラスト視力の評価項目（1155 CSR，第 14.2 項，図 14.2.5.2.3）については，NMOSD 再発が 2 回以上のサブグループと比較して NMOSD 再発が 2 回未満のサブグループで（nominal p = 0.0129; 交互作用 p 値:0.0019），日本以外サブグループと比較して日本サブグループで（nominal p = 0.0026; 交互作用 p 値:0.0317），及び NMOSD 治療歴のない被験者で（nominal p = 0.0251; 交互作用 p 値:0.0090），本剤群の方が名目上良好であった．注目すべきは，これが，全体の血清 AQP4-IgG 陽性集団若しくは ITT 集団において統計学的に有意なベネフィットを示さなかった唯一の主要な副次的評価項目であったという点である．これらの結果については，一部のサブグループの被験者数が少ないことを考慮して，慎重に解釈する必要がある．

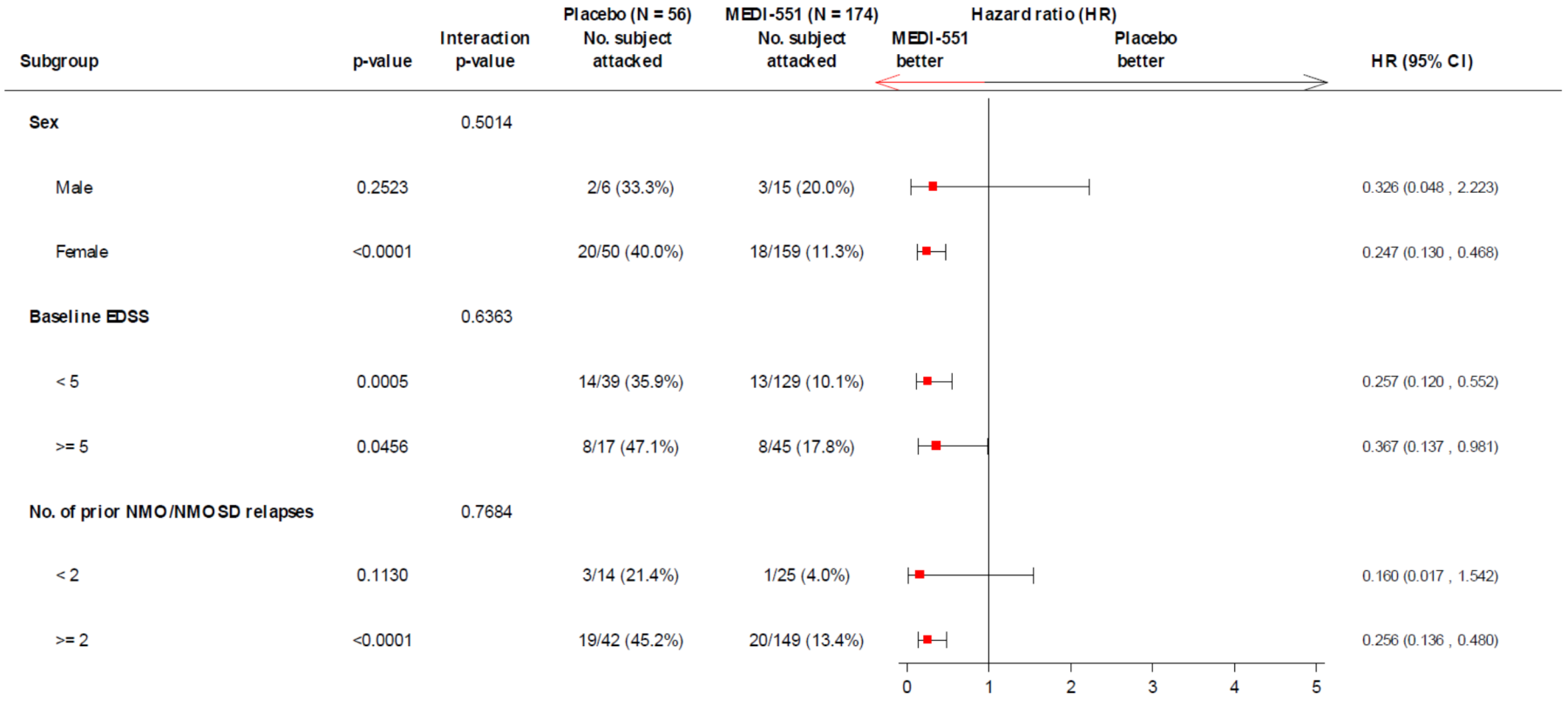


図 2.7.3−6　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

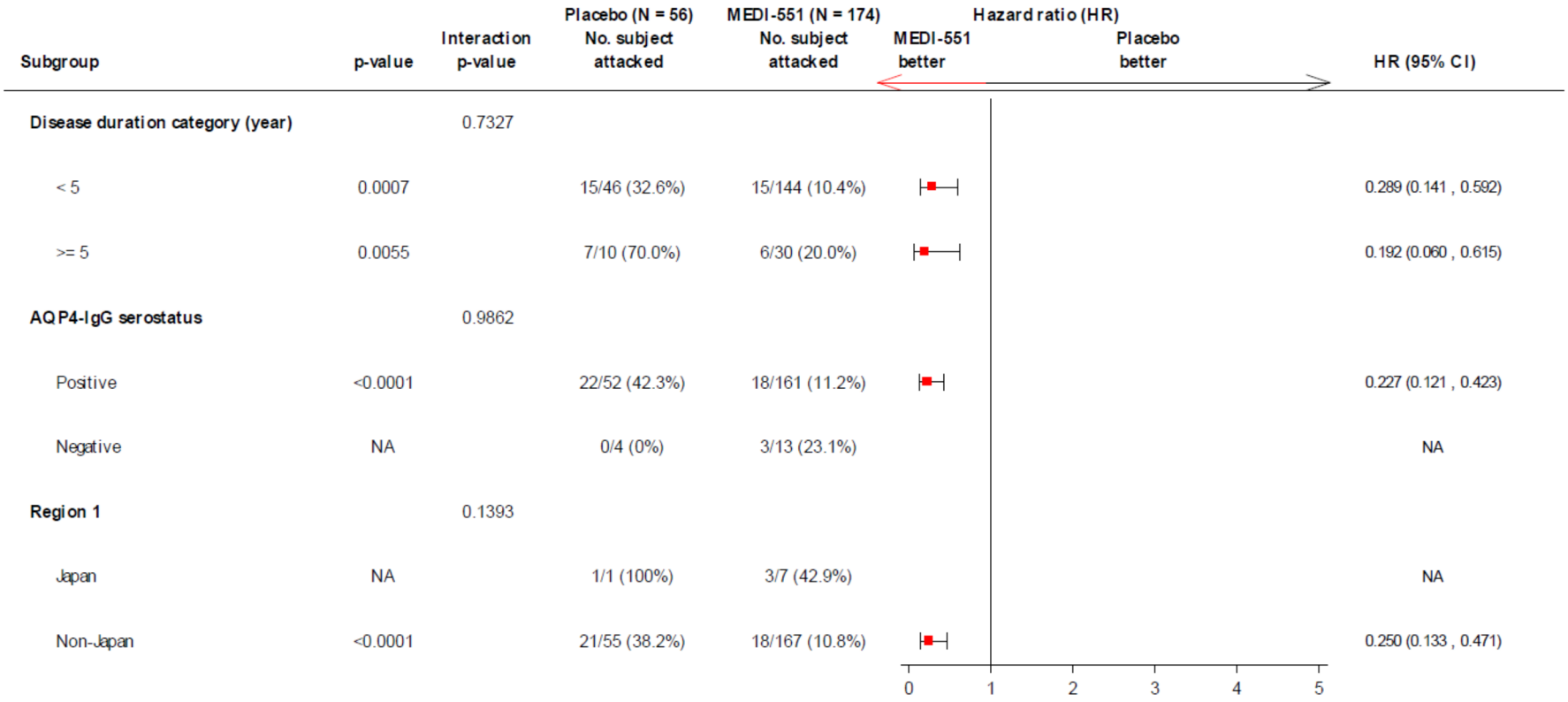


図 2.7.3−6　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（続き）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; NMO/NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

Source: Figure 8, 1155 CSR.

2.7.3.3.3.1　サブグループ解析（アジア人）

主要評価項目である AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，図 2.7.3－7 に示すように，全体集団と同様のサブグループにおいて評価した．

一部，交互作用検定の p 値が not applicable となった項目があったものの，各サブグループで認められた治療効果はおおむね一貫していた．

なお，AC で判定された発作が発現したアジア人のうち，ADA 陽性被験者はプラセボ群の 1 名のみであった．

主要な副次的評価項目のサブグループ解析については，Module 5.3.5.4-5，図 14.2.5.2.2_A（EDSS の悪化），図 14.2.5.2.3_A（低コントラスト視力），図 14.2.5.2.4_A（活動性 MRI 病変の累積数），図 14.2.5.2.5_A（NMOSD 関連入院回数）に示す．主要評価項目と同様，交互作用 p 値が not applicable となった項目があったものの，各サブグループで認められた治療効果はおおむね一貫していた．

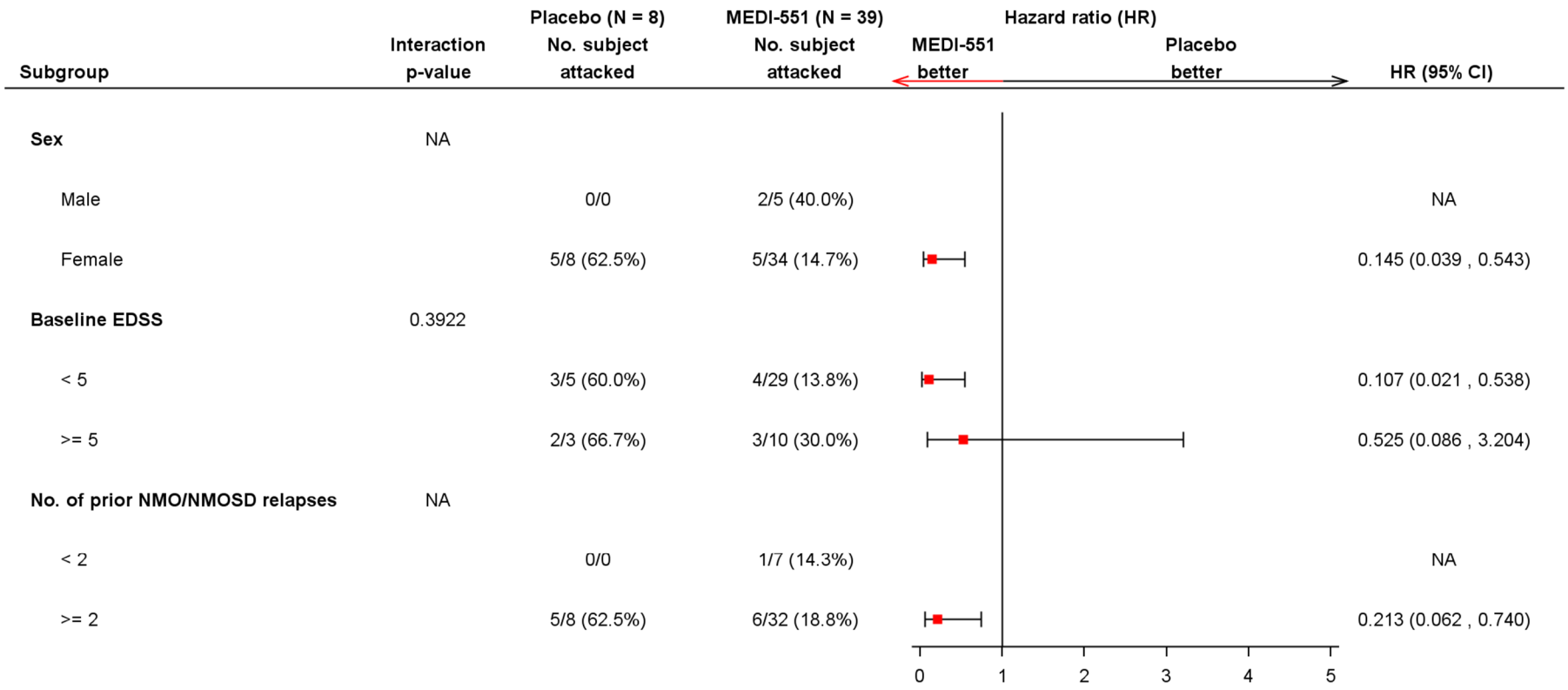


図 2.7.3－7　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

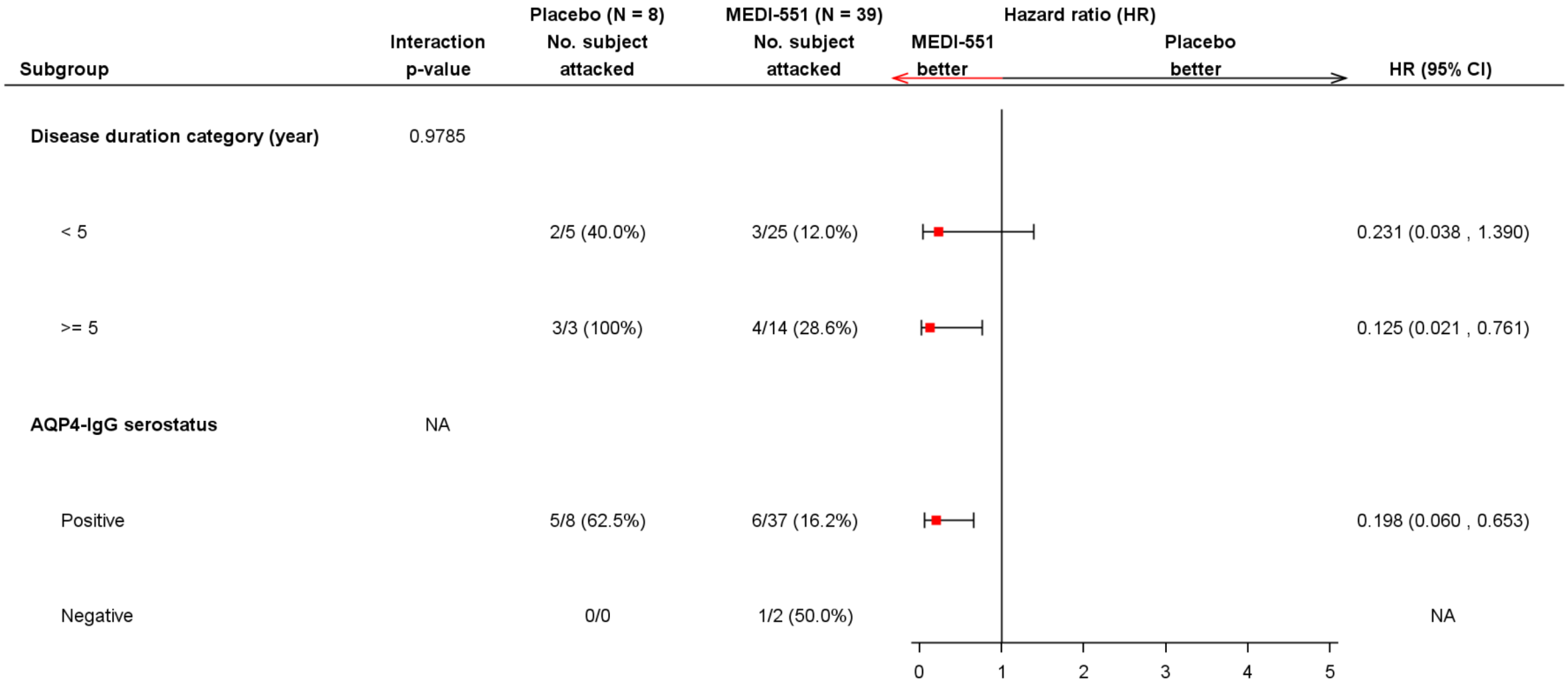


図 2.7.3－7　AC で判定された発作までの期間のサブグループ解析のためのフォレスト・プロット（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

（続き）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable; NMO/NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

Source: Figure 14.2.5.2.1_A 改変

2.7.3.3.3.2　サブグループ解析（日本人）

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

本項では，日本人の本剤群における AC で判定された発作の発現率は 42.9%（3/7 名）であり，全体集団の本剤群 12.1%（21/174 名）と比較して高かった要因を，罹病期間の観点で検討した．

罹病期間 5 年以上又は 5 年未満の集団における AC で判定された発作発現率を表 2.7.3－24 に要約した．

全体集団のプラセボ群において，罹病期間 5 年以上の集団は罹病期間 5 年未満の集団に比べて発作発現率が高かった（5 年以上 70.0%，5 年未満 32.6%）．アジア人のプラセボ群においても同様の傾向であった（5 年以上 100.0%，40.0%）．第 2.7.3.3.1.2 項に示した通り，日本人は罹病期間 5 年以上の割合が全体集団及びアジア人に比べて高かった（全体集団 17.4%，アジア人 36.2%，日本人 87.5%）．罹病期間 5 年以上に着目すると，全体集団，アジア人及び日本人の本剤群における発作発現率はそれぞれ 20.0%，28.6%及び 50.0%であった．日本人は少数のため厳密な比較は困難であるものの，日本人の本剤群における発作発現率は全体集団及びアジア人のプラセボ群の発作発現率に比べ低く，日本人においても Inebilizumab 投与により発作再発率が低下したと考えられる．

また，図 2.7.3－6 に示したとおり，AC で判定された NMOSD 発作までの期間について，日本人と日本人以外のサブグループ（Region 1）では治療効果の差は認められなかったことからも，全体集団と同様に日本人においても本剤による NMOSD 再発リスクの軽減効果が期待できると考えられる．

表 2.7.3－24　AC で判定された発作発現率（罹病期間 5 年以上，5 年未満別）
（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

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

MEDI-551 = Inebilizumab; N = number of subjects.
Source: Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.4.1_A, and Table 14.2.1.4.1_J

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

NMOSD 患者を対象とした試験では，末梢血中の B 細胞減少を 28 週間にわたり確実に維持するために，Inebilizumab 300 mg の 2 週間間隔の IV 投与を選択した．

2 週間後に投与する 2 回目の Inebilizumab 投与は，新たにリンパ系組織から再循環した B 細胞を減少させるために，この時期を選択した．この選択は，試験 CP200 の PK 及び B 細胞 PD データの解析に基づいている（1155 CSR の付録 16.1.1「治験実施計画書」参照）．

2.7.3.4.2　試験 1155 における Inebilizumab 300 mg IV の有効性

Inebilizumab 300 mg を Day 1 及び Day 15 に IV 投与することで，AC で判定された NMOSD 発作のリスクが統計学的に有意に低下し（主要評価項目，第 2.7.3.3.2.1 項），あらかじめ規定した感度解析及びサブグループ解析全体で一貫した結果が得られた（それぞれ第 2.7.3.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.3.3 項）．4 つの主要な副次的評価項目のうち EDSS のベースラインからの悪化，活動性 MRI 病変の累積総数，及び入院の累積回数は，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（第 2.7.3.3.2.2 項）．

2.7.3.4.3　曝露-反応解析

試験 1155 における PK 曝露量と有効性の主要評価項目（NMOSD 発作）又は主要な副次的評価項目との関係について評価した．RCP 中に AC で判定された NMOSD 発作のプラセボに対する HR と，初回 Inebilizumab 投与の血中濃度-時間曲線下面積との間に明らかな関係は認められなかった．更に，Inebilizumab のクリアランスが緩慢，中間又は急速の被験者は，ほぼ同一の有効性転帰を示し，Inebilizumab の 300 mg 固定用量が有効性の頭打ちになる域に達していることが確認された．

有効性の頭打ちになる域である用量 300 mg では，体重の異なる四分位間で有効性に明らかな傾向は認められなかった．有効性の主要評価項目の解析に基づくと，体重による Inebilizumab 固定用量 300 mg の調整は不要である．

また，NMOSD 被験者において，ADA の存在は，Inebilizumab の PK 又は B 細胞減少に有意な影響を及ぼさなかった．ADA による Inebilizumab の有効性に対する明らかな影響は認められなかった．

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

詳細については，Module 5.3.4.2「1155 Exposure-Response Report」を参照のこと．

2.7.3.4.4　NMOSD に対する Inebilizumab 300 mg 投与の推奨

RCP における主要評価項目及び主要な副次的評価項目の曝露-反応解析と，OLP における末梢血中の CD20 陽性 B 細胞減少の持続により，NMOSD 治療のための Inebilizumab の適切な用法・用量は，Day 1，Day 15，及びその後 6 ヶ月ごとに 1 回の 300 mg 用量の IV 投与であることが確認された（Module 2.7.2 参照）．有効性が頭打ちになる域に達している用量 300 mg は，試験 1155 における PK 変動の影響を最小限に抑えた．有効性の主要評価項目において，体重及び ADA の有無による明らかな影響は認められなかった．

ポピュレーション PK 解析及び有効性解析に基づくと，いずれのサブグループにおいても用量調節は不要である．

データ全体に基づき，推奨される用法・用量は，成人の NMOSD 患者において，Day 1，Day 15，及びその後 6 ヶ月ごとに 1 回の 300 mg 用量の IV 投与である．Inebilizumab のベネフィットとリスクの評価に基づく用法・用量に関する包括的な議論については，Module 2.5 の第 2.5.6.1 項を参照のこと．

2.7.3.4.5　特別な集団における推奨用量

妊娠中の Inebilizumab 投与に関するデータは限られている．試験 1155 の Inebilizumab 曝露 NMOSD 被験者において，妊娠が 1 名認められた．妊娠中，出産時の合併症はなく，乳児に先天異常はなかった．妊娠する可能性のある女性は，Inebilizumab 投与中及び最後の Inebilizumab 投与後 6 ヶ月間は避妊しなければならない．

18 歳未満の小児患者における Inebilizumab の安全性及び有効性は確立されていない．

ポピュレーション PK モデリングに基づくと，正常及び軽度/中等度の腎機能障害又は肝機能障害を有する NMOSD 被験者において，Inebilizumab のクリアランスは同等であった（Module 5.3.3.5「Inebilizumab Population PK Report」の図 13 に示す）．年齢，性別，人種はいずれも Inebilizumab のクリアランスに影響を及ぼさなかった．したがって，これらのサブグループにおける用量調節は必要ないと考えられる．特別な集団に関する詳細については，Module 2.7.4 の第 2.7.4.4 項を参照のこと．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

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）

試験 1155 の OLP は継続中である．長期投与期間における有効性の評価は，2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点で得られているデータに基づいて行った．213 名の被験者が OLP 及び全体に組み入れられ，225 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 357.75 年であった（1155 CSR の第 12.1 項）．

長期比較のための対照薬は存在しないが，Inebilizumab の長期有効性を明らかにするために，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率を副次的評価項目として選択した．

RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.126 であった（表 2.7.3－25）．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.13 であった．

表 2.7.3－25　AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率
（Inebilizumab 投与集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 208	AQP4-IgG sero- N = 17	Total N = 225
Number of AC-determined attack	42	3	45
Total person-year [a]	323.595	34.152	357.747
Annualized attack rate [b]	0.13	0.088	0.126

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.
a　総人年は，各被験者の人年の合計として算出する．各被験者の人年は，（SFP 前最終日-Inebilizumab 初回投与日+1）/365.25 と定義する．
b　年間発生率は，AC で判定された発作の総数を総人年で除したものと定義する．
Source: Table 30, 1155 CSR.

2.7.3.5.1.1　サブグループ解析（アジア人）

アジア人 47 名中 44 名が OLP 及び全体に組み入れられ，46 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 75.94 年であった．

RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.158 であった（表 2.7.3－26）．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.158 であった．

2.7.3.5.1.2　サブグループ解析（日本人）

日本人 8 名中 7 名の被験者が OLP 及び全体に組み入れられ，8 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受け，データカットオフ時点での Inebilizumab の総曝露人年は 13.05 年であった．

RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.383 であった（表 2.7.3－27）．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.388 であった．

表 2.7.3－26　AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率（Inebilizumab 投与集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 44	AQP4-IgG sero- N = 2	Total N = 46
Number of AC-determined attack	11	1	12
Total person-year[a]	69.769	6.168	75.937
Annualized attack rate[b]	0.158	0.162	0.158

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.

a　総人年は，各被験者の人年の合計として算出する．各被験者の人年は，（SFP 前最終日-Inebilizumab 初回投与日+1）/365.25 と定義する．

b　年間発生率は，AC で判定された発作の総数を総人年で除したものと定義する．

Source: Table 14.2.1.5.5_A

表 2.7.3－27　AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率（Inebilizumab 投与集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
Number of AC-determined attack	4	1	5
Total person-year[a]	10.308	2.746	13.054
Annualized attack rate[b]	0.388	0.364	0.383

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.

a　総人年は，各被験者の人年の合計として算出する．各被験者の人年は，（SFP 前最終日-Inebilizumab 初回投与日+1）/365.25 と定義する．

b　年間発生率は，AC で判定された発作の総数を総人年で除したものと定義する．

Source: Table 14.2.1.5.5_J

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）

Inebilizumab の長期有効性を明らかにするために，血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団の両方について，RCP と OLP における AC で判定された初回の発作までの期間を事後解析した．また，OLP における AC で判定された初回の発作までの期間の事後解析は，全被験者についても実施した．両解析とも，最初の無作為化に従って被験者を分類した．OLP の開始時に，RCP でプラセボ群に割付けられた被験者は Inebilizumab 投与に移行し，本剤群に割付けられた被験者は OLP でも Inebilizumab 投与を継続した（盲検性を維持するため，これらの被験者は OLP の Day 15 にプラセボの IV 投与を受けた）（詳細については第 2.7.3.1.4.1 項を参照）．

図 2.7.3－8 及び図 2.7.3－9 に示すように，治療期間を通して AC で判定された初回の発作までの期間で評価したところ，RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与された被験者は，持続的な治療効果を示し，OLP の Day 337 における生存率推定値は，RCP の Day 197 と同様の数値であった．Day 197 における生存率推定値は，血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団でそれぞれ 88.0%及び 87.0%であった．また，OLP の Day 337 における生存率推定値は，それぞれ 86.3%及び 85.5%であった．最初にプラセボを投与され，その後 Inebilizumab 投与に移行した被験者では，RCP 中の NMOSD 発作のリスクは本剤群で認められたリスクよりも有意に高かったが（第 2.7.3.3.2.1 項で考察），その後，Inebilizumab への切り替え後にリスクは最小限に抑えられたと考えられる．また，血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，同様の結果が認められた．