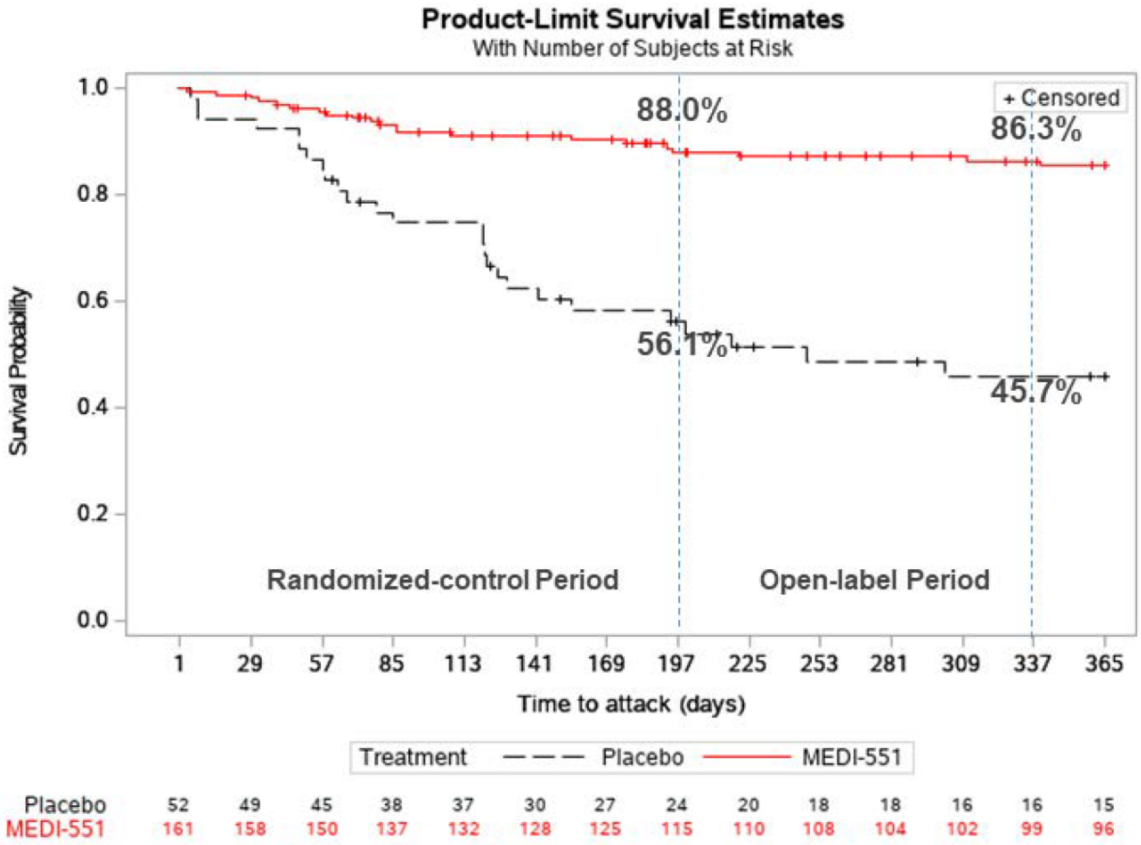


図 2.7.3－8　AC で判定された初回の発作までの期間
（RCP + OLP，血清 AQP4-IgG 陽性集団）（試験 1155）

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Data on file.

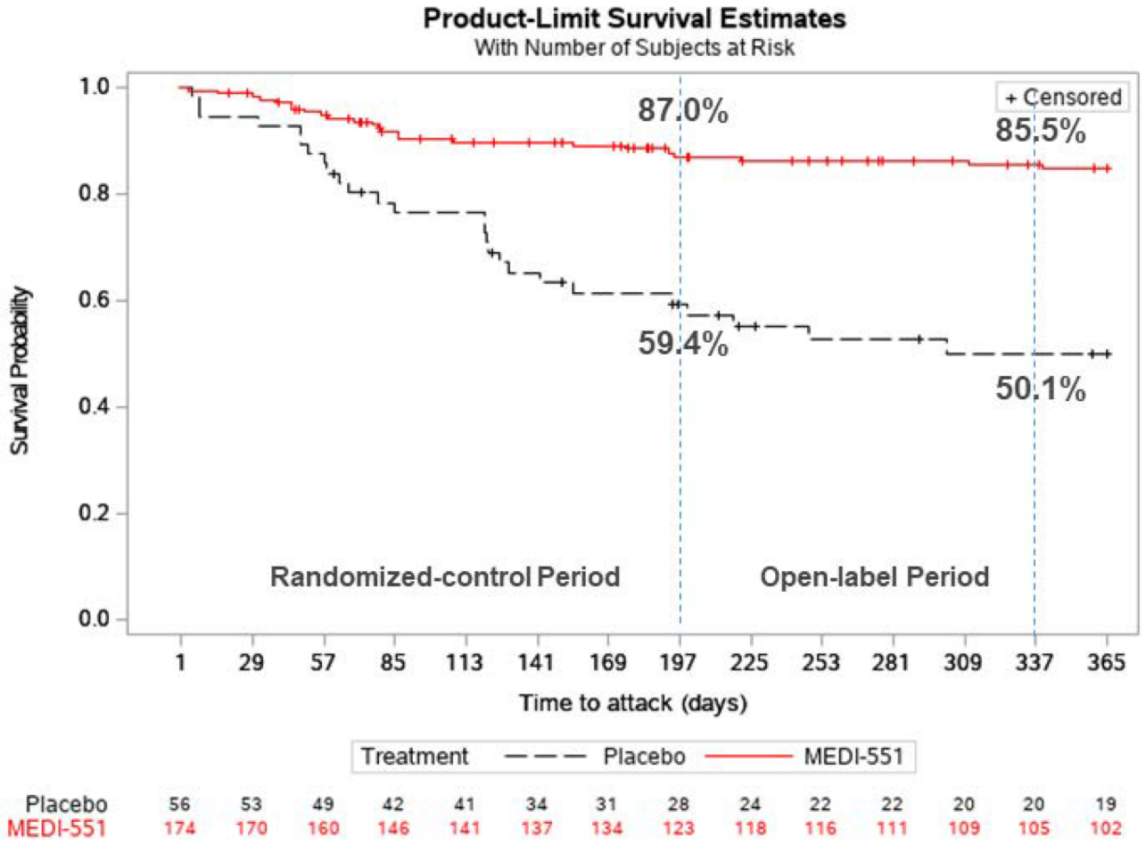


図 2.7.3－9　AC で判定された初回の発作までの期間（RCP + OLP，ITT 集団）

AC = Adjudication Committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab. Source: Data on file.

OLP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析では，RCP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析と比較して，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者の方が良好な生存率を示した．一方，RCP 中にプラセボを投与された被験者は，OLP において，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者と同様の生存曲線を示した（図 2.7.3－10）．

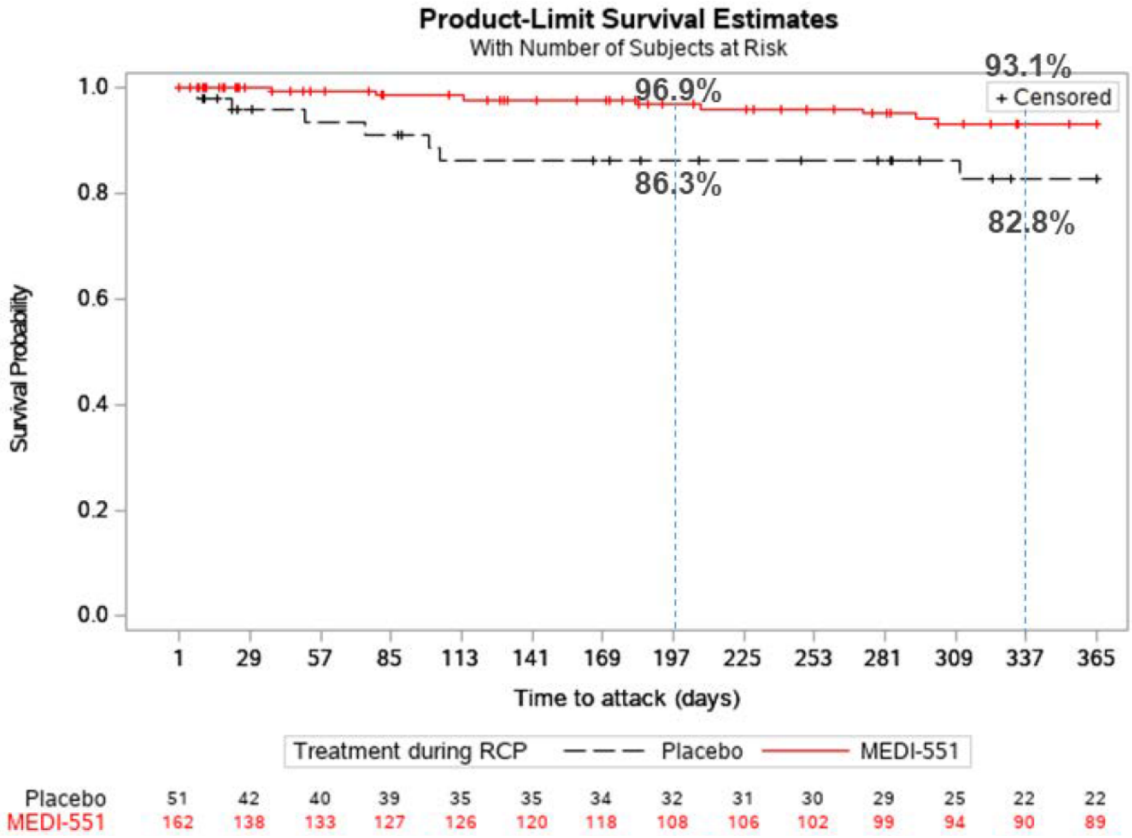


図 2.7.3－10　AC で判定された初回の発作までの期間（OLP，OLP 集団）（試験 1155）

MEDI-551 = inebilizumab; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period.
注：X 軸は OLP の Day 1 から開始.
Source: Data on file.

これらの解析は，Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットを示唆し，RCP における AC で判定された発作の解析によって示された治療効果を確認するものである.

2.7.3.5.2.1　サブグループ解析（アジア人）

図 2.7.3－11 及び図 2.7.3－12 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 82.5%及び 80.8%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 82.5%及び 80.8%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.

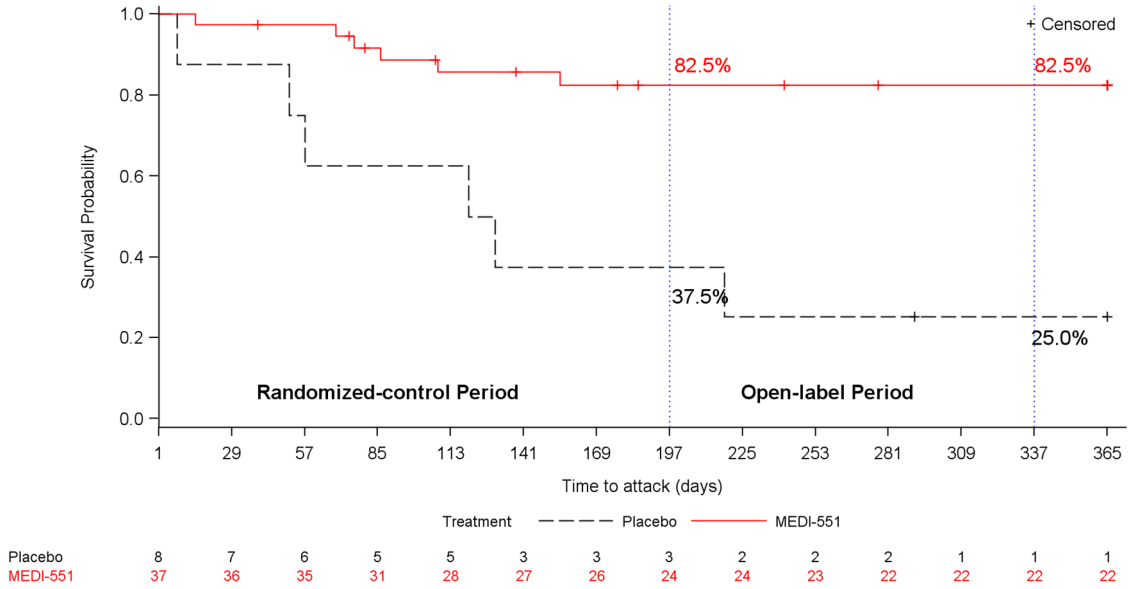


図 2.7.3－11　AC で判定された初回の発作までの期間

（RCP + OLP，血清 AQP4-IgG 陽性集団）（試験 1155）（アジア人）

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 5_A

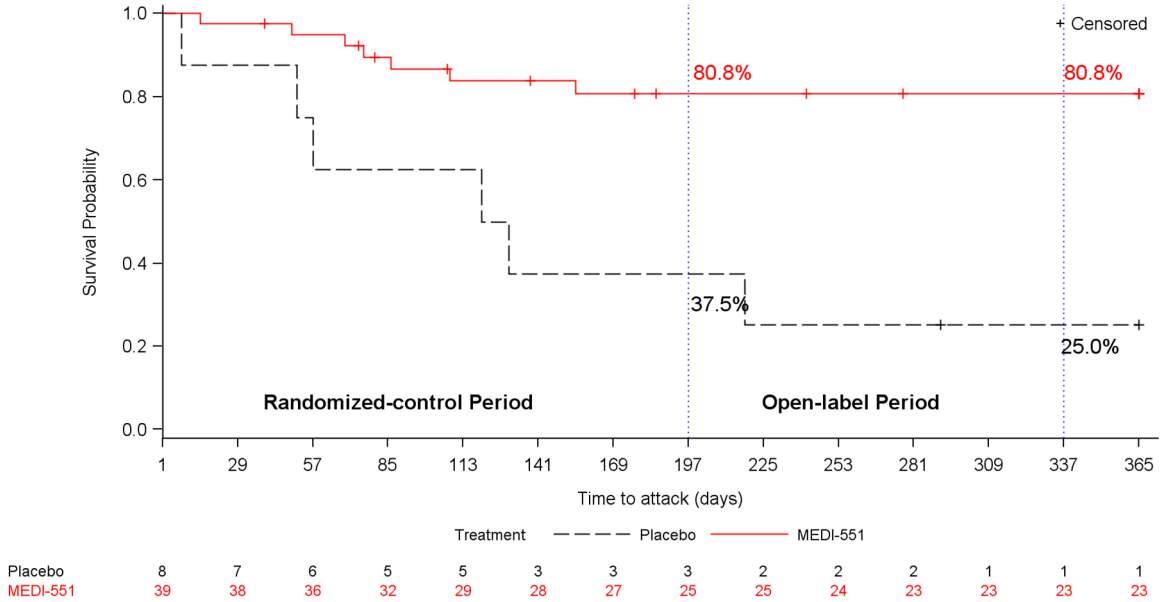


図 2.7.3－12　AC で判定された初回の発作までの期間

（RCP + OLP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

AC = Adjudication Committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 6_A

OLP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析では，RCP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析と比較して，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者の方が良好な生存率を示した．一方，RCP 中にプラセボを投与された被験者は，OLP において，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者と同様の生存曲線を示した（図 2.7.3－13）．

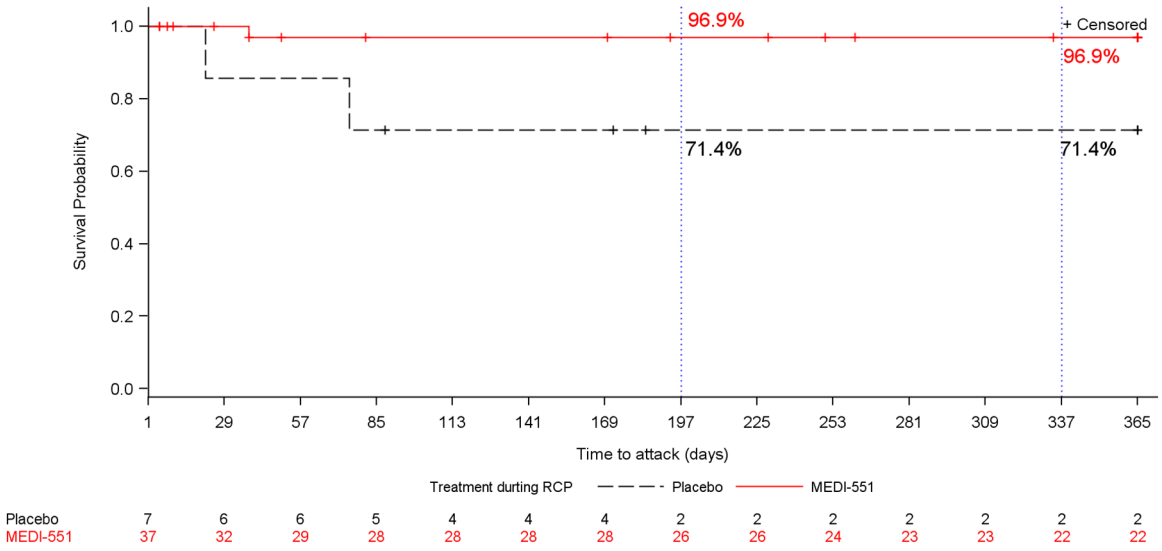


図 2.7.3－13　AC で判定された初回の発作までの期間

（OLP，OLP 集団）（試験 1155）（アジア人）

MEDI-551 = inebilizumab; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period.
注：X 軸は OLP の Day 1 から開始.
Source: Figure 7_A

2.7.3.5.2.2　サブグループ解析（日本人）

日本人 8 名について，治療期間を通して AC で判定された初回の発作までの期間で評価した．RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与された 6 名（3 名は RCP で発作を発現，残り 3 名は発作を発現せず，Day 197 の評価完了後に OLP へ移行）は全被験者，OLP で発作を認めず，データカットオフ時点で最長 130 週間，発作が抑制されている．なお，RCP でプラセボを投与された 1 名は RCP で発作を発現し，OLP に移行した．OLP の Day 1，Day 15 に Inebilizumab を投与した後，2 回連続して発作を発現したが，その後，半年ごとの Inebilizumab 投与により，データカットオフ時点の OLP の Week 156 まで発作を発現していない．

以上，効果の持続に関して，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率及び，RCP 及び OLP における初回の NMOSD 発作までの期間及び OLP 中の探索的解析の結果，全体集団とアジア人は同程度の Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された．日本人は，NMOSD

の年間発生率は全体集団及びアジア人と比較して高かったが, 本剤投与前の年間再発率が全体集団及びアジア人と比較して高値（全体集団 0.86，アジア人 1.04，日本人 1.23）であったところ，本剤投与により，0.383 に低下させた．また，日本人で最長 130 週間，発作が発現していない被験者もおり，日本人でも全体集団及びアジア人と同様に，Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された．

2.7.3.5.3　日本人の有効性に関する結論

主要評価項目（第 2.7.3.3.2.1 項）の結果から，全体集団とアジア人では，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを同程度軽減した. 日本人は少数であるものの, ITT 集団の本剤群では，7 名中 4 名（57.1%）に AC で判定された NMOSD 発作は発現しなかった．また，主要有効性評価項目のサブグループ解析（第 2.7.3.3.3 項）の結果，日本／日本以外の地域や人種に関するサブグループにおいて，治療効果の差は認められず，AC で判定された NMOSD 発作の減少に対する Inebilizumab の一貫したベネフィットが示された．

主要な副次的評価項目に関しても, 主要評価項目と同様に日本人の被験者数は限られているものの，NMOSD 患者における障害レベルの適切な尺度である EDSS に関して，日本人の ITT 集団の本剤群では，全体集団及びアジア人と同程度の悪化抑制が認められた．また，RCP と OLP を通して Inebilizumab を投与した結果（第 2.7.3.5.2 項），全体集団，アジア人と同様，日本人でも，Inebilizumab 投与前と比較し，年間発作率が明らかに低下し，Inebilizumab 投与の長期的な再発予防効果が示唆された．

以上，全体集団とアジア人の有効性について，おおむね同様の結果が得られた．日本人は少数であるものの，Iebilizumab 投与により，全体集団及びアジア人とおおむね同様に，発作リスクの低減，身体障害度の悪化抑制，長期的ベネフィットが示唆された．

2.7.3.5.4　長期データ

試験 1155 の OLP は継続中であり，副次的評価項目である年間発作率，RCP 及び OLP における初回の NMOSD 発作までの期間及び OLP 中の探索的解析に関して 2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における有効性データを追加で示す．

全体集団では，216 名の被験者が OLP 及び全体に組み入れられ，Inebilizumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 225 名であった. アジア人は 47 名中 45 名が OLP 及び全体に組み入れられ，Inebilizumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 46 名であった．日本人は 8 名中 8 名が OLP 及び全体に組み入れられ，全例が Inebilizumab 投与を 1 回以上受けた．

Inebilizumab の総曝露人年は全体集団では 476.27 年，アジア人では 101.03 年，日本人では 17.33 年であった．

2.7.3.5.4.1　年間発作率

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，全体集団では 0.113，アジア人集団では 0.139，日本人集団では 0.346 であった．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率はそれぞれ 0.118，0.139，0.358 であった（表 2.7.3－28，表 2.7.3－29，表 2.7.3－30）．

表 2.7.3－28　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	51	3	54
Total person-year[a]	432.958	43.31	476.268
Annualized attack rate[b]	0.118	0.069	0.113

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, M5.3.5.4-7.

表 2.7.3－29　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	13	1	14
Total person-year[a]	93.643	7.389	101.032
Annualized attack rate[b]	0.139	0.135	0.139

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, M5.3.5.4-9.

表 2.7.3－30　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	5	1	6
Total person-year[a]	13.971	3.357	17.328
Annualized attack rate[b]	0.358	0.298	0.346

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, M5.3.5.4-9.

2.7.3.5.4.2　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

全体集団及びアジア人集団において，治療期間を通して AC で判定された初回の発作までの期間で評価したところ，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 365 における生存率推定値は，RCP の Day 197 と同程度であった．全体集団では，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 88.7%及び 87.7%であった．また，OLP の Day 365 における生存率推定値は，それぞれ 85.1%及び 84.4%であった（図 2.7.3－14，図 2.7.3－15）．アジア人集団では，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 83.8%及び 82.1%であった．また，OLP の Day 365 における生存率推定値は，それぞれ 83.8%及び 82.1%であった（図 2.7.3－17，図 2.7.3－18）．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．

OLP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析では，全体集団及びアジア人集団のいずれでも，RCP における AC で判定された初回の発作までの期間の解析と比較して，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者の方が良好な生存率を示した．一方，RCP 中にプラセボを投与された被験者は，OLP において，RCP 中に Inebilizumab を投与された被験者と同様の生存曲線を示した（図 2.7.3－16，図 2.7.3－19）．

日本人 8 名については，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．2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点で，RCP と OLP を通した評価期間（Mean±SD）は 783.4±423.1 日であり，Inebilizumab の投与回数（Mean ± SD）は 6.0±2.4 回であった．OLP で Inebilizumab を投与した 8 名中 6 名は発作が抑制され，最長 1228 日間の持続的な治療効果を示した．OLP で発作を認めた 2 名の経過を示す．1 名は，RCP でプラセボ投与後の Day 8 に発作を発現し，OLP に移行した．OLP で Inebilizumab を 2 回投与した後，Day 104 と Day 160 に 2 回連続して発作を発現したが，その後の半年ごとの Inebilizumab 投与により，データカットオフ時点の Day 1388 まで 3 年以上発作を発現していない．もう 1 名は，RCP で Inebilizumab を 2 回投与した後，Day 155 に発作を発現し，OLP に移行した．その後，半年ごとの Inebilizumab 投与により，2 年以上発作が抑制されていたが，Day 974 に発作を発現した．本被験者は発作発現後も OLP を継続中である．

以上，2019 年 6 月 6 日カットオフデータにおける効果の持続に関して，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率，RCP 及び OLP における初回の NMOSD 発作までの期間及び OLP 中の探索的解析の結果，日本人でも全体集団及びアジア人と同様に，Inebilizumab 投与の長期的ベネフィットが示唆された．

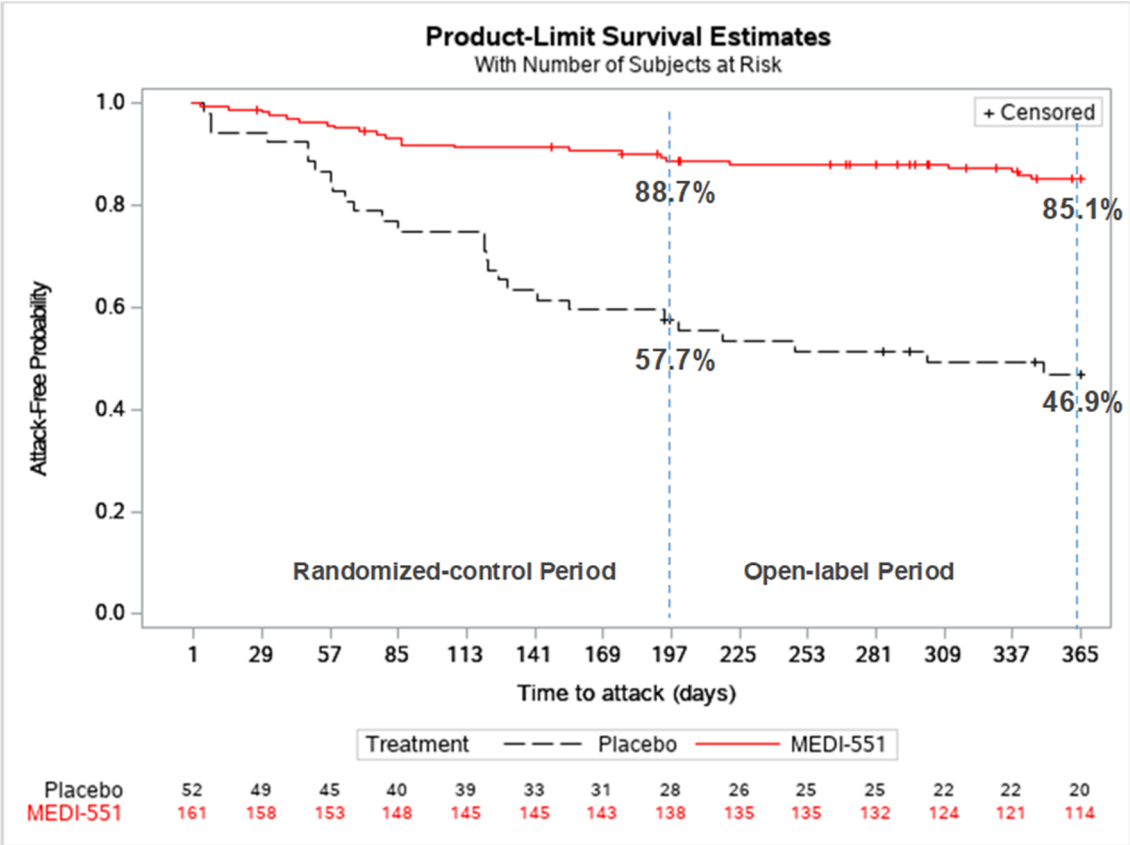


図 2.7.3－14　AC で判定された初回の発作までの期間
（RCP + OLP，血清 AQP4-IgG 陽性集団）（試験 1155）

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 5, M5.3.5.4-7.

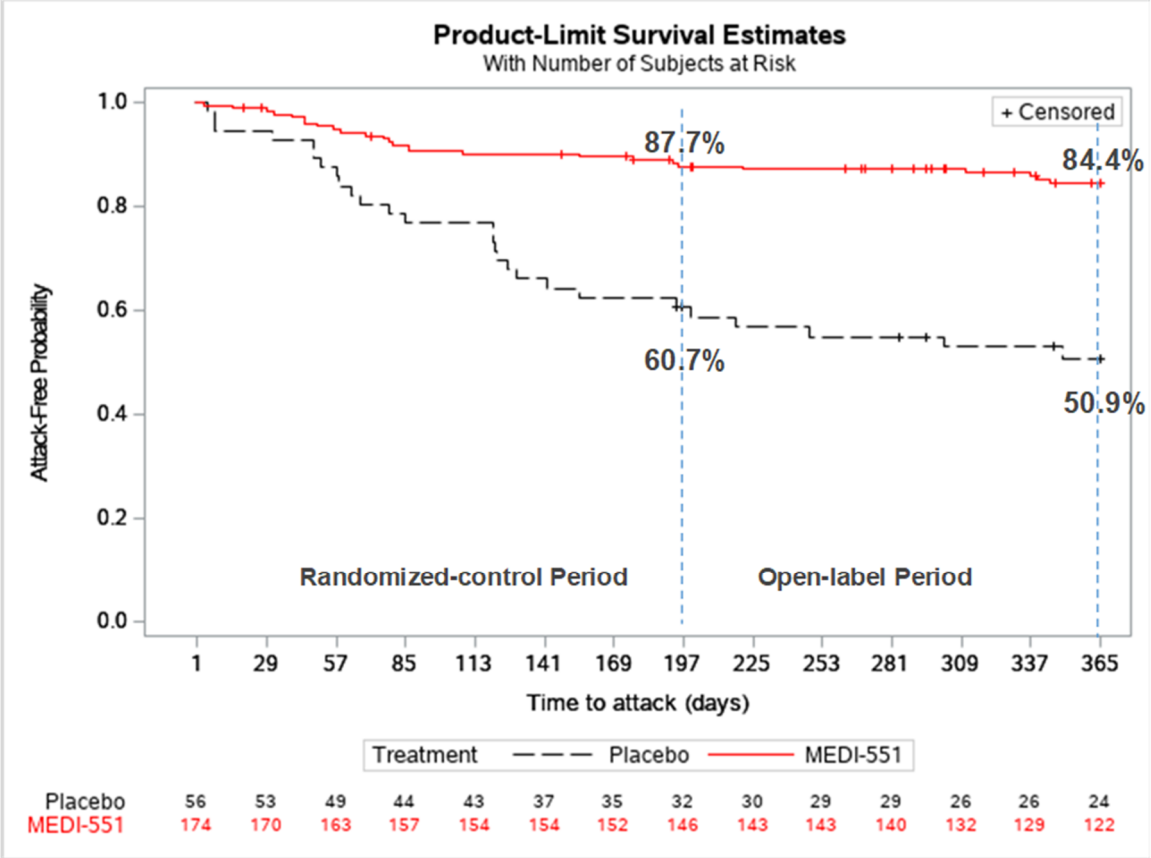


図 2.7.3－15　AC で判定された初回の発作までの期間（RCP + OLP，ITT 集団）（試験 1155）

AC = Adjudication Committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 6, M5.3.5.4-7.

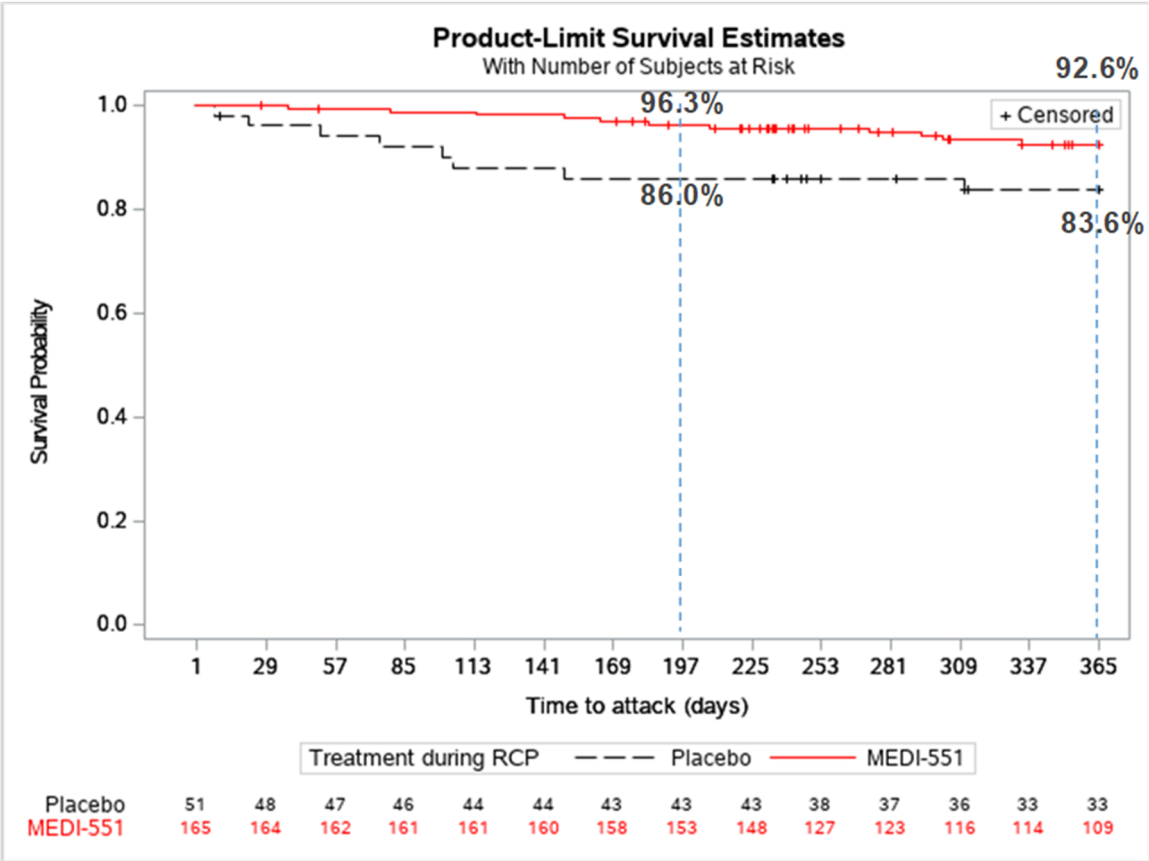


図 2.7.3－16　AC で判定された初回の発作までの期間（OLP，Open-Label 集団）
（試験 1155）

MEDI-551 = inebilizumab; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period.
注：X 軸は OLP の Day 1 から開始.
Source: Figure 7, M5.3.5.4-7.

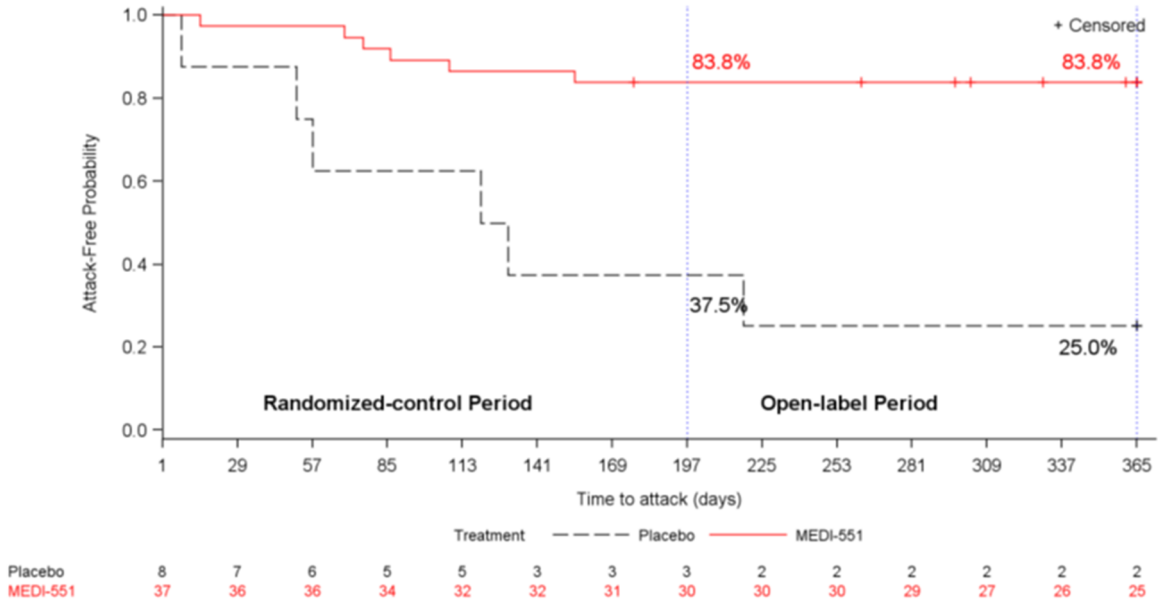


図 2.7.3－17　AC で判定された初回の発作までの期間

（RCP + OLP，血清 AQP4-IgG 陽性集団）（試験 1155）（アジア人）

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 5_A, M5.3.5.4-9.

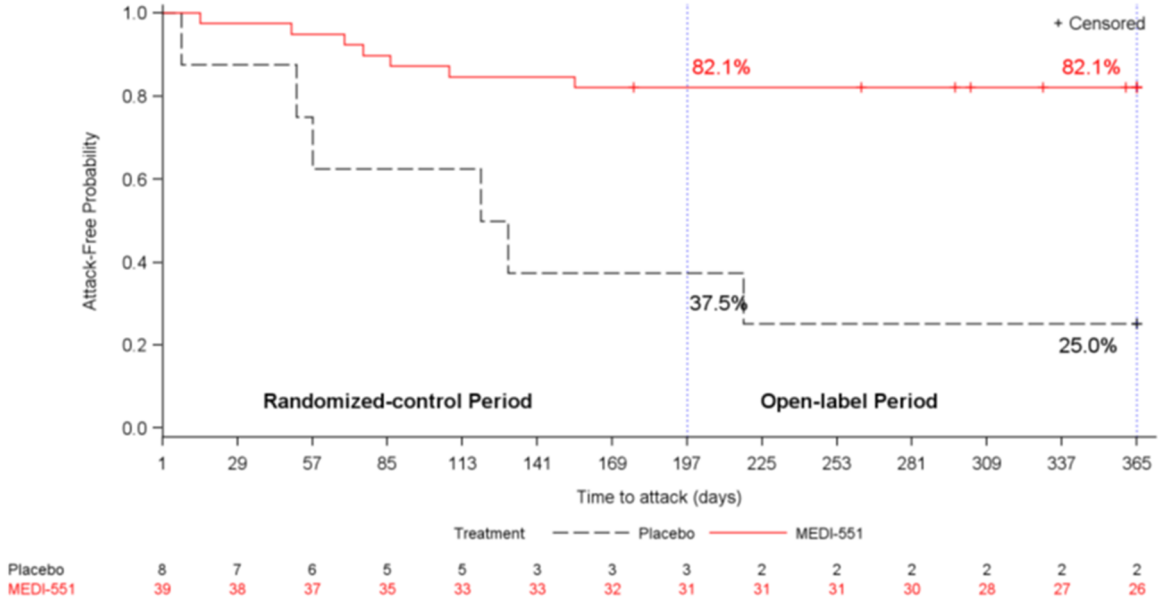


図 2.7.3－18　AC で判定された初回の発作までの期間

（RCP + OLP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

AC = Adjudication Committee; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab.
Source: Figure 6_A, M5.3.5.4-9.

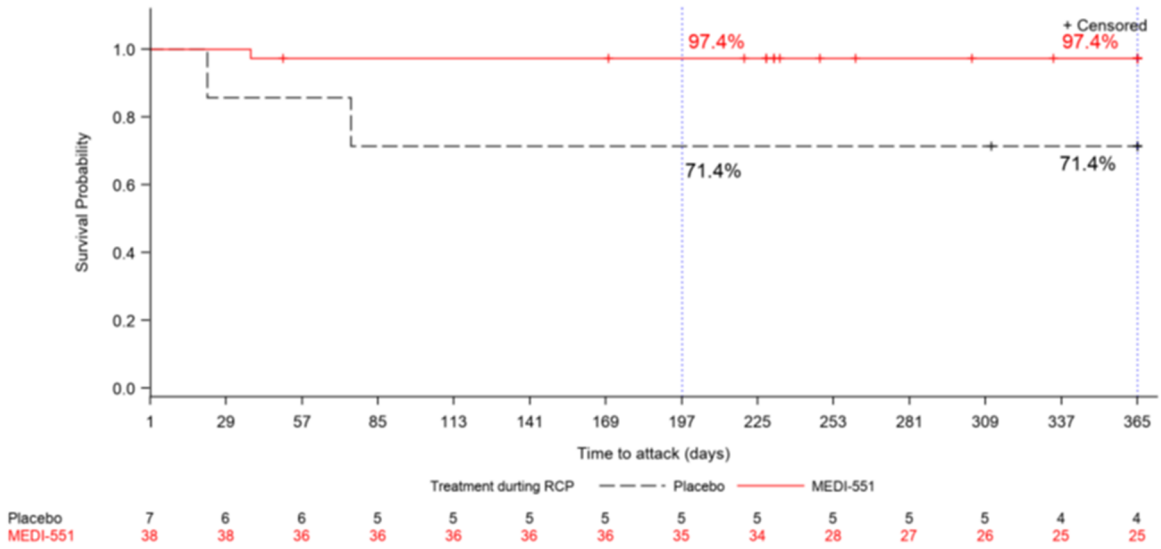


図 2.7.3－19　AC で判定された初回の発作までの期間

（OLP，Open-Label 集団）（試験 1155）（アジア人）

MEDI-551 = inebilizumab; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period.
注：X 軸は OLP の Day 1 から開始.
Source: Figure 7_A, M5.3.5.4-9.

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
2.7.4　臨床的安全性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧....4
2.7.4　臨床的安全性....5
2.7.4.1　医薬品への曝露....9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況....14
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....23
2.7.4.2　有害事象....25
2.7.4.2.1　有害事象の解析....25
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明....71
2.7.4.3　臨床検査値の評価....72
2.7.4.3.1　試験 1155....72
2.7.4.3.2　試験 CP200....73
2.7.4.3.3　試験 1102....74
2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目....74
2.7.4.4.1　試験 1155....74
2.7.4.4.2　試験 CP200....74
2.7.4.4.3　試験 1102....74
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性....74
2.7.4.5.1　内因性要因....74
2.7.4.5.2　外因性要因....75
2.7.4.5.3　薬物相互作用....76
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用....76
2.7.4.5.5　過量投与....77
2.7.4.5.6　薬物乱用....77
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象....77
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....77
2.7.4.6　市販後データ....77
2.7.4.7　長期安全性データ....77
2.7.4.8　アジア人及び日本人における長期安全性データ....78
2.7.4.9　最新の安全性データ....78

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(ies)	抗薬物抗体
AE	Adverse Event	有害事象
AESI	adverse events of special interest	注目すべき有害事象
AQP4-IgG	autoantibodies to aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CNS	central nervous system	中枢神経系
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	electrocardiogram	心電図
EDSS	Expanded Disability Status Scale	（Kurtzke）総合障害度評価尺度
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
ITT	Intent-To-Treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
JCV	John Cunningham virus	John Cunningham ウイルス
LTFU	long-term follow-up	長期追跡
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	open-label period	非盲検期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
RCP	randomized-controlled period	無作為化比較期間
SC	subcutaneous	皮下（投与）
SOC	system organ class	器官別大分類
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

2.7.4　臨床的安全性

視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD．かつては視神経脊髄炎［NMO］又は Devic 症候群と呼ばれていた）を有する患者の治療における Inebilizumab（MEDI-551）の安全性評価は，以下の 3 試験から得られたデータに基づいている．

(1) 1 つの第 II/III 相ピボタル試験

CD-IA-MEDI-551-1155（試験 1155）：NMOSD の成人患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する非盲検期間（OLP）を伴う二重盲検プラセボ対照試験（OLP 継続中，データカットオフ日 2018 年 10 月 26 日）．

(2) 2 つの第 I 相試験（いずれも完了）

1) CP200（試験 CP200）：全身性強皮症（SSc）の成人患者を対象に MEDI-551 を静脈内（IV）投与する第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，用量漸増試験．被験者は，0.1 mg/kg，0.3 mg/kg，1.0 mg/kg，3.0 mg/kg，10.0 mg/kg の Inebilizumab 又はプラセボの単回 IV 投与を受けた．Day 85 まで及び B 細胞回復期間中の安全性を評価した．解析は，投与された集団を対象とした（As-treated 集団）．

2) CD-IA-MEDI-551-1102（試験 1102）：再発型多発性硬化症（MS）の成人患者を対象とする第 I 相，無作為化，盲検，プラセボ対照，用量漸増試験．被験者は，Day 1 及び Day 15 に 30，100，又は 600 mg の固定用量で Inebilizumab 又はプラセボの IV 投与を受けるか，Day 1 に 60 又は 300 mg の Inebilizumab 又はプラセボの単回皮下（SC）投与を受けた．Day 169 まで及び B 細胞回復期間中の安全性を評価した．解析は，投与された集団を対象とした（Safety 集団）．

ピボタル試験である試験 1155 は，血清抗アクアポリン 4 抗体（AQP4-IgG）陽性及び陰性の成人 NMOSD 患者に対して，Inebilizumab 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，国際共同試験（非盲検延長期間を伴う）である．Inebilizumab を，無作為化比較期間（RCP）の Day 1 と Day 15 の 2 回に 300 mg IV 投与した．すべての被験者は，Day 197 まで，又は判定委員会（AC）で判定された発作が発現するまで RCP を継続した．その後，RCP を完了した被験者には 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．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．

独立データモニタリング委員会（IDMC）によるデータレビューの過程で，治験依頼者は，組入れを中止し，RCP の被験者全員に対して非盲検治療群への移行を提示するよう IDMC から勧告を受けた．この勧告は，有効性は既に確立されており，継続によりプラセボ群の被験者を発作発症リスクにさらす正当な理由がないという IDMC の評価に基づくものであった．治験依頼者はこの勧告を了承したが，盲検性を維持したまま，RCP の被験者全員に対し，OLP に移行するか，安全性追跡調査期間に移行するかの選択肢を与えた．この要約では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータベースをロックし，2018 年 10 月 26 日のデータカットオフ時点における，本試験の完了した RCP 及び OLP（継続中）からの安全性データを示す．

試験 1155 では，4 つの集団，すなわち，As-treated（治験薬投与を受けた）集団，Any Inebilizumab（RCP 又は OLP で Inebilizumab を 1 回以上投与された）集団，Open-label（RCP から得られたベースラインデータがあり，OLP 中に Inebilizumab を 1 回以上投与された）集団，Non-OLP（OLP

に移行しなかった As-treated 被験者）集団における安全性に関する結果を解析した．更に，アジア人（人種が Asian である被験者）及び日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）を対象としたサブグループ解析を実施した．

本項における 3 試験すべてについて，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE），臨床検査値評価（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査（試験 1155 と試験 1102 については神経学的検査），及び心電図（ECG）に基づき，安全性を評価した．試験 1155（及び修正後の試験 1102）においては，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて，自殺リスクを評価した．

(1)　試験 1155 の結果（NMOSD 被験者）

RCP において 230 名の被験者（本剤群 174 名，プラセボ群 56 名）が治験薬の投与を受けた．RCP 及び OLP を通して, 225 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた. Any Inebilizumab 集団に割付けられた被験者のほとんどが，365 日間を超えて治験薬の投与を受けている．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．

RCP において 47 名のアジア人（本剤群 39 名，プラセボ群 8 名）及び 8 名の日本人（本剤群 7 名，プラセボ群 1 名）が治験薬の投与を受けた．RCP 及び OLP を通して，46 名のアジア人及び 8 名の日本人が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた．全体集団と同様に，Any Inebilizumab 集団に割付けられたアジア人及び日本人のほとんどが，365 日間を超えて治験薬の投与を受けている．データカットオフ時点で，Inebilizumab の総曝露人年はアジア人において 75.94 年，日本人において 13.05 年である．

1) 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，TEAE の発現割合は治療群間で均衡していた（本剤群 71.8%，As-treated 集団のプラセボ群 73.2%）．
アジア人において，本剤群の TEAE の発現割合はプラセボ群より高かった（本剤群 87.2%，プラセボ群 62.5%）．日本人の本剤群において，TEAE の発現割合は 7 名中 7 名（100.0%）であった．日本人のプラセボ群 1 名において TEAE は認められなかった．
2) RCP 及び OLP 共に，Inebilizumab の投与を受けた被験者において，基本語（PT）別で最も多い TEAE は，尿路感染，上咽頭炎，注入に伴う反応及び関節痛であった．
RCP 及び OLP 共に，Inebilizumab の投与を受けたアジア人において，PT 別で多い TEAE は，関節痛，上咽頭炎，注入に伴う反応であった．Inebilizumab の投与を受けた日本人において，PT 別で最も多い TEAE は，関節痛であった．
重要な所見は以下のとおりである．
(a) 関節痛の発現割合は，本剤群の方がプラセボ群よりも数値的に高かったが（9.8%対 3.6%），OLP での発現割合は RCP での発現割合よりも低かった（プラセボ/Inebilizumab 群で 5.9%，Inebilizumab/Inebilizumab 群で 4.3%）．
関節痛の発現割合は，RCP の本剤群においてアジア人 20.5%，日本人 57.1%（7 名中 4 名）であり，全体集団に比べアジア人及び日本人の発現割合が数値的に高かった．Any Inebilizumab 集団における関節痛の発現割合は，全体集団 10.2%，アジア人 21.7%，日本人 50.0%（8 名中 4 名）であり，RCP の発現割合と同程度であった．
本剤において関節痛の発現割合を高める可能性のある生物学的機序は存在しない．

(b) 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%対プラセボ群 8.9%）．
アジア人におけるそう痒症の発現割合は，全体集団と同様に本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，本剤群 2.6%［1 名］対プラセボ群 25.0%［2 名］）．日本人において，そう痒症は認められなかった．
そう痒症は，AQP4-IgG 陽性被験者において NMOSD 発作と関連することから，本剤群において疾患の活動性がより低いことを反映していると考えられる．

(c) 四肢痛は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 4.9%）．
アジア人及び日本人において，四肢痛は認められなかった．
四肢痛は，本剤群において NMOSD 活動性がより低いことを反映していると考えられる．

(d) 嘔吐は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 1.8%）．
アジア人及び日本人において，嘔吐は認められなかった．
嘔吐は，嘔吐中枢に影響する NMOSD 発作の一部として生じる可能性があるため，本剤群におけるより低い嘔吐の発現割合は，同群における NMOSD 発作の発現割合がより低い結果であると考えられる．

3) 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．
アジア人及び日本人においても，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．

4) OLP 中に 2 件の死亡があった．1 名の被験者は NMOSD の合併症により死亡した．もう一人の被験者は，治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）である致死性肺炎により死亡した．本件は，OLP で報告された「進行性多巣性白質脳症（PML）の可能性」（報告された用語）/「PML」（PT）であり，本被験者は，確定診断は確立できなかったが，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．
アジア人及び日本人において，死亡例はなかった．

5) RCP において，TESAE は本剤群で 4.6%，プラセボ群で 8.9%と報告された．PT 別で際立って多い事象は存在せず，器官別大分類（SOC）による傾向は認められなかった．OLP において最も多く認められた治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）は，尿路感染であった（4 名）．
RCP において，アジア人 3 名に 1 件以上の TESAE が認められ，このうち本剤群が 2 名（5.1%），プラセボ群が 1 名（12.5%）であった．SOC「肝胆道系障害」に属する TESAE は本剤群 1 名で 2 件（急性胆管炎及び急性胆嚢炎）発現した．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は本剤群 1 名で 1 件（異型肺炎），プラセボ群 1 名で 2 件（ウイルス性髄膜炎及び敗血症性ショック）発現した．RCP において，日本人に TESAE は認められなかった．OLP において，アジア人 3 名に各 1 件の TESAE が認められ，うち 2 名が日本人であった．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は 2 名で帯状疱疹（日本人）及び尿路感染（アジア人，台湾）が発現した．SOC「内分泌障害」に属する TESAE は日本人 1 名でステロイド離脱症候群が発現した．

6) RCP において，注入に伴う反応を発現した被験者の割合は，本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 9.2%及び 10.7%）．Inebilizumab 投与を受けた全被験者において，最も多く認められた注入に伴う反応の症状は，頭痛と悪心であった．注入に伴う反応はすべて，グレード 1 又はグレード 2 であった．
注入に伴う反応の発現割合は，RCP の本剤群においてアジア人 10.3%，日本人 14.3%

（7 名中 1 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．
Inebilizumab 投与を受けたアジア人及び日本人において，多く認められた注入に伴う反応の症状は，頭痛であった．

7) 血球減少症は，RCP と OLP 共に Inebilizumab を投与した被験者において認められた．白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症は，プラセボ群よりも本剤群で多く認められた．
Inebilizumab の投与を受けたアジア人 1 名において，リンパ球減少症が認められた．本症例は日本人であった．
8) RCP において，本剤群のリンパ球数がプラセボ群より少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．平均好中球数は，本剤群全体では減少していなかった．好中球減少症の発現数は少ないものの，プラセボ群よりも本剤群で多かった．
9) 免疫グロブリン（Ig）濃度は，Inebilizumab の投与により低下し，IgM で最も大きく低下した．
アジア人及び日本人においても Inebilizumab の投与により Ig 濃度の低下が認められた．
10) その他のすべての臨床検査において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．
アジア人及び日本人においても同様の傾向であった．
11) Inebilizumab 曝露被験者 1 名において，1 件の妊娠が認められた．妊娠中，出産時の合併症はなく，乳児に先天異常はなかった．
アジア人及び日本人において妊娠は報告されていない．
12) 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．
アジア人及び日本人においても同様の傾向であった．

なお，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における，OLP（継続中）の安全性データを第 2.7.4.7 項に示した．更新された安全性データより，全体集団及び日本人において安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えられた．

(2)　試験 CP200 の結果（SSc 被験者）

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

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

(3)　試験 1102 の結果（MS 被験者）

MS 被験者において，Inebilizumab の 30，100，又は 600 mg の 2 回 IV 投与，又は 60 又は 300 mg の単回 SC 投与は，忍容性が良好であると示唆され，許容可能な安全性プロファイルを示した．注入に伴う反応は，プラセボ群と Inebilizumab IV 投与群の両方の被験者に認められた．Inebilizumab 群全体で最も高頻度に認められた TEAE は，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，注入に伴う反応であった．TEAE の大半は重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった．本試験では，複合薬物中毒の結果としての偶発的過量投与による死亡が 1 件認められたが，治験薬との関連性は認められなかった．長期追跡調査（LTFU）期間の被験者に重大な有害事象は報告されなかった．投与期間中及び LTFU に移行した全被験者において，総 Ig 濃度及びすべての Ig サブタイプ（IgA，IgE，IgG，IgM）濃度の低下が認められた．最も顕著な減少は IgM で認められた．臨床的意義は不明である．

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

(4)　結論

試験 1155 の NMOSD の被験者では，Inebilizumab 300 mg の単回 IV 投与及び反復投与の忍容性は良好であった．認められた TEAE プロファイルは，治験薬の作用機序及び/又は治療効果と一致していた．臨床検査，バイタルサイン，ECG，身体所見，自殺リスク評価において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．RCP 及び OLP の安全性プロファイルについて，アジア人と全体集団の間に大きな差異は認められなかった．日本人については限られた被験者数での結果ではあるものの，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた．

また，SSc 被験者及び MS 被験者において，Inebilizumab の単回及び反復投与の忍容性は良好であると思われた．いずれの試験においても，臨床検査，バイタルサイン，ECG，又は身体所見において，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価全体の計画

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

(1)　1 つのピボタル試験

1)　CD-IA-MEDI-551-1155（試験 1155）

NMOSD の成人患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する OLP を伴う二重盲検プラセボ対照試験（OLP 継続中，データカットオフ日 2018 年 10 月 26 日）．

(2)　2 つの第 I 相治験

1) MI-CP200（試験 CP200）
　SSc の成人患者を対象とする，第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，Inebilizumab 単回静脈内（IV）投与試験（完了）
2) CD-IA-MEDI-551-1102（試験 1102）
　再発型 MS の成人患者を対象とする，第 I 相，無作為化，盲検，プラセボ対照，用量漸増試験（完了）

3 試験の概要を表 2.7.4-1 に示す.

表 2.7.4-1　安全性評価に用いる臨床試験

Protocol Number	Objectives	Design	Subject Population	Route	Number of Subjects Treated	Status
Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD)						
CD-IA-MEDI-551-1155 (1155)	Efficacy Safety Tolerability PK/ADA/PD	Phase 2/3 randomized double-blind, placebo-controlled, followed by OLP	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	IV	230	RCP Complete; final CSR pending. OLP ongoing
Systemic Sclerosis (SSc)						
MI-CP200 (CP200)	Safety Tolerability PK/ADA/PD	Phase 1 randomized double-blind, placebo-controlled, dose escalation	Adult subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy	Single-dose IV	28	Complete; final CSR submitted
Multiple Sclerosis (MS)						
CD-IA-MEDI-551-1102 (1102)	Safety Tolerability PK/ADA/PD	Phase 1 randomized double-blind, placebo-controlled, dose escalation	Adult subjects with relapsing forms of MS with at least one relapse in the prior 3 years	IV SC	28	Complete; final CSR submitted

ADA = anti-drug antibodies; AQP4-IgG = aquaporin 4 immunoglobulin G; CSR = clinical study report, IV = intravenous, MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; OLP = open label period; PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SSc = systemic sclerosis.

3 試験の叙述は，Module 2.7.2 の第 2.7.2.2 項（個々の試験結果の要約）（第 I 相試験）及び Module 2.7.3 の第 2.7.3.2 項（個々の試験結果の要約）（第 II/III 相試験）に，試験 CD-IA-MEDI-551-1155, CP200，及び CD-IA-MEDI-551-1102 の全結果と詳細は治験総括報告書（CSR）に記載している.

3 試験の投与レジメンを表 2.7.4-2 に示す.

表 2.7.4-2　投与スケジュールと安全性評価

Protocol Number	Dosing Schedule	Safety Assessments
Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD)		
CD-IA-MEDI-551-1155	RCP: Fixed IV dose of 300 mg inebilizumab or placebo on Days 1 and 15 of the 28-week RCP OLP: 300 mg IV inebilizumab on Day 1, blinded 300 mg IV inebilizumab (or placebo) on OLP Day 15, then 300 mg IV Q26W thereafter	TEAEs, serum chemistry, hematology, urinalysis, vital signs, physical and neurological examination, ECG, C-SSRS (suicidality)
Systemic Sclerosis (SSc)		
CP200	Single IV dose of inebilizumab: 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg 3.0 mg/kg 10.0 mg/kg Or placebo	TEAEs, serum chemistry, hematology, urinalysis, vital signs, physical examination, ECG
Multiple Sclerosis (MS)		
CD-IA-MEDI-551-1102	Fixed IV dose of 30, 100, or 600 mg inebilizumab or placebo on Days 1 and 15 Or single SC dose of 60 or 300 mg inebilizumab or placebo on Day 1	TEAEs, serum chemistry, hematology, urinalysis, vital signs, physical examination, ECG

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; IV = intravenous, OLP = open-label period; Q26W once every 26 weeks; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; TEAE = treatmentemergent adverse event.

試験 1155 は，継続中の OLP も含む．以下の被験者を OLP 組入れに適格とした．

(1) 197 日間の RCP を完了した者，又は
(2) RCP 中に AC で判定された NMOSD 発作を経験した者，又は
(3) AC で判定された NMOSD 発作が 67 件（計画）発現した時点で RCP に参加中の者，又は
(4) 有効性及び安全性のエビデンスに基づく IDMC による組入れ中止の勧告に従って，治験依頼者が組入れを中止する時点（第 2.7.4.1.1.2 項に記載）で RCP に参加中の者

RCP からの盲検を維持するため，OLP への移行時に全被験者は表 2.7.4-3 に記載するとおり Inebilizumab の投与を受けた．OLP は，最長 3 年間（最後の被験者の組入れ後），又は治験参加国において Inebilizumab が当局の承認を得るまで，又は治験依頼者が 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．

表 2.7.4-3　試験 1155 の RCP での投与群に基づく OLP での投与内容

Treatment Group in RCP	OLP Treatment Regimen
Inebilizumab	300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blinded IV placebo OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter
Placebo	300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blinded 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter

IV = intravenous; OLP = open-label period; Q26W = every 26 weeks; RCP = randomized, controlled period.

2.7.4.1.1.2　独立データモニタリング委員会

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担当した．

2018 年 9 月 7 日に，治験依頼者は被験者組入れを中止し，RCP のすべての被験者を非盲検治療群に移行させるよう IDMC から勧告を受けた．同時点において 231 名の被験者が組入れられ，230 名が投与を受け，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 42 件であった（その後，データカットオフ時点までに AC で判定された NMOSD 発作が 1 件追加され，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 43 件であった）．IDMC の勧告は，有効性は既に確立されており，継続によりプラセボ群の被験者を発作の発現リスクにさらす正当な理由がないという評価に基づくものであった．

治験依頼者は，IDMC の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，治療を終了して安全性追跡調査期間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 CSR 付録 16.1.12 に記載している．

2.7.4.1.1.3　解析方法

2.7.4.1.1.3.1　解析対象集団

試験 1155 において，安全性解析集団は以下のとおりとした．

(1) As-treated 集団
　治験薬（Inebilizumab 又はプラセボのいずれか）を 1 回以上投与された被験者を As-treated 集団とし，実施された投与に従って解析した．具体的には，本剤群に無作為割付され，すべてのプラセボ投与を受けた被験者はプラセボ群とし，逆にプラセボ群に無作為割付され，Inebilizumab を 1 回以上投与された被験者は本剤群とした．

(2) Any Inebilizumab 集団
　（RCP 又は OLP のいずれかにおいて）Inebilizumab を 1 回以上投与された被験者．

(3) Open-label 集団
　OLP において，Inebilizumab を 1 回以上投与された被験者．これらの被験者は RCP か

ら得られたベースラインデータがあった.

(4) Non-OLP 集団

OLP に参加しなかった As-treated 集団のサブセット.

試験 CP200 では，すべての安全性解析の解析対象集団を As-treated 集団，すなわち，用量を問わず治験薬を投与された全被験者とした（二重盲検期間中に投与された実際の投与群の被験者を対象として解析した）.

試験 1102 では，すべての安全性解析の解析対象集団を Safety 集団，すなわち，用量を問わず治験薬を投与された全被験者とした（実際の投与群が無作為割付された投与群と異なる場合，実際の投与群の被験者として解析を実施した）.

2.7.4.1.1.3.1.1　サブグループ解析

試験 1155 では，アジア人（人種が Asian である被験者）及び日本人（日本の医療機関で組み入れられた被験者）を対象としたサブグループ解析を実施した.

2.7.4.1.1.3.2　有害事象

安全性のデータは，As-treated 集団（[試験 1102 においては Safety 集団]．すなわち，本申請に含まれる 3 つの各試験において 1 回以上治験薬を投与された全被験者）について提示する．本項では，データを各試験別に示す.

有害事象（AE）は，CSR 作成時点の最新 MedDRA バージョン（試験 1155 は MedDRA version 21.0，試験 CP200 は version 17.0，試験 1102 は version 19.0）を用いて，対応する SOC 及び PT にコード化した．発現割合，重症度，治験薬との関連性を要約した．割合を算出するため，被験者 1 名ごとに各 AE を 1 件として計上した．更に，ある被験者において同じ AE が複数回発現した場合，認められた最も高い重症度及び関連性レベルを報告した．全試験のすべての TEAE を，MedDRA SOC 及び PT により分類し，要約する.

試験 1155 については，治療群別（Inebilizumab 又はプラセボ），AQP-4-IgG 血清反応性別（血清陽性又は血清陰性），及び合計の AE を要約する．また，RCP，OLP，及び安全性追跡調査期間についても AE を要約する.

試験 CP200 では，Day 85 までに TEAE 及び TESAE を収集し（主要安全性解析），Day 85 以降の B 細胞回復期は TESAE を収集した（最終安全性解析）.

試験 1102 では，Day 169 までに TEAE 及び TESAE を収集・集計し（主要安全性解析），Day 169 以降の B 細胞回復期は TESAE を集計・要約した（最終安全性解析）.

2.7.4.1.1.3.3　注目すべき有害事象

試験 1155 については，注目すべき有害事象（AESI）について要約する．注入に伴う反応，アナ

フィラキシー反応及び過敏症については症例報告フォームによって収集し，感染症についてはSOC ごとに特定した．日和見感染，肝機能異常，血球減少症及び PML については，データベースロック前に定義した検索基準を用いて特定した．

試験 CP200 及び試験 1102 では，注入に伴う反応，過敏症（アナフィラキシーを含む），免疫複合体疾患，血球減少症（好中球減少症及び血小板減少症），重篤な感染症及び PML について，それぞれ要約した．日和見感染は，SOC「感染症および寄生虫症」に属する PT の医学レビューに基づいて事前に定義した．日和見感染 PT の一覧は要望に応じて提供可能である．

2.7.4.1.1.3.4　臨床検査

3 試験（1155，CP200，1102）すべてにおいて，臨床検査評価は，治験期間を通して中央検査機関で実施した．妊娠検査は治験実施医療機関で実施した．血液学的検査，血清生化学検査及び尿検査の評価については，ベースラインから治療期間終了時までの平均変化のほか，臨床的に重要と考えられる臨床検査値又はベースラインからの変化が認められた被験者の割合，ベースラインからの毒性グレードの変化が認められた被験者の数及び割合をまとめた．各試験で実施した臨床検査評価の詳細については，表 2.7.4-2 を参照のこと．

2.7.4.1.1.3.5　その他の安全性評価

(1) バイタルサイン，心電図，身体検査，神経学的診察

3 試験すべてにおいて，バイタルサイン，ECG，身体検査及び神経学的検査を実施し，要約した（表 2.7.4-2）．

(2) コロンビア自殺評価スケール

2012 年，米国食品医薬品局/医薬品評価センターは，中枢神経系（CNS）に使用されるか又は影響を及ぼすと思われる治験薬を用いた臨床試験において，前向きな自殺念慮及び自殺行動評価を実施することを義務づけた．C-SSRS は，自殺のリスクを評価するためにプライマリケア，臨床診療，調査，研究，及び施設環境において，広く用いられている．

C-SSRS を用いた自殺評価は，試験 1155 で前向きに実施され，試験 1102 では治験実施計画書改訂後に評価に追加された．C-SSRS の詳細については，1155 CSR の第 9.5.5.4 項を参照のこと．

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

これらの試験では，成人 NMOSD 被験者 225 名（試験 1155），成人 SSc 被験者 24 名（試験 CP200），MS 被験者 21 名（試験 1102）に Inebilizumab が投与された．試験間で性質に違いがあるため（例えば，第 I 相試験は単回投与である），曝露データを別々に示す．各試験の安全性解析対象集団をまとめた CONSORT 図を 1155 CSR の図 4，CP200 CSR の図 10.1-1，1102 CSR の図 10.1-1 に示す．

2.7.4.1.2.1　試験 1155

RCP において，2 回の治験薬投与が計画された．計画された投与を 2 回とも受けた被験者は，本剤群で 96.6%，プラセボ群で 94.6%であった（表 2.7.4-4）．

全体として，RCP 及び OLP を通して，225 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた（表 2.7.4-5）．Any Inebilizumab 集団に割付けられた被験者のほとんどが，365 日間を超えて治験薬の投与を受けている．本安全性に関する要約の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．

表 2.7.4-4　治験薬への曝露（RCP，As-treated 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
Extent of exposure (days) [a]						
Mean	74.4	74.2	74.5	73.2	74.4	74.2
SD	5.2	3.9	1.0	4.0	5.0	3.9
Median	74.0	74.0	74.0	74.0	74.0	74.0
(Min, Max)	(60, 100)	(60, 102)	(74, 76)	(60, 76)	(60, 100)	(60, 102)
Total person-years [b]	22.02	76.87	2.23	5.64	24.25	82.51
Number of doses received						
1	3 (5.8%)	5 (3.1%)	0	1 (7.7%)	3 (5.4%)	6 (3.4%)
2	49 (94.2%)	156 (96.9%)	4 (100.0%)	12 (92.3%)	53 (94.6%)	168 (96.6%)
Dose amount administered (mg) [c]						
Mean	0.0	590.7	0.0	576.9	0.0	589.7
SD	0.0	52.2	0.0	83.2	0.0	54.9
Median	0.0	600.0	0.0	600.0	0.0	600.0
(Min, Max)	(0, 0)	(300, 600)	(0, 0)	(300, 600)	(0, 0)	(300, 600)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.

a　曝露の程度は，RCP 最終投与日-RCP 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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，（OLP 又は SFP 前最終日-RCP 初回投与日+1）/365.25 と定義する．

c　全用量が投与されていない場合は，実際の投与量に基づいて総投与量を見積もる．

Source: Table 36, 1155 CSR.

表 2.7.4-5　治験薬への曝露（OLP，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

	Open-label Period (Open-label Population)						Any Inebilizumab Population		
	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213		AQP4-IgG sero+ N = 208	AQP4-IgG sero- N = 17	Total N = 225
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab / Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab / Inebilizumab N = 162			
Extent of exposure (days)[a]									
n	47	151	4	11	51	162	208	17	225
Mean	422.9	433.7	652.8	674.4	440.9	450.0	540.5	706.0	553.0
SD	337.8	313.1	306.9	427.9	338.5	326.2	352.3	424.5	359.8
Median	293.0	429.0	702.0	794.0	417.0	430.0	471.5	791.0	486.0
(Min, Max)	(60, 1153)	(60, 1153)	(245, 962)	(74, 1154)	(60, 1153)	(60, 1154)	(60, 1345)	(60, 1252)	(60, 1345)
1 - 183	15 (31.9%)	45 (29.8%)	0	2 (18.2%)	15 (29.4%)	47 (29.0%)	43 (20.7%)	2 (11.8%)	45 (20.0%)
184 - 365	9 (19.1%)	21 (13.9%)	1 (25.0%)	2 (18.2%)	10 (19.6%)	23 (14.2%)	37 (17.8%)	3 (17.6%)	40 (17.8%)
366 - 547	5 (10.6%)	19 (12.6%)	0	0	5 (9.8%)	19 (11.7%)	27 (13.0%)	2 (11.8%)	29 (12.9%)
548 - 729	7 (14.9%)	33 (21.9%)	1 (25.0%)	0	8 (15.7%)	33 (20.4%)	27 (13.0%)	1 (5.9%)	28 (12.4%)
730 - 911	4 (8.5%)	20 (13.2%)	1 (25.0%)	2 (18.2%)	5 (9.8%)	22 (13.6%)	34 (16.3%)	1 (5.9%)	35 (15.6%)
912 - 1093	6 (12.8%)	10 (6.6%)	1 (25.0%)	3 (27.3%)	7 (13.7%)	13 (8.0%)	27 (13.0%)	4 (23.5%)	31 (13.8%)
≥1094	1 (2.1%)	3 (2.0%)	0	2 (18.2%)	1 (2.0%)	5 (3.1%)	13 (6.3%)	4 (23.5%)	17 (7.6%)
Total person-years [b]	57.81	188.92	7.36	21.16	65.17	210.07	323.59	34.15	357.75

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.
a　曝露の程度は，Day 15 におけるプラセボ投与を除く Inebilizumab 最終投与日（OLP）-Inebilizumab 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．
b　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．
Source: Table 37, 1155 CSR.

2.7.4.1.2.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

試験 1155 のアジア人及び日本人における RCP の治験薬曝露状況を表 2.7.4-6 及び表 2.7.4-7 にそれぞれ示す．

全体集団と同様に，アジア人のほとんどが計画された治験薬投与を 2 回とも受けた．投与を 2 回とも受けたアジア人は，本剤群で 94.9%（39 名中 37 名），プラセボ群で 87.5%（8 名中 7 名）であった．日本人では，本剤群 7 名中 6 名が投与を 2 回とも受けた．本剤群 1 名及びプラセボ群 1 名は AC で判定された発作が発現したため，RCP の投与は 1 回のみであった．本剤群 1 名及びプラセボ群 1 名はそれぞれ RCP 初回投与の 77 及び 29 日後に OLP 初回投与（Inebilizumab 300 mg）を受けた．

アジア人及び日本人における OLP の治験薬曝露状況を表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9 に，Any Inebilizumab 集団の治験薬曝露状況を表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-11 にそれぞれ示す．

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

表 2.7.4-6　治験薬への曝露（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Extent of exposure (days)[a]						
n	8	37	0	2	8	39
Mean	73.4	73.7	NA	74.5	73.4	73.8
SD	5.5	3.6	NA	0.7	5.5	3.5
Median	75.0	74.0	NA	74.5	75.0	74.0
(Min, Max)	(60, 77)	(60, 81)	NA	(74, 75)	(60, 77)	(60, 81)
Total person-years[b]	3.07	17.35		0.74	3.07	18.09
Number of doses received						
1	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
2	7 (87.5%)	35 (94.6%)	0	2 (100.0%)	7 (87.5%)	37 (94.9%)
Dose amount administered (mg)[c]						
n	8	37	0	2	8	39
Mean	0.0	583.8	NA	600.0	0.0	584.6
SD	0.0	68.8	NA	0.0	0.0	67.0
Median	0.0	600.0	NA	600.0	0.0	600.0
(Min, Max)	(0, 0)	(300, 600)	NA	(600, 600)	(0, 0)	(300, 600)
Dose amount adjusted for weight (mg/kg)						
n	8	36	0	2	8	38
Mean	0.000	9.995	NA	9.257	0.000	9.957
SD	0.000	2.516	NA	1.927	0.000	2.473
Median	0.000	10.000	NA	9.257	0.000	10.000
(Min, Max)	(0.00, 0.00)	(3.53, 15.79)	NA	(7.89, 10.62)	(0.00, 0.00)	(3.53, 15.79)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period; MEDI551 = Inebilizumab.

a　曝露の程度は，RCP 最終投与日-RCP 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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，（OLP 又は SFP 前最終日-RCP 初回投与日+1）/365.25 と定義する．

c　全用量が投与されていない場合は，実際の投与量に基づいて総投与量を見積もる．

Source: Table 14.3.1.1.1_A

表 2.7.4-7　治験薬への曝露（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

	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
Extent of exposure (days)[a]						
n	1	6	0	1	1	7
Mean	60.0	71.8	NA	75.0	60.0	72.3
SD	NA	5.9	NA	NA	NA	5.5
Median	60.0	73.5	NA	75.0	60.0	74.0
(Min, Max)	(60, 60)	(60, 76)	NA	(75, 75)	(60, 60)	(60, 76)
Total person-years[b]	0.08	2.62		0.20	0.08	2.82
Number of doses received						
1	1 (100.0%)	1 (16.7%)	0	0	1 (100.0%)	1 (14.3%)
2	0	5 (83.3%)	0	1 (100.0%)	0	6 (85.7%)
Dose amount administered (mg)[c]						
n	1	6	0	1	1	7
Mean	0.0	550.0	NA	600.0	0.0	557.1
SD	NA	122.5	NA	NA	NA	113.4
Median	0.0	600.0	NA	600.0	0.0	600.0
(Min, Max)	(0, 0)	(300, 600)	NA	(600, 600)	(0, 0)	(300, 600)
Dose amount adjusted for weight (mg/kg)						
n	1	6	0	1	1	7
Mean	0.000	8.425	NA	10.619	0.000	8.739
SD	NA	2.293	NA	NA	NA	2.251
Median	0.000	8.812	NA	10.619	0.000	8.902
(Min, Max)	(0.00, 0.00)	(5.07, 11.81)	NA	(10.62, 10.62)	(0.00, 0.00)	(5.07, 11.81)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; RCP = randomized, controlled period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period; MEDI551 = Inebilizumab.

a　曝露の程度は，RCP 最終投与日-RCP 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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，（OLP 又は SFP 前最終日-RCP 初回投与日+1）/365.25 と定義する．

c　全用量が投与されていない場合は，実際の投与量に基づいて総投与量を見積もる．

Source: Table 14.3.1.1.1_J

表 2.7.4-8　治験薬への曝露（OLP，アジア人，Open-label 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 42		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 44	
	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 35	Placebo/ MEDI551 N = 0	MEDI551/ MEDI551 N = 2	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 37
Extent of exposure (days)[a]						
n	7	35	0	2	7	37
Mean	403.3	442.5	NA	965.5	403.3	470.8
SD	393.0	298.5	NA	2.1	393.0	313.9
Median	417.0	431.0	NA	965.5	417.0	593.0
(Min, Max)	(74, 1153)	(60, 1150)	NA	(964, 967)	(74, 1153)	(60, 1150)
1 - 183	3 (42.9%)	9 (25.7%)	0	0	3 (42.9%)	9 (24.3%)
184 - 365	0	5 (14.3%)	0	0	0	5 (13.5%)
366 - 547	2 (28.6%)	4 (11.4%)	0	0	2 (28.6%)	4 (10.8%)
548 - 729	1 (14.3%)	11 (31.4%)	0	0	1 (14.3%)	11 (29.7%)
730 - 911	0	4 (11.4%)	0	0	0	4 (10.8%)
912 - 1093	0	1 (2.9%)	0	2 (100.0%)	0	3 (8.1%)
≥1094	1 (14.3%)	1 (2.9%)	0	0	1 (14.3%)	1 (2.7%)
Total person-years[b]	8.90	43.52	NA	5.43	8.90	48.95

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period; MEDI551 = Inebilizumab.

a　曝露の程度は，Day 15 におけるプラセボ投与を除く Inebilizumab 最終投与日（OLP）-Inebilizumab 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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．

Source: Table 14.3.1.1.2_A 改変

表 2.7.4-9　治験薬への曝露（OLP，日本人，Open-label 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 6		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 7	
	Placebo/ MEDI551 N = 1	MEDI551/ MEDI551 N = 5	Placebo/ MEDI551 N = 0	MEDI551/ MEDI551 N = 1	Placebo/ MEDI551 N = 1	MEDI551/ MEDI551 N = 6
Extent of exposure (days)[a]						
n	1	5	0	1	1	6
Mean	1153.0	355.0	NA	967.0	1153.0	457.0
SD	NA	239.3	NA	NA	NA	329.0
Median	1153.0	246.0	NA	967.0	1153.0	426.0
(Min, Max)	(1153, 1153)	(75, 606)	NA	(967, 967)	(1153, 1153)	(75, 967)
1 - 183	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
184 - 365	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
548 - 729	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
912 - 1093	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (16.7%)
≥1094	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	0
Total person-years[b]	3.11	4.58	NA	2.54	3.11	7.12

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period; MEDI551 = Inebilizumab.

a　曝露の程度は，Day 15 におけるプラセボ投与を除く Inebilizumab 最終投与日（OLP）-Inebilizumab 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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．

Source: Table 14.3.1.1.2_J 改変

表 2.7.4-10　治験薬への曝露（アジア人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 44	AQP4-IgG sero- N = 2	Total N = 46
Extent of exposure (days)[a]			
n	44	2	46
Mean	556.0	1100.5	579.7
SD	343.7	84.1	354.4
Median	613.0	1100.5	624.5
(Min, Max)	(73, 1255)	(1041, 1160)	(73, 1255)
Extent of exposure (days)			
1 - 183	9 (20.5%)	0	9 (19.6%)
184 - 365	5 (11.4%)	0	5 (10.9%)
366 - 547	7 (15.9%)	0	7 (15.2%)
548 - 729	7 (15.9%)	0	7 (15.2%)
730 - 911	9 (20.5%)	0	9 (19.6%)
912 - 1093	4 (9.1%)	1 (50.0%)	5 (10.9%)
≥1094	3 (6.8%)	1 (50.0%)	4 (8.7%)
Total person-years[b]	69.77	6.17	75.94

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.

a　曝露の程度は，Day 15 におけるプラセボ投与を除く Inebilizumab 最終投与日（OLP）-Inebilizumab 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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．

Source: Table 14.3.1.1.3_A 改変

表 2.7.4-11　治験薬への曝露（日本人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
Extent of exposure (days)[a]			
n	7	1	8
Mean	551.7	1041.0	612.9
SD	388.7	NA	399.3
Median	451.0	1041.0	620.5
(Min, Max)	(73, 1153)	(1041, 1041)	(73, 1153)
Extent of exposure (days)			
1 - 183	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
366 - 547	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
730 - 911	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
912 - 1093	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)
≥1094	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Total person-years[b]	10.31	2.75	13.05

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; OLP = open-label period; SD = standard deviation; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.

a　曝露の程度は，Day 15 におけるプラセボ投与を除く Inebilizumab 最終投与日（OLP）-Inebilizumab 初回投与日+60（Inebilizumab 半減期の 5 倍に基づく）と定義する．

b　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．

Source: Table 14.3.1.1.3_J 改変

2.7.4.1.2.2　試験 CP200

試験 CP200 では，28 名が投与を受け，Inebilizumab 群（0.1 mg/kg［1 名］，0.3 mg/kg［4 名］，1.0 mg/kg［6 名］，3.0 mg/kg［6 名］，10.0 mg/kg［7 名］）に 24 名が，プラセボ群に 4 名が無作為割付された．この 28 名のうち，24 名が治験を完了した（Inebilizumab 群に無作為割付された 21 名とプラセボ群に無作為割付された 3 名）．無作為割付された 28 名の被験者全員に，割付けられた治療群に従って治験薬を単回 IV 投与した．詳細については，CP200 CSR の第 12.1 項を参照のこと．

2.7.4.1.2.3　試験 1102

試験 1102 では，28 名の被験者が投与を受けた．21 名が Inebilizumab（30 mg IV［6 名］，60 mg SC［3 名］，100 mg IV［3 名］，100 mg SC［3 名］，600 mg IV［6 名］）に，7 名がプラセボに無作為に割付けられた．Inebilizumab 30 mg IV 群の 6 名中 1 名に 30 mg ではなく 100 mg が投与されたため，5 名に 30 mg，4 名に 100 mg が IV 投与された．この 28 名のうち，24 名が試験を完了した（Inebilizumab 群に無作為割付された 17 名とプラセボ群に無作為割付された 7 名）．無作為化された 28 名全員に治験薬が 2 回 IV 投与（Day 1 及び Day 15）又は単回皮下投与（Day 1）され，Safety 集団に含めた．詳細については 1102 CSR の第 12.1 項を参照のこと．

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　試験 1155

人口統計学的特性は，As-treated 集団ではなく Intent-To-Treat（ITT）集団について要約した．定義は異なっているが，これらの解析対象集団は同じ被験者集団で構成されていた．人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については，1155 CSR の第 11.2 項を参照のこと．

RCP において，本剤群及びプラセボ群の人口統計学的特性は治療群間でおおむね良好に均衡していた．ITT 集団では，平均年齢は 42.9 歳であり，65 歳以上の割合はわずかであった（4.3%）．集団全体のうち，90.9%が女性であった．ただし，女性対男性の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者と血清 AQP4-IgG 陰性被験者の間で異なっており，それぞれ 93.9%対 6.1%及び 52.9%対 47.1%であった．

ITT 集団の大半の被験者（82.6%）は，Day 1 の過去 5 年未満に NMOSD と診断された．診断からの平均罹病期間は Day 1 の過去 2.49 年であり，初回再発からの平均期間は 5.06 年であった．被験者の多く（83.0%）は，組入れ前に 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．

ベースラインの総合障害度評価尺度（EDSS）の中央値は，本剤群で 3.5，プラセボ群で 4.0 であった．ベースラインの EDSS スコアが 5 を超えていた被験者は，全体集団の約 4 分の 1（24.8%）で，本剤群では 23.6%，プラセボ群では 28.6%であった．ベースラインの EDSS スコアが 1～5 で

あった被験者は，本剤群では 74.1%，プラセボ群では 71.4%であった．

2.7.4.1.3.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

試験 1155 のアジア人及び日本人における人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については Module 2.7.3 の表 2.7.3-5，表 2.7.3-6，表 2.7.3-7，表 2.7.3-8 に示す．

RCP において，アジア人の人口統計学的特性は治療群間でおおむね良好に均衡していた．ITT 集団では，平均年齢は 43.4 歳であり，65 歳以上の割合はわずかであった（4.3%）．集団全体のうち，89.4%が女性であった．ただし，女性対男性の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者と血清 AQP4-IgG 陰性被験者の間で異なっており，それぞれ 91.1%対 8.9%及び 50.0%対 50.0%であった．ITT 集団の大半の被験者（63.8%）は，Day 1 の過去 5 年未満に NMOSD と診断された．診断からの平均罹病期間は Day 1 の過去 4.12 年であり，初回再発からの平均期間は 5.58 年であった．被験者の多く（85.1%）は，組入れ前に 2 回以上の再発を経験していた．NMOSD の年間再発率は 1.04 であった．ベースラインの EDSS の中央値は，本剤群で 3.5，プラセボ群で 3.5 であった．ベースラインの EDSS スコアが 5 を超えていた被験者は，23.4%で，本剤群では 23.1%，プラセボ群では 25.0%であった．ベースラインの EDSS スコアが 1～5 であった被験者は，本剤群では 76.9%，プラセボ群では 75.0%であった．

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

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

2.7.4.1.3.2　試験 CP200

被験者集団の年齢（中央値）は 48.5 歳（範囲：21～64 歳）であり，被験者の大半は女性（67.9%）及び白人（85.7%）であった．全被験者に中等度以上の皮膚肥厚を伴う SSc が認められた（詳細については CP200 CSR の第 11.2 項を参照）．

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

2.7.4.1.3.3　試験 1102

被験者集団の年齢（中央値）は 44.0 歳（範囲：21～65 歳）であり，被験者の大半は女性（67.9%）であり，非ヒスパニック/ラテン系で（96.4%），白人（82.1%）であった．全被験者に再発型 MS が認められ，症状発現年齢（中央値）は 29.7 歳，MS 診断時年齢（中央値）は 32.7 歳，EDSS スコア（中央値）は 4.0 であった（詳細については 1102 CSR の第 11.2 項を参照）．

なお，本試験に組み入れられたアジア人はいなかった．

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1　試験 1155

試験 1155 の RCP 中に，本剤群全体とプラセボ群において同程度の割合の被験者が，TEAE と TESAE 及び/又は重症度がグレード 3 以上の TEAE を経験した（表 2.7.4-12）．RCP において死亡例はなかった．本剤群全体では，2 名（1.1%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現し，3 名（1.7%）に投与中断に至った TEAE が発現した．プラセボ群全体では，投与の中断又は中止に至った TEAE は認められなかった．

血清 AQP4-IgG 陽性集団及び As-treated 集団において，同様の TEAE プロファイルが認められた（表 2.7.4-12）．血清 AQP4-IgG 陰性集団は被験者数が少なすぎたため，TEAE の明らかな不均衡に基づき結論を見いだすことができなかった．

表 2.7.4-12　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

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

AQP4-IgG = autoantibodies to aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．
b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的．
c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．
Source: Table 38, 1155 CSR.

OLP においては，213 名のうち 33 名（15.5%）に 1 件以上の TESAE 及び/又はグレード 3 以上の TEAE が認められ，1 名で投与中止に至った TEAE が発現し，3 名で投与中断に至った TEAE が発現した（表 2.7.4-13）．

OLP 中に致死的な TEAE が 2 件認められた（表 2.7.4-13）．被験者 [redacted] は RCP においてプラセボに無作為割付され，Day 31 に脊髄炎の NMOSD 発作が認められた．同被験者は OLP に移行し，OLP の Day 10 の睡眠中に突然死した．死因は NMOSD と報告された．被験者 [redacted] は RCP において Inebilizumab に無作為割付され，視神経炎の NMOSD 発作後に OLP に移行した．Day 245 に，同被験者は致死的な TESAE である肺炎を発現した．この事象は，新規脳病変発現の合併症であり，確定診断は確立できなかったが，鑑別診断は PML，急性散在性脳脊髄炎，又は非定型 NMOSD 発作であった．これらの事象の詳細は第 2.7.4.2.1.3 項に示す．