2.5　臨床に関する概括評価

目次

略語・略号一覧 6
2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　IgG4 関連疾患 8
2.5.1.1.1　疾患の背景 8
2.5.1.1.2　IgG4 関連疾患の病因及び組織病理学 9
2.5.1.1.3　現在の治療選択肢及びアンメットニーズ 9
2.5.1.2　Inebilizumab 11
2.5.1.3　臨床開発計画 11
2.5.1.3.1　MITIGATE 試験及び追加の補強的エビデンスの概要 12
2.5.1.3.2　主な規制ガイダンス 14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　薬物動態 17
2.5.3.2　薬力学 17
2.5.3.2.1　B 細胞数 17
2.5.3.2.2　形質芽細胞及び形質細胞の細胞数 19
2.5.3.2.3　免疫グロブリン G4 19
2.5.3.2.4　免疫グロブリン E 20
2.5.3.3　免疫原性 20
2.5.3.4　母集団薬物動態解析 20
2.5.3.5　曝露-反応解析 21
2.5.3.6　日本人と外国人の比較 22
2.5.3.7　外因性要因 22
2.5.3.8　推奨用量 22
2.5.4　有効性の概括評価 24
2.5.4.1　デザインの重要点 24
2.5.4.1.1　MITIGATE 試験のデザイン 24
2.5.4.1.2　試験期間 24
2.5.4.1.3　試験対象集団 24

2.5.4.1.4　有効性評価項目の妥当性 25
2.5.4.1.5　統計学的手法 27
2.5.4.2　人口統計学的特性及びベースライン特性（全体集団） 28
2.5.4.2.1　サブグループ解析（日本人集団） 30
2.5.4.3　有効性に関する結果 30
2.5.4.3.1　主要評価項目（全体集団） 30
2.5.4.3.2　主要な副次的評価項目（全体集団） 35
2.5.4.3.3　その他の副次的評価項目 41
2.5.4.3.4　部分集団解析 42
2.5.4.3.5　OLP の有効性を確認した追加エビデンス（全体集団） 47
2.5.4.3.6　効果の持続性（全体集団） 48
2.5.5　安全性の概括評価 50
2.5.5.1　Inebilizumab への曝露（全体集団） 50
2.5.5.1.1　Inebilizumab への曝露（日本人集団） 50
2.5.5.2　安全性の評価 50
2.5.5.3　安全性に関する結果 52
2.5.5.3.1　有害事象の概要（全体集団） 52
2.5.5.3.2　比較的よく見られる有害事象（全体集団） 59
2.5.5.3.3　重症度別の有害事象（全体集団） 59
2.5.5.3.4　重篤な有害事象（全体集団） 60
2.5.5.3.5　死亡 61
2.5.5.3.6　その他の重要な有害事象 61
2.5.5.3.7　適応症全体からみる総合的安全性プロファイル 64
2.5.5.3.8　臨床検査値，バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連するその他の所見 67
2.5.5.4　特別な患者集団及び状況における安全性 69
2.5.5.4.1　部分集団解析 69
2.5.5.4.2　妊娠及び授乳時の使用 69
2.5.5.4.3　薬物相互作用 70
2.5.5.4.4　過量投与 70
2.5.5.4.5　薬物乱用 70
2.5.5.4.6　離脱と反跳 70
2.5.5.5　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 70
2.5.5.6　長期安全性 71
2.5.5.7　全世界における市販後使用経験 71
2.5.5.7.1　本邦における特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査） 72

2.5.5.8　治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象 72
2.5.5.8.1　製品特性概要の Adverse reaction 一覧表 75
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 76
2.5.6.1　治療の背景 76
2.5.6.2　ベネフィット（全体集団） 77
2.5.6.3　リスク（全体集団） 78
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価（全体集団） 79
2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価（日本人集団） 79
2.5.7　参考文献 80
2.5.8　付録 86

表目次

表 2.5－1　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの 日数の主要解析（RCP，FAS） 31
表 2.5－2　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの 日数の主要解析（RCP，FAS)（日本人集団） 34
表 2.5－3　主要な副次的有効性評価項目の要約（RCP，FAS） 36
表 2.5－4　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率（RCP，FAS）（日本人集団） 38
表 2.5－5　Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合　（RCP，FAS）（日本人集団） 39
表 2.5－6　 Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合　（RCP，FAS）（日本人集団） 40
表 2.5－7　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団） 52
表 2.5－8　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP 集団，Any Inebilizumab 集団）（全体集団） 54
表 2.5－9　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団） 56
表 2.5－10　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP，OLP 集団）（日本人集団） 57
表 2.5－11　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団） 58
表 2.5－12　MITIGATE 試験と N-MOmentum 試験との比較（RCP） 66
表 2.5－13　MITIGATE 試験の IgG4-RD 被験者で報告された，治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象 74
表 2.5－14　NMOSD や IgG4-RD を対象とした Inebilizumab 臨床試験及び市販後使用経験により報告された Adverse reaction 75

図目次

図 2.5－1　ベースライン値のパーセンテージとしての CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時推移（FAS）.....18
図 2.5－2　ベースライン値のパーセンテージとしての日本人の CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時推移（FAS）.....19
図 2.5－3　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）.....31
図 2.5－4　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）（日本人集団）.....34
図 2.5－5　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）.....44

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
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{SS}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の濃度-時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度観測値
$C_{max,ss}$	Maximum concentration observed and concentration at steady state	定常状態における最高濃度
$C_{min,ss}$	Minimum concentration observed and concentration at steady state	定常状態における最低濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	臨床試験報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
E-R	Exposure response	曝露-反応
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	Glucocorticoid	グルココルチコイド
HR	Hazard ratio	ハザード比
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG4-RD	Immunoglobulin G4 related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IV	Intravenous	静脈内（投与）
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-label period	非盲検期間
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新情報
PT	Preferred term	基本語

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
RCP	Randomized-controlled period	無作為化比較期間
SD	Standard deviation	標準偏差
SFUP	Safety followup period	安全性フォローアップ調査期間
TTTAF	The time-to-event variable of time to disease flare	イベント時間変数であるフレアが最初に治療されるまでの日数
US	United States	米国

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　IgG4 関連疾患

2.5.1.1.1　疾患の背景

免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患（IgG4-RD）は，全身性免疫介在性慢性希少疾患であり，線維炎症性病変があらゆる臓器に起こりうる（Kamisawa, 2022; Maehara et al, 2020; Perugino and Stone, 2020; Zhang and Stone, 2019; Stone et al, 2012）．IgG4-RD の臨床像は，極めて多様である．この疾患は，通常の場合再発と寛解を繰り返す慢性型であり，一般的に無痛性かつ緩徐進行性である．病状の初期には多くの場合腫瘤又は臓器腫大が見られ，悪性腫瘍と誤認されることがある．多くの患者では IgG4-RD が徐々に進行することから，症状がほとんど認められないにも関わらず実質組織の損傷や不可逆的な臓器障害が起こるため極めて危険である．

IgG4-RD は重大な状態に至ることもある（Katz et al, 2024; Lanzillotta et al, 2024; Zhang and Stone, 2019）．フレアが再発すると，炎症性線維化反応が起こり，急性障害や永続的な臓器不全につながるおそれがある（Wallwork et al, 2019; Evans et al, 2018; Karim et al, 2016; Huggett et al, 2014; Cheuk and Chan, 2010; Zhang and Stone, 2019, Kamisawa et al, 2015）．例えば，IgG4-RD が頭頚部に影響を及ぼすと，眼窩筋炎，ぶどう膜炎，強膜炎，唾液腺炎，慢性副鼻腔炎，リーデル甲状腺炎や声門上部狭窄を発症することがある．胸部の障害としては，肺実質障害，胸膜障害，心膜炎，冠動脈炎，線維性縦隔炎や大動脈炎が見られる．腹部や骨盤の障害として，1 型自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎，硬化性腸間膜炎，後腹膜線維症や大動脈炎，尿細管間質性腎炎，膜性糸球体腎炎や前立腺炎がある．更に，下垂体や中枢神経系の障害は，下垂体炎や肥厚性硬膜炎につながるおそれがある．上述の疾病一覧は多岐にわたるが，全てを網羅したものではない（Katz et al, 2024; Lanzillotta et al, 2024; Zhang and Stone, 2019）．IgG4-RD は死亡率の上昇とも関連付けられている（Wallace et al, 2023a; Wallwork et al, 2019; Huggett et al, 2014）．

IgG4-RD 患者の約 60%には，診断時に不可逆性の臓器障害がみられる（Abraham and Khosroshahi, 2017; Wallace et al, 2020）．これは，この疾患が希少疾患であって診断が遅れてしまうこと，IgG4-RD による炎症が長期間発見されない傾向があることや他の疾患と表現型が重なることがあるためである．IgG4-RD の症状の一部は，生命を脅かすものではないが，多くは脅かすものである（Zhang and Stone, 2019; Kamisawa et al, 2015）．例えば，IgG4-RD に伴う胆管炎は，数ヶ月のうちに肝不全に至ることがあり，自己免疫性膵炎は糖尿病，膵外分泌機能不全，又はそのいずれにもつながる場合がある．また，尿細管間質性腎炎による腎不全や大動脈炎による動脈瘤や動脈乖離につながる場合もある．

IgG4-RD 患者の病状や死亡の原因となるのは，疾患それ自体だけではない．IgG4-RD 患者には，一般的に免疫抑制剤による治療が行われるが，それによって重症感染症のリスクが高くなる．特に，グルココルチコイド（GC）は，IgG4-RD の第一選択薬と考えられているが，感染症や敗血症のほかにも，糖尿病，骨粗鬆症や心血管疾患など多くの毒性と関連していることが知られている（Miloslavsky et al, 2017）．

2.5.1.1.2　IgG4 関連疾患の病因及び組織病理学

IgG4-RD の病因は複雑であり，自然免疫及び獲得免疫の作用が相互に広く影響を及ぼしあっている（Liu et al, 2020）．本疾患の病因論には多くの細胞種による関与が考えられるが，IgG4-RD の免疫病理の理解が近年進展したことにより，B 細胞，特に形質芽細胞や形質細胞が，複数の異なる作用機序による疾患の主要因として明らかにされてきた（Della-Torre et al, 2020; Perugino and Stone, 2020）．患部組織中に検出される IgG4 陽性形質細胞に加えて，循環血流中の IgG4 陽性形質芽細胞やメモリーB 細胞など周辺領域に存在する他の B 細胞種も疾患に寄与し，疾患活動性の指標や再発の予測因子として用いられている（Lanzillotta et al, 2020）．

B 細胞は，炎症性サイトカインやケモカインを分泌することにより，炎症反応を引き起こす．これらの分泌因子は，走化性因子として作用し，他の自然免疫細胞や獲得免疫細胞を動員する．動員された細胞は，更に炎症誘発分子を分泌する（Perugino and Stone, 2020; Della-Torre et al, 2020）．また，B 細胞は，膠原性タンパク質の分泌，細胞外マトリクス調節酵素及び線維化促進因子など複数の機序を介して組織の線維化に直接寄与することが知られている（Della-Torre et al, 2020）．その結果，筋線維芽細胞の分化，線維芽細胞の活性化や他の炎症性細胞の動員が起こり，永続化する．最終的に，自己反応性 B 細胞の活性化が起こり，細胞傷害性 T リンパ球の抗原提示細胞となって，その後の活性化につながる（Della-Torre et al, 2020; Lanzillotta et al, 2020; Perugino and Stone, 2020）．

いくつかのバイオマーカーが疾患活動性と相関関係を示し，患者の管理を目的として臨床の場でしばしば用いられている．このようなバイオマーカーとして，血清 IgG4 値（Stone et al, 2012），血清 IgE や好酸球増加（Culver et al, 2017）のほか，低補体血症（Peng et al, 2021; Fujita et al, 2022）がある．これらのマーカーと疾患の病態生理との間にある機序的な関係性については，現時点では明らかでない．

2.5.1.1.3　現在の治療選択肢及びアンメットニーズ

現在 IgG4-RD の治療薬として承認された医薬品はない．MITIGATE 試験を実施するまで（2.5.1.3 参照のこと），治療方針の参考となる前向き無作為化プラセボ対照試験は行われてこなかった．本疾患は重篤なかつ生命を脅かす影響を及ぼす可能性があることから，ほぼ全症例において治療が必要となる（Okazaki et al, 2022; Löhr et al, 2020; Kamisawa et al, 2019; Khosroshahi et al, 2015）．

手術は，特に，膵臓，大動脈，胆管や甲状腺など摘出可能な臓器では，有効な管理方法の一つとなる（Lee et al, 2019）．一部の患者，特に膵胆管疾患や腎疾患がある患者においては，機械的閉塞を緩和するためにステント留置が有効となる．しかし，外科的介入が行われる患者においては，薬物治療も行われる（Lee et al, 2019; Brito-Zeron et al, 2016）．あらゆる外科的処置と同様に，このような薬物治療は感染症や麻酔に関連したリスクを含めて，一定の危険性を伴

う．

通常の場合，GC が活動性 IgG4-RD 患者への寛解導入を目的として用いられる．この治療法は，IgG4-RD の管理に関する国際的なコンセンサスグループ（Khosroshahi et al, 2015）や他の公表文献（Okazaki et al, 2023; Tanaka and Stone, 2023; Lanzillotta et al, 2021; Lohr et al, 2020; Omar et al, 2020; Kamisawa et al, 2019; Zhang and Stone, 2019; Brito Zerón et al, 2016）によって推奨されている．IgG4-RD フレアには GC 治療が奏功し，患者の大部分（90%以上）は GC 治療に対する臨床的応答を示す（Abraham and Khosroshahi 2017; Masaki et al, 2017）．

前向き試験及び後ろ向き試験の両方において，GC はほとんどの患者に対して初期治療としては有効であるものの，GC 漸減中に又はその後に疾患の再発が頻発と報告されている（Peng et al, 2024, Abraham and Khosroshahi, 2017; Brito-Zerón et al, 2016）．GC はフレアが発現している IgG4-RD 患者に投与されるが，GC の毒性は主な懸念事項である（Miloslavsky et al, 2017）．更に，一部の患者，特に骨粗鬆症，管理不良の高血圧，糖尿病，緑内障，消化性潰瘍などを合併している患者においては，GC は禁忌となる（Hodgens and Sharman, 2024）．その上，膵臓障害のある患者の 26%～78%で，内分泌不全により糖尿病（IgG4-RD の最も一般的な症状）となることから，この患者集団ではステロイド関連高血糖のリスクが上昇する（Al-Dhahab et al, 2013）．以上のように，フレアの再発には，疾患進行のリスク及び GC 治療による毒性が伴うため，ステロイドを減量する治療方針が必要とされる．

また，従来型の免疫調整剤が，IgG4-RD におけるステロイド減量維持療法として用いられてきた．具体例として，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，6-メルカプトプリン，メトトレキサート，タクロリムスやシクロフォスファミドがある（Khosroshahi et al, 2015; reviewed in Lanzillotta et al, 2020）．しかし，これらの薬剤の有効性は，二重盲検無作為化対照試験による厳密な評価が行われておらず，ほとんどの研究では免疫調整剤の単剤投与ではなく GC に追加したものである（Omar et al, 2020）．

表面抗原分類（CD）20 を標的とする B 細胞除去剤であるリツキシマブも IgG4-RD 患者に用いられる．しかし，IgG4-RD にリツキシマブを投与することを支持するエビデンスは，症例報告・症例集積研究（Nikolic et al, 2021; Campochiaro et al, 2020; Quattrocchio et al, 2020; Majumder et al, 2018; reviewed in Patel et al, 2023），メタ解析（Lanzillotta et al, 2021）や非盲検試験に限られている．更に，GC による基礎治療がなくリツキシマブを単剤療法として用いる場合も含め，リツキシマブの最適な投与方法や治療期間は不明である．抗 CD20 療法は，本疾患の病態を促進する主要要因となる形質芽細胞や形質細胞を標的としない（Forsthuber et al, 2018）．実際，CD19 陽性 CD20 陰性形質芽細胞は，IgG4-RD の疾患活動性と最も密接な関係がある B 細胞種であると考えられており（Lanzillotta et al, 2024），これらの細胞では CD20 標的療法により直接的に除去されない．他の自己免疫疾患ではリツキシマブ治療が無効である場合，リツキシマブによる除去を免れた CD19 陽性 CD20 陰性 B 細胞が残存している（Mahevas et al, 2013; Mahevas et al, 2015）．

結論として，IgG4-RD には，無作為化二重盲検対照試験により臨床的ベネフィットと安全性が明確に実証されたステロイド減量治療に対する強いアンメット・メディカル・ニーズが存在

する．

2.5.1.2　Inebilizumab

Inebilizumab（UPLIZNA®）は，CD19 を標的とする B 細胞除去抗体であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合することにより，抗体依存性細胞障害活性や CD19 陽性 B 細胞に対する抗体依存性細胞貪食活性が亢進する．これまでに Inebilizumab は，第 I 相試験では多発性硬化症及び全身性強皮症を対象として，また，第 II/III 相試験では視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）を対象として検証が行われてきた．臨床試験では，Inebilizumab により，迅速かつ強力な B 細胞の除去が持続したことが認められている（Bennett et al, 2022; Cree et al, 2019）．B 細胞，特に IgG4 陽性の形質細胞及び形質芽細胞が，IgG4-RD の病態を促進する主な要因である．このことは B 細胞除去療法が有力な IgG4-RD 治療法となる可能性を検討するための強力な科学的根拠となる．

Inebilizumab は，CD19 を標的とするため，リツキシマブなどの CD20 標的薬剤よりも広範囲の B 細胞を直接的に除去する．これは，B 細胞の発生過程において CD19 は，CD20 よりも早い段階（プロ B 細胞期）で発現が始まり，形質芽細胞が形質細胞に分化する過程でも維持され，CD20 の発現が終わった後も存続するためである．

Inebilizumab は，米国，ヨーロッパ及び日本をはじめとする多くの国で，抗アクアポリン 4 抗体陽性の成人 NMOSD 患者を適応として承認されている．

2.5.1.3　臨床開発計画

本申請では，成人 IgG4-RD 患者の治療を適応として Inebilizumab の承認を裏付けるための臨床データパッケージを提示する．

提案する Inebilizumab の適応は，IgG4 関連疾患における Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する，無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相試験 VIB0551.P3.S2（MITIGATE; Study 20230068; EudraCT number: 2020-000417-33）により得られたデータを主な根拠としている．最終的な試験デザインは，Scientific Advice を通じた欧州医薬品庁（EMA）からの助言に加え，米国食品医薬品局（FDA）が示した詳細な意見を踏まえたものである．本邦においては，PMDA と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに[redacted]相談[redacted]実施している．本試験は，ピボタル試験として設計された．2.5.1.3.1 では，本適応のために単一の検証的試験を行う根拠について論じている．

本申請適応に関する根拠は，MITIGATE 試験の有効性主要解析結果に基づいている．MITIGATE 試験の Week 52 までの期間，すなわち無作為化比較期間（RCP）の完了時点までの有効性及び安全性データを提示する（データカットオフ日：2024 年 4 月 9 日）．加えて，MITIGATE 試験の非盲検期間（OLP）に組入れた被験者により得られた安全性及び有効性データについても，2024 年 2 月 9 日の OLP のデータカットオフ日時点のものを提示する．

Inebilizumab について検討されている適応症ごとに，治療期間や対象集団の疾患特性（臨床像，合併症，予後及びコルチコステロイドによる基礎療法など）が異なることから，安全性データの統合解析は実施していない．しかし，成人 NMOSD 患者を対象とした CD IA MEDI 551-1155（N-MOmentum）試験の関連安全性データは，既に当局に提出されており，比較を目的として示す．

Inebilizumab の臨床薬理学的特性は，MITIGATE 試験のデータにより支持されている．IgG4-RD 患者集団における投与量の設定根拠を与えるとともに，Inebilizumab の PK に内因的要因が及ぼす影響を検討するため，母集団 PK 解析及び曝露-反応（E-R）解析が実施された．

IgG4-RD の適応症に対する有効性を示すエビデンスが確認されるデータには，MITIGATE 試験で Inebilizumab が B 細胞を除去し，IgG4 及び IgE を含む疾患バイオマーカーを減少させることを示す薬力学（PD）的知見，及びプラセボ群の被験者が OLP に初めて Inebilizumab を投与された際の有効性データが含まれる．

2.5.1.3.1　MITIGATE 試験及び追加の補強的エビデンスの概要

MITIGATE 試験は，本申請の根拠とするために，適切に管理された単一の第 III 相比較試験としてデザインされた．この試験は，IgG4-RD 患者集団を対象として完了した初めての無作為化二重盲検プラセボ対照試験である．この試験をデザインするに当たって，治験依頼者は，有効性を証明する単一のピボタル試験に関する FDA 及び EMA のガイダンスに従った（US FDA, 2023; EMA, 2001）．

MITIGATE 試験デザインの主な特徴

- MITIGATE 試験を計画した時点において，IgG4-RD フレアについて広く承認された定義はなく，また，フレアを客観的に診断する基準も存在していなかった．そのため，治験依頼者は，臨床専門家，FDA 及び EMA から聴取した見解を踏まえて，IgG4-RD フレアを定める 14 項目の臓器・組織特異的基準を新たに策定し，この標準定義を本試験に使用した．各臓器や組織に関する基準を策定したことにより，影響が生じうる臓器全般を対象とし，かつ，IgG4-RD に見られる一連の症状全般を対象とした評価項目としてフレアを規定することが可能となった．このフレア基準は，IgG4-RD に関する通常の判定方法を反映したものであり，患者が報告する症状，身体検査所見，臨床検査結果，画像所見，及び病理所見といった IgG4-RD 患者の臨床診療に際して一般的に収集するデータに基づいている．実際，フレアの検査法は，IgG4-RD 自体の診断と同じ原則や手順に従ったものであることから（Abraham and Khosroshahi, 2017），フレア基準の根拠となる評価項目の妥当性が示されている．
- MITIGATE 試験は，他の治療の交絡作用を避けバイアスを最小限に抑えるため，プラセボ対照とした．治験依頼者は，16 ヶ国の 46 治験実施施設による国際共同治験を実施するため，倫理審査委員会及び規制当局の承認を得た．

- MITIGATE 試験では，2019 年 ACR/EULAR（米国リウマチ学会／欧州リウマチ学会）IgG4-RD 分類基準に従い，IgG4-RD 患者を代表する適切な集団を組入れた（新規診断患者及び再発患者の両方を含む）．被験者は，疾患活動性が認められ，かつ，GC 治療を要するフレアを最近発現したあるいは現在発現している患者であった．適格性基準では，スクリーニング時の IgG4 値や臓器障害に関して特定の要件を設定しなかったが，2 つ以上の臓器又は部位に既往のあることを要件とした．
- MITIGATE 試験は国際共同試験であり，北米，南米，ヨーロッパ，アジア，オーストラリアの 16 ヶ国にある治験実施施設より被験者を組入れた．IgG4-RD の疾患表現型やアウトカムの地域差を明確に示す公表データはないため，多地域を対象としたことは妥当である．この疾患の主要な特徴である，遅発性，男性好発性，多臓器障害性，臓器障害パターン，ステロイド反応性，易再発性や原因となる病態生理は，世界各地で極めて類似している．更に，国際的な治療コンセンサス指針では，地域別あるいは人種別に推奨事項が定められていないことは，世界中で治療方針や治療応答は一様である強い根拠となる（Khosroshahi et al, 2015）．
- 治験担当医師が評価した全 IgG4-RD フレアは，この分野の専門家から構成される判定委員会（AC）による判定を行った．主要評価項目及び副次的評価項目には，治療を要し AC が判定したフレアのみを対象とした．各判定者が独立して判定を決定し，結果は多数決に基づき決定した．主要解析の頑健性を確認するため，すべてのフレアを対象とした追加解析を実施した（すなわち，AC 判定フレア以外についても検証した）．

本申請では，MITIGATE 試験の RCP の結果に加えて，補強的エビデンスを提示する．補強的エビデンスには，作用機序に関するエビデンス，PD に関するエビデンス及び MITIGATE 試験の OLP で得られた追加の臨床的エビデンスが含まれており，その詳細について以下に示す．

- IgG4-RD は，B 細胞が促進要因となる疾患であり，ほとんどの患者で血清 IgG4 値が上昇している（Stone et al, 2012; Perugino and Stone, 2020）．Inebilizumab の作用機序（B 細胞除去）は，IgG4-RD の病態生理の主要因を直接的に標的とする（2.5.1.1.2）．病原性 B 細胞並びに循環血中の IgG4 及び IgE 値を含め，疾患バイオマーカーの結果を 2.5.3.2 に提示した．
- IgG4-RD 患者では，フレアの再発や多種多様な臓器障害が起こり，ステロイドが奏功する（Stone et al, 2012）．IgG4-RD の自然経過に関する情報は，MITIGATE 試験の RCP プラセボ群において示される．
- OLP の Inebilizumab/Inebilizumab 群において，有効性の持続について評価した（2.5.4.3.6）．
- MITIGATE 試験の RCP 及び OLP は単一試験内のものとしてデザインされたが，RCP 中にプラセボが投与された被験者が OLP で Inebilizumab に切り替わることにより，RCP 中の Inebilizumab の効果の再現性を評価する機会となった．RCP にプラセボが投

与され，OLP 開始後に Inebilizumab 投与を開始した被験者における結果を示す（2.5.4.3.5）．

2.5.1.3.2　主な規制ガイダンス

Inebilizumab の IgG4-RD 臨床開発計画は，臨床試験のデザイン及び報告書の作成，安全性及び有効性の評価，評価項目の設定並びに統計学的原則に関する指針を考慮した上で策定した．MITIGATE 試験は，ICH E6（ICH, 1996）に定める医薬品の臨床試験の実施に関する基準，ヘルシンキ宣言及び国際的，国別，地域別の規制や指針に従って実施した．

規制当局との相談経緯

米国食品医薬品局による助言

治験依頼者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA と[redacted] Meeting を行い，[redacted] について協議した．この会議で FDA より[redacted] について助言を受けた．[redacted]．

FDA の要請に従い，[redacted] のほか，[redacted] を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に提出した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験依頼者は，MITIGATE 試験の[redacted] を提出したが，この[redacted] は[redacted] であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA から[redacted] に関する回答意見が出され，[redacted] を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に提出した．

IgG4-RD 成人患者を Inebilizumab の適応症とする[redacted] に先だって，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA の[redacted] より事前意見（preliminary comments）を受領した．治験依頼者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted] を送付し，[redacted] に同意した[redacted]．

なお，本剤の IgG4-RD の適応を対象として，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に画期的治療薬指定（BTD）を取得している．

欧州医薬品庁（EMA）による助言

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，EMA の医薬品委員会（CHMP）は，IgG4-RD 成人患者を対象とする Inebilizumab 開発計画について科学的助言を提示した[redacted]．この会議後，[redacted]．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，EMA/CHMP の担当官（rapporteur），共同担当官（co-rapporteur）及び医薬品安全性監視・リスク評価委員会（PRAC）の担当官の出席の元に[redacted] 相談が開催された．EMA では，[redacted] であった．

医薬品医療機器総合機構（PMDA）による助言

本邦における IgG4-RD 成人患者を対象とする Inebilizumab 開発計画については，PMDA と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで[redacted]相談[redacted]実施し[redacted]について，[redacted]を確認した（相談者：田辺三菱製薬株式会社）.

なお，本剤の「IgG4 関連疾患」の適応を対象として，2024 年 12 月 25 日に希少疾病用医薬品指定を取得している.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

初回の NMOSD に係る申請以降，Inebilizumab 原薬及び製剤は変更されていない．[ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M 2.7.1]には，Inebilizumab 原薬及び製剤の開発に関する詳細が記されている．

[ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M 2.7.1]では，MITIGATE 試験における Inebilizumab 曝露後の血清中 Inebilizumab 濃度の定量及び抗薬物抗体（ADA）の評価に用いた分析法について記載している．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムでは，第 III 相 MITIGATE 試験に基づき，IgG4-RD 被験者における Inebilizumab の PK，PD 及び免疫原性を評価した．MITIGATE 試験の PK データを用いて，［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M 2.7.2］で述べた母集団 PK モデルの外的妥当性を検証した．Inebilizumab の PK に内因性要因が及ぼす影響を検討するために母集団 PK 解析を実施し，E-R 解析により曝露-反応特性を評価した．また，PK 及び PD の日本人と外国人の比較も MITIGATE 試験のデータを用いて評価し，IgG4-RD 患者集団における投与量の設定根拠を示した．

2.5.3.1　薬物動態

RCP で 135 名の IgG4-RD 被験者から収集した血清 Inebilizumab 濃度－時間データを用いて，ノンコンパートメント解析を実施した．

Day 1，Day 15 及び Day 183 の最高濃度観測値（C_{max}）の平均値（SD）は，それぞれ 108 (32.9) µg/mL，133 (39.2) µg/mL 及び 100 (21.8) µg/mL であった．3 回の投与による累積曝露量の平均値（SD）は，4620 (1720) µg·day/mL であった．末端消失相の半減期の平均値（SD）は，18.4（4.21）日であり，IgG1 をベースとしたモノクローナル抗体製剤で通常認められる範囲にあった．

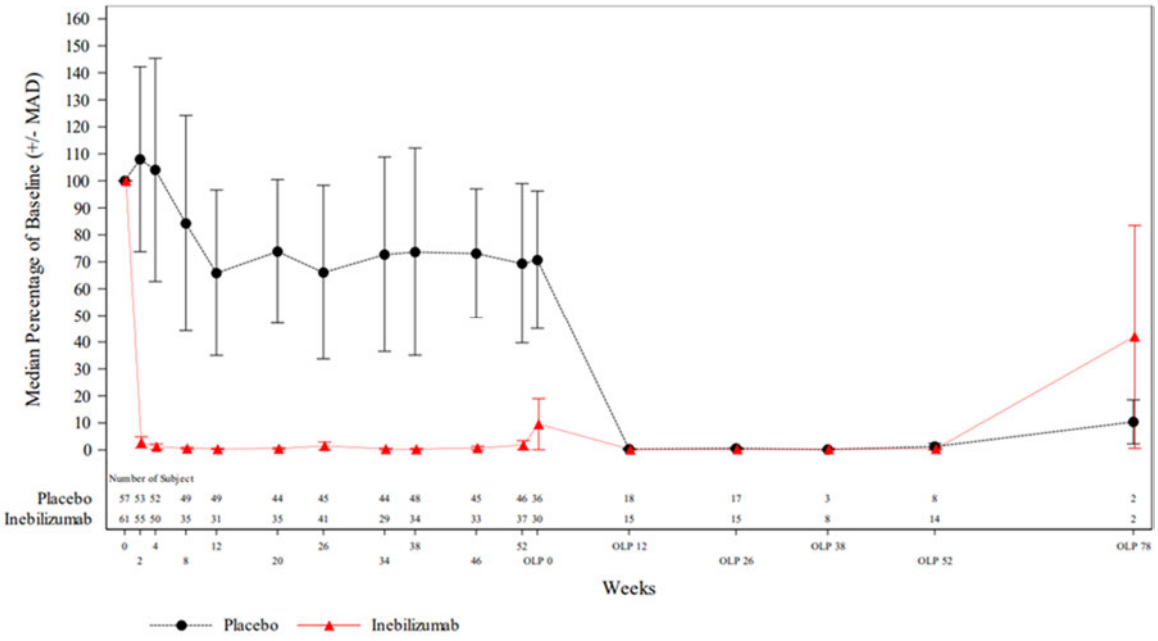
総合的に判断し，Inebilizumab による曝露は，NMOSD 被験者に対して同じ投与レジメンを用いた試験（N-MOmentum）によるものと同等であった．

2.5.3.2　薬力学

2.5.3.2.1　B 細胞数

Inebilizumab の投与により CD20 陽性 B 細胞は迅速かつ持続的に除去された．これらの結果は，Inebilizumab の作用機序と合致している．IgG4-RD 被験者における作用は，NMOSD 被験者で認められたものと同じである（Module 2.7.2［臨床薬理試験］第 2.7.2.2.1.2.1 項）．

RCP 中，CD20 陽性 B 細胞数は，Week 2 時点でプラセボ群よりも本剤群が有意に低く，Week 52 までプラセボ群よりも低値を維持した．OLP では，CD20 陽性 B 細胞数は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 90%以上の低下を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では Inebilizumab の投与開始直後から迅速に低下した．その結果，OLP の Week 12 時点では B 細胞数は両群で同等であった（図 2.5－1）．

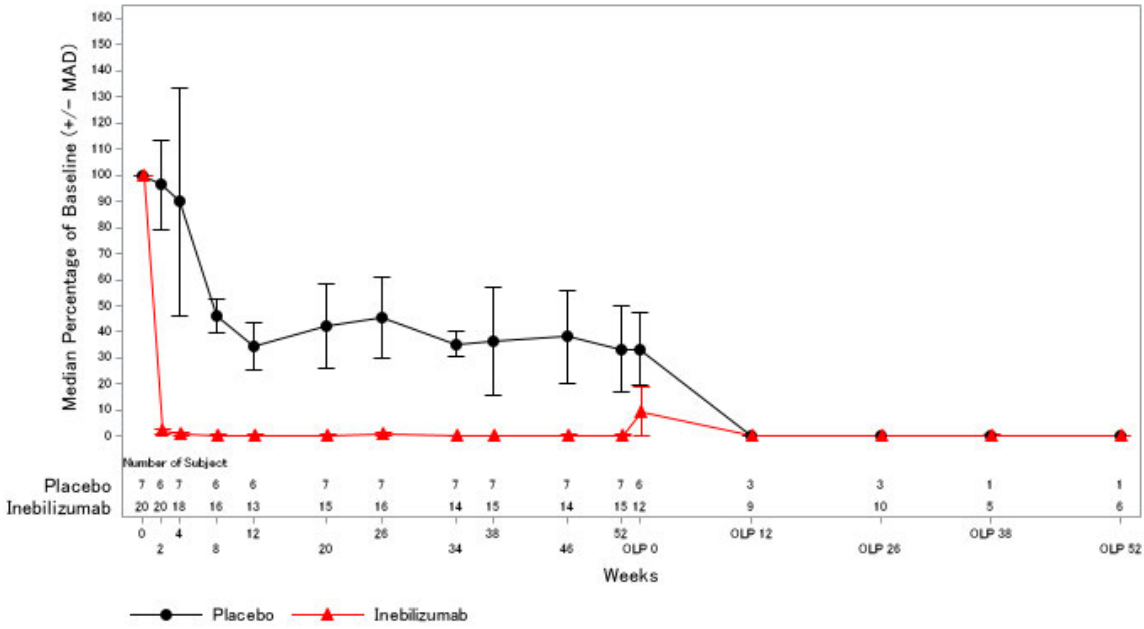


CD = cluster of differentiation; MAD = median absolute deviation
エラーバーは MAD を表す.
引用元：Figure 14.2.5.4.2.2 of Study MITIGATE CSR

図 2.5－1　ベースライン値のパーセンテージとしての CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時推移（FAS）

日本人集団においても，Inebilizumab の投与により CD20 陽性 B 細胞は迅速かつ持続的に除去された．Inebilizumab の初回投与から 2 週間後に，末梢血 CD20 陽性 B 細胞数は中央値で 90%以上減少し，52 週間の RCP 中 CD20 陽性 B 細胞数はその低下を維持した（図 2.5－2）.

OLP では，CD20 陽性 B 細胞数は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 90%以上の低下を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では Inebilizumab 投与開始直後から迅速に低下した.



CD = cluster of differentiation; MAD = median absolute deviation
エラーバーは MAD を表す.

図 2.5−2　ベースライン値のパーセンテージとしての日本人の CD20 陽性 B 細胞数の中央値の RCP 中の経時推移（FAS）

2.5.3.2.2　形質芽細胞及び形質細胞の細胞数

形質芽細胞及び形質細胞の細胞数は，本剤群において RCP の Week 12 までに有意な低下を示し，52 週間の RCP 中低値を維持した．OLP では，形質芽細胞及び形質細胞の細胞数は，Inebilizumab/Inebilizumab 群で低値を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では，OLP の Week 12 までに同程度の低下を示した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.2 項）.

日本人集団においても，形質芽細胞及び形質細胞の細胞数は，本剤群において RCP の Week 12 までに低下し，52 週間の RCP 中低値を維持した．OLP では，Inebilizumab/Inebilizumab 群で低値を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では，OLP の Week 12 までに低下した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.2.1 項）.

2.5.3.2.3　免疫グロブリン G4

Inebilizumab が投与された被験者における免疫グロブリン G4（IgG4）値の中央値は，RCP では 70%以上低下し，OLP 中低値を維持した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.3 項）. Week 8 以降，IgG4 値には，投与群間で明らかに持続的な差異が認められた．OLP のプラセボ/Inebilizumab 群では，時間の経過とともに，Inebilizumab/Inebilizumab 群が RCP に示した IgG4 値の低下と同程度の低下が認められた.

Inebilizumab が投与された被験者における IgG4 値の中央値は，日本人集団においても，全体

集団と同様に RCP では 70%以上低下し，OLP 中低値を維持した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.3.1 項）．また，OLP のプラセボ/Inebilizumab 群では，IgG4 値は本剤投与後に低下した．

2.5.3.2.4　免疫グロブリン E

Inebilizumab が投与された被験者における免疫グロブリン E（IgE）値の中央値は，RCP では 72.2%以上低下し，OLP 中低値を維持した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.4 項）．Week 12 以降，IgE 値には，投与群間で明らかに持続的な差異が認められた．OLP 中，プラセボ/Inebilizumab 群でも時間の経過とともに，Week 52 に IgE 値の中央値が 56.7%低下した．

日本人集団において，Inebilizumab が投与された被験者における IgE 値の中央値は，全体集団と同様に RCP では 70%以上低下し，OLP 中低値を維持した（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.2.1.2.4.1 項）．また，OLP のプラセボ/Inebilizumab 群では IgE 値は本剤投与後低下した．

2.5.3.3　免疫原性

RCP のベースライン時を含むいずれかの時点で ADA が発現した割合は，本剤群では 23.5%（被験者 68 名のうち 16 名）であり，プラセボ群では 10.4%（被験者 67 名のうち 7 名）であった．本剤群の 5 名（7.4%）及びプラセボ群の 3 名（4.5%）に，ADA の発現が RCP のベースライン後に認められた（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の表 2.7.2－4）．

投与日別及び ADA 発現状況別の曝露について，C_{max}，投与後 0 日から 14 日までの期間における濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14d}$）及び RCP にわたる AUC に基づいて評価したところ，ほとんど差は認められなかった．全体として，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の PK には，ADA による影響は認められなかった（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の表 2.7.2－5，表 2.7.2－6，図 2.7.2－8 及び図 2.7.2－9）．

なお，日本人において RCP のベースライン時を含むいずれかの時点で ADA が発現した割合は，本剤群では 15.0%（被験者 20 名のうち 3 名），プラセボ群では 28.6%（被験者 7 名のうち 2 名）であり，本剤群の 2 名（10.0%）及びプラセボ群の 1 名（14.3%）に，ADA の発現が RCP のベースライン後に認められた．これらの結果より，日本人と外国人において ADA 発現の傾向に顕著な差異はないと考えられた．

2.5.3.4　母集団薬物動態解析

線形及び非線形の消失経路を並列に有する 2 コンパートメント母集団 PK モデルは，MI-CP200，CD-IA-MEDI-551-1102 及び CD-IA-MEDI-551-1155 の 3 つの臨床試験データに基づいて既に構築されている（［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M 5.3.3.5］を参照のこと）．母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値を Module 2.7.2（臨床薬理試験）の表 2.7.2－10 にま

とめた．MITIGATE 試験の PK データを用いて，［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M 2.7.2］で述べた母集団 PK モデルの外的妥当性を検証した．

既に構築した母集団 PK 最終モデルは，MITIGATE 試験で観測された Inebilizumab の PK データ（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の図 2.7.2－14）を適切に記述しており，適応症間の PK の一貫性を裏付けた．外的妥当性検証の対象となった被験者に対する母集団推定値の平均バイアスは-0.453%，95%信頼区間（CI）は（-6.02%, 5.11%）であり，ゼロとの有意差はなかった（p＝0.871）．平均の不正確さ（imprecision）は 30.8%（95%CI［28.0%, 33.7%］）であった．ベースライン時の体重は，Inebilizumab の PK に関し統計的に有意な共変量であった．

ADA 発現状況，年齢，性別，人種，肝機能及び腎機能マーカー，ベースライン時の CD20 陽性 B 細胞数，ベースライン時の NMOSD の病態に関連する変数，並びに患者によく併用される低分子薬剤は，いずれも母集団 PK に影響しなかった．

2.5.3.5　曝露-反応解析

Inebilizumab の曝露量と有効性に係る主要評価項目及び 2 つの主要な副次的評価項目との関係について，MITIGATE 試験で収集したデータを用いて評価した．

曝露-反応解析（詳細は Module 5.3.4.2-1 報告書 159314 に記述）では，Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg の Inebilizumab を投与した各被験者に対して，以前に構築し外的妥当性が検証された Inebilizumab の母集団 PK 最終モデルを用いて定常状態での曝露量（定常状態の血清中濃度-時間曲線下面積［AUC_{ss}］，定常状態における最高血清中濃度［$C_{max,ss}$］及び定常状態における最低血清中濃度［$C_{min,ss}$］）を推定した．定常状態におけるこれらの曝露量を有効性データセットに併合して，E-R 解析を行った．イベント時間変数であるフレア発現日までの日数（TTTAF）に関する E-R 関係を Kaplan-Meier 法による TTTAF 推定曲線により検討し，傾向が認められた場合には Cox 比例ハザードモデルを用いて解析することとした（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.3.3 項）．

MITIGATE 試験で収集したデータより，Inebilizumab の曝露量と以下の有効性評価項目（フレア発現日までの日数，治療を要し判定委員会（AC）が判定したフレアの年間発現率及び Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合）との間に認められる E-R 関係は比較的平坦であることが示された．この所見により，MITIGATE 試験で用いた投与レジメンは有効性のプラトーに到達していることが確認された．

本剤群の被験者（N＝67）における TTTAF の中央値は，プラセボ群（N＝67）よりも大きかった．Kaplan-Meier 法による TTTAF 曲線により，AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の値が大きい被験者において TTTAF が若干長いことが示されたが，$C_{max,ss}$ にはそのような傾向は見られなかった．しかしながら，いずれの PK 曝露量パラメータも TTTAF の有意な予測因子ではなく，すべての被験者は Inebilizumab の投与により等しい効果が得られており，かつ用量増加は有効性向上にはつながらないことが確認された．

主要な副次的評価項目である，治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率は，本剤群に

おいてプラセボ群よりも低値であった．治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率がゼロであることと $C_{max,ss}$ の間の関係性に傾向は認められなかった．ロジスティック回帰モデル結果からは，Inebilizumab の AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ とフレアの年間発現率が Inebilizumab 投与患者においてゼロになる確率との間に有意な関連性は認められず（$p > 0.05$），E-R 関係は比較的平坦であることが確認された．

Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解の達成と $C_{min,ss}$ や $C_{max,ss}$ との間の関係性に傾向が見られなかった．ロジスティック回帰モデルの結果では，Inebilizumab が投与された被験者において，AUC_{ss} と Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成する確率との間に統計的に有意な関係性は示されなかった（$p > 0.05$）．

2.5.3.6　日本人と外国人の比較

MITIGATE 試験のデータを用いて日本人と外国人の PK 及び PD を比較した．300 mg の Inebilizumab を静脈内（IV）投与したとき，日本人の血清中濃度推移はおおむね外国人の推移の範囲内に含まれており，日本人の曝露量のパラメータは外国人の分布の中におおむね含まれていた．このことから，Inebilizumab の PK について，日本人と外国人で大きな差異はないと考えられた（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.3.1.1 項）．また，300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの大部分の日本人の CD20 陽性 B 細胞はベースラインの値に比べて 10%未満の推移を示し，CD20 陽性 B 細胞が外国人と同様にほぼ完全に除去されていることが示された（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の第 2.7.2.3.1.2 項）．

2.5.3.7　外因性要因

米国（US）の被験者と US 以外の被験者とを比較した部分集団解析で認められた有効性の差異について更に検討するため（Module 2.7.3［臨床的有効性の概要］の第 2.7.3.2.2.4 項），Inebilizumab が投与された被験者の PD について US の被験者と US 以外の被験者で比較した結果，集団間の差は示されなかった（Module 2.7.2［臨床薬理試験］の図 2.7.2－16 及び図 2.7.2－17）．

2.5.3.8　推奨用量

推奨投与レジメンは，300 mg 固定用量の Inebilizumab を IV 投与により，Day 1，Day 15，Week 26 及びそれ以降は 6 ヶ月毎に投与するものである．1 回 300 mg の用量は，有効性がプラトーに達している用量であり，PK の変動による影響を最小限に抑制すると共に，B 細胞を強力かつ持続的に除去し，治療によるベネフィットを患者にもたらすことを確実なものとした．臨床的有効性及び安全性データ（Module 2.7.3［臨床的有効性の概要］及び Module 2.7.4［臨床的安全性の概要］）からは，成人 IgG4-RD 患者におけるベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された．また，主要評価項目及び主要な副次的評価項目に関する E-R 解

析を行った．その結果，Day 1，Day 15，Week 26 及びそれ以降 6 ヶ月毎に 300 mg 用量を IV 投与することは IgG4-RD 患者に対する治療法として適切な Inebilizumab の投与レジメンであることが確認された（Module 2.7.2［臨床薬理試験］）．Inebilizumab の PK 及び PD は日本人と外国人で差異がないことから，日本人での投与レジメンも 300 mg 固定用量の Inebilizumab を IV 投与により，Day 1，Day 15，Week 26 及びそれ以降は 6 ヶ月毎に投与することが適切であると考えられる．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　デザインの重要点

2.5.4.1.1　MITIGATE 試験のデザイン

MITIGATE 試験は，成人 IgG4-RD 患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を評価するために実施した無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同第 III 相試験である．本試験の主な目的は，IgG4-RD 患者のフレアリスク低減における Inebilizumab の有効性を評価することである．副次的目的は，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の安全性及び忍容性を評価すること及び疾患活動性に関するその他の指標に対する Inebilizumab の効果を評価することである．

本試験は，最長 28 日間のスクリーニング期間，52 週間の RCP，任意参加による 3 年間の OLP のほか，OLP に参加しない被験者及び OLP 中に投与を中止した被験者を対象とした，治験薬投与中止後 2 年間の安全性フォローアップ期間（SFUP）からなる．被験者を IgG4-RD の新規診断又は IgG4-RD の再発により層別化し，Inebilizumab 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為に割り付け，RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に静脈内（IV）投与を行った．RCP を完了した被験者には，3 年間の OLP に参加する機会が与えられた．RCP にプラセボ群に割り付けた被験者は，OLP の Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab の投与が行われた．RCP に本剤群に割り付けた被験者には，OLP の Day 1 に Inebilizumab を投与し，Day 15 にはプラセボを投与することにより，治験実施施設及び被検者に対して，RCP における割付の盲検性を維持した．以降の OLP 中は両群ともに 6 ヶ月毎に Inebilizumab の投与が行われた．

MITIGATE 試験 CSR の第 8.1 項では，本試験のデザインの詳細が記述されている．

2.5.4.1.2　試験期間

MITIGATE 試験の RCP を 52 週間としたことにより，適切な件数のフレアイベントを集積することができ，主要評価項目の解析に加えて，完全寛解やレスキュー治療の必要性などを含め，長期的な有効性の評価が可能となった．3 年間の OLP により，IgG4-RD 患者集団における Inebilizumab の長期の安全性や有効性の持続性について今後評価が可能となる．

2.5.4.1.3　試験対象集団

IgG4-RD と診断される，つまり 2019 年 ACR/EULAR（米国リウマチ学会／欧州リウマチ学会）IgG4-RD 分類基準（Wallace et al, 2020）を満たし，GC 治療を要するような活動性のある病状（新規発症又は再発）が直近で認められたか継続されているかのどちらかであり，かつ罹患歴のある臓器／部位が少なくとも 2 つあり将来のフレア発現のリスクが高いとみられる者を MITIGATE 試験の適格患者とした．MITIGATE 試験 CSR の第 8.3 項では，適格基準の詳細が記述されている．

IgG4-RD 患者では，GC によるフレア治療の減量や中止後にフレアが発現するリスクが上昇する（Abraham and Khosroshahi, 2017）．そのため，MITIGATE 試験では，疾患活動性を示し，GC 治療が行われている期間に IgG4-RD 患者を組入れることにより，主要有効性評価項目であ

るイベント（フレア）が発現する可能性を高くした．更に，フレアは通常，ステロイド減量療法の開始が検討される時期に発現することから（Khosroshahi et al, 2015），このような状況下でInebilizumab の試験を行うことにより，本剤が想定する臨床的使用法に直接関連するデータを得ることができる．更に，試験期間中にフレアが発現する可能性を高くするために，既知のフレア発現リスク因子である，多臓器障害の病歴がある患者集団を組入れることとした（Khosroshahi et al, 2015; Omar et al, 2020; Abraham and Khosroshahi, 2017; Zhang and Stone, 2019）．

治験参加に当たって，無作化前及び無作為化時点で 3～8 週間の GC によるフレア治療が行われていることを被験者の要件とした．被験者は，その後治験実施計画書の定めに従って 8 週間をかけて漸減を行い GC 治療を中止することとした．両治療群において同一 8 週間のステロイド漸減療法を実施することにより，GC 治療がフレアリスクに及ぼす作用を標準化して，有効性の解釈が確実に行えるようにした．GC 治療期間（11～16 週間）は，世界各地で通常行われている GC によるフレア治療レジメンと一致している（Okazaki et al, 2022; Lohr et al, 2020; Abraham and Khosroshahi, 2017; Khosroshahi et al, 2015）．

2.5.4.1.4　有効性評価項目の妥当性

2.5.4.1.4.1　主要評価項目

MITIGATE 試験の主要評価項目は，52 週間の RCP において，Day 1 から，AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数で定義される，フレア発現までの期間である．本試験において，フレアとは，1 項目以上の臓器特異的なフレア基準を満たし，明確な他の原因診断又は矛盾する生検所見がない，新たに発現又は悪化した IgG4-RD 疾患活動の徴候及び症状と定義される．フレア発現日は，治験担当医師がフレアに対して必要と判断した治療（新規若しくは増量した GC 治療，他の免疫療法，又は介入処置）の開始日と定義する．

フレア期間には，臓器の炎症や機能障害，線維化及び臓器損傷の蓄積，生活の質の低下，通常は GC で行われる寛解を目的とした治療開始の必要性が認められることから，これらのイベントは患者にとって臨床的な意義があると共に，各種の臓器系や IgG4-RD 患者の疾病重症度全般に及ぶ臨床的ベネフィットの直接的な指標となる．フレアが最初に治療されるまでの日数を主要評価項目としたが，それは本疾患を有する患者において，フレアが最も重要な IgG4-RD に関連したイベントであることによる．

主要評価項目に該当するフレアを選別するためには，臓器別にフレア基準を策定して，フレアの診断を統一することが必要であった．MITIGATE 試験は世界中の治験実施施設で行われ，かつ，本疾患のすべての臓器特異的な発現を熟知している治験担当医師ばかりではないことを踏まえて，このような基準に加えてフレアの中央判定を行うことによって，一貫性のある結果が取得可能となった．試験をデザインした時点ではそのような基準が存在していなかったことから，治験依頼者は，さまざまな臓器別症状の管理を行っている国際的な IgG4-RD を専門とする臨床医と協力した．その結果作成されたフレア基準は，イベントがフレアと判定されるために，どのような所見が必須であって，また，どのような所見が含まれてはならないかを規定した．作成されたフレア基準には，IgG4-RD フレアにより影響が及びやすい 13 の臓器それぞ

れについて規定が作成されたほか, 関与する可能性がある他の臓器についても追加の基準が定められた（治験実施計画書付録 D，MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.1 項）．この基準を策定する際の原則は，以下のとおりであった：

- 各臓器に対する通常の治療法が反映されていること.
- 各被験者の症状に対してどの評価法が適切であるかを治験担当医師が臨床的な洞察力により決定でき，特定の評価法を排除したり，強要したりしないこと.
- 臓器や組織に起こりうるさまざまな症状を提示することにより，複数の主要な所見のうち 1 つ以上の項目に基づいてフレア基準に適合できるようにすること.

フレアの可能性があるイベントごとに，治験担当医師は，フレアの評価を開始するに至った観察所見，患者が報告した新規症状や増悪，身体検査異常の新規発現や増悪，臨床検査値異常の新規発現や増悪，画像異常所見の新規発現や増悪，生検結果，その他の所見を示すと共に，それぞれの評価対象臓器及び当該イベント全般について叙述を提出した. これらの情報は, AC が審査を行う際のデータセットのもととなった. 重要なこととして, バイアスを避けるために, AC は，フレア治療に関する情報を知らされることはなく，また，治験担当医師は，AC の判定結果を知らされることなく治療方針を決定した.

要約すると，本試験用に新たに作成したフレア基準は，世界中で行われている診療行為を反映し，どの臓器のフレアでも判定が可能で，試験に客観性と統一性をもたらした.

Module 2.7.3.1.3.2.1 には，フレア判定に使用した基準，フレア発現日の定め方及び AC 判定法に関する追加説明を示す.

2.5.4.1.4.2　副次的有効性評価項目

MITIGATE 試験の主要な副次的評価項目は，次のとおりである：

- RCP 中の，治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率.
- Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合．これは，Week 52 に明らかな疾患活動性がないこと*，RCP 中に AC 判定フレアが発現しなかったこと，及び規定された 8 週間の GC 漸減投与を除き，フレア又は疾患コントロールのための治療が行われなかったことを満たした場合と定義する.
- Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合．これは，Week 52 に明らかな疾患活動性がないこと*，RCP 中に AC 判定フレアが発現しなかったこと，及び規定された 8 週間の GC 漸減投与を除き，フレア又は疾患コントロールのためのコルチコステロイド投与が行われなかったことを満たした場合と定義する.

*注：明らかな疾患活動性がないとは，IgG4-RD Responder Index（Wallace et al, 2018）スコアが 0 であること，又は身体所見，臨床検査所見，病理所見若しくはその他のエビデンスに基づき，治験担当医師が疾患活動性を認めないと判断することのいずれかと定義する.

副次的評価項目である年間フレア発現率は，治療を要し AC が判定したフレアであって，RCP に発現した被験者当たりの件数について評価する（主要評価項目は初回の RCP フレアを評価するものであり，この点で主要評価項目と異なる）．フレアの再発は IgG4-RD に一般的に認められ，病勢進行の指標であることから，疾患のこの側面に対する Inebilizumab の有効性を評価することが重要であると考えられた．

フレアのない完全寛解に関連して，複数の要素から構成される 2 つの主要な副次的評価項目を選定したのは，当該疾患の臨床的に有意義な他の側面に対する Inebilizumab の作用を示すためである．すなわち，これらの評価項目では，追跡期間の完了時点で，疾患が活動期にあるのか，あるいは鎮静期にあるかを調査する．フレアのない完全寛解に関する評価項目により，RCP 中にフレアが発現し，フレア治療が行われたか否かについて検討すると共に，52 週完了時点における疾病状況（活動性か非活動性か）について検討する．以上のように，これらの評価項目では，過去 52 週間に発現したイベントが反映されるのみでなく，Inebilizumab によって鎮静期に至る見込みが高まるか否かが反映される．

MITIGATE 試験におけるその他の副次的評価項目は，次のとおりである：

- AC によるフレア判定の有無に関わらず，RCP 中に疾患活動性の新規発現又は悪化に対して治験担当医師が行う治療（投薬又は処置）開始までの期間
- RCP の，治療の有無を問わない AC が判定したフレアの年間発現率
- RCP 中に IgG4-RD コントロールの目的で投与された累積 GC 用量として算出される GC 使用量

その他の副次的評価項目は，Inebilizumab の有効性を総合的に評価するために選定した．主要有効性評価項目の頑健性を確認するため，疾患活動性の新規発現又は悪化に対して初回治療が行われるまでの日数に関する分析を行った．対象には AC 判定フレアに限定せず，すべてのフレアを含めた．同様に，主要な副次的評価項目である，治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率について，頑健性を確認するため，治療の有無とは無関係にフレアの分析を行った．

一般的に，活動性の IgG4-RD フレアの治療には GC が用いられる．しかし，GC 曝露を最低限に抑えることは，患者にとって臨床的意義があると考えられる．骨，皮膚，筋肉，副腎や眼に対して GC が及ぼす周知の副作用を抑制するのみでなく，GC が関係する体重増，糖尿病，高血圧及び精神神経的影響を抑制するためである（Miloslavsky et al, 2017）．このことは，GC 投与が禁忌となる重大な合併症状を有する患者集団において特に重要である．臨床的意義のある評価項目として累積 GC 用量を評価する根拠は，Inebilizumab によってフレアのリスクや年間フレア発現率が低下し，その結果フレア治療に投与される GC の用量が減少するという仮説に基づいている．

2.5.4.1.5　統計学的手法

RCP における有効性解析は，最大の解析対象集団（FAS）に基づいて行った．FAS には，試験中に治験薬の投与が 1 回以上行われた全割付被験者が含まれる．本試験では全被験者に治

験薬が投与されたため、有効性解析には無作為割付がなされた全被験者を含めた（intent-to-treat）．被験者は無作為化された投与群に基づいて解析された．OLP における有効性解析は，OLP 集団に基づいて行った．OLP 集団には，OLP 中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．

主要有効性評価項目については，Inebilizumab とプラセボとのハザード比（HR）及びその 95%CI を推定した．推定には Cox 比例ハザードモデルを用いて行い，治療群（Inebilizumab 又はプラセボ）及び層別化因子を説明変数とした．

主要帰無仮説は，両側 α=0.05 で検定した．治療群間の比較に統計学的な有意差が認められた場合にのみ，3 つの主要な副次的評価項目について，多重性を考慮した検定手順により検定を行うこととした．詳細は，SAP 第 5 項（MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.9 項）に記述されている．

治療効果の一貫性について検討するため，主要評価項目及び 3 つの主要な副次的評価項目に関して部分集団解析を実施した．解析項目として，年齢，性別，地域，ベースラインの血清 IgG4 値，ベースラインにおける enhanced liver fibrosis（ELF）スコア，IgG4-RD 症状の初発・再発，及びベースラインを含め RCP の任意の時点における ADA の発現状況を含めた．治療効果の名目上の p 値及び 95% CI は，各部分集団解析について算出した．フォレストプロットを作成して，全体的な治療効果と，異なる部分集団における治療効果との一貫性を視覚的に提示した．

また，全体集団と日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）との一貫性の比較のために，追加解析を実施した．追加解析の詳細については，SAP（M 5.3.5.4-2）に記載した．

2.5.4.2　人口統計学的特性及びベースライン特性（全体集団）

全体で 135 名（本剤群で 68 名，プラセボ群で 67 名）を無作為に割り付けて試験に組入れた．全体で 127 名（本剤群で 64 名［94.1%］，プラセボ群で 63 名［94.0%］）が 52 週間の RCP を完了し，これらの被験者のうち全体で 102 名（本剤群で 53 名，プラセボ群で 49 名）が OLP に移行した（MITIGATE 試験 CSR の第 9.1 項）．

ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，両治療群間でおおむね同程度であった．全体で，被験者の 35%が女性であった．IgG4-RD に関する疫学所見では男性に好発とされており，これと一致していた．新規 IgG4-RD 診断例の割合及び再発例の割合は，治療群間で同程度であった．罹病期間の中央値は，本剤群とプラセボ群とで同程度であった．ほとんどの被験者では，組織学的に疾患の影響を受けた臓器数が 2～5 であった（本剤群 49 名［72%］，プラセボ群 50 名［74.6%］）．

男女比及び日本人と日本人以外の被験者の比率に投与群間で若干の差異が認められた．US 被験者では，非 US 被験者と比較して，肥満，過体重や再発例の割合が高かった．しかし，2.5.1.3.1 で考察したように，文献からは，世界各地の IgG4-RD 患者において，年齢，性別や臓器分布などの主要な疾患特性が類似していることが示されている（Jha et al, 2024; Lu et al, 2021;

Wang et al, 2019）．MITIGATE 試験においてベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，US 被験者と US 以外の被験者においておおむね同程度であった．疾患の症状及び疾患の管理法は，US と US 以外の地域においてほぼ類似している（Floreani et al, 2020; Khosroshahi et al, 2015）．

組み入れた被験者集団の特性を解析すると，世界各地で報告されている大規模 IgG4-RD 患者コホートと顕著な類似性が認められることから（Kogami et al, 2023; Wallace et al, 2019; An et al, 2024; Liu et al, 2023; Martin-Nares et al, 2024; Ding et al, 2024; Spandorfer et al, 2023），この被験者集団は広く IgG4-RD 患者全体を反映するものであることが確認される．以下のような類似性が認められる：

- 男性に好発（MITIGATE 試験では 65.2%，引用コホートでは 56～71%）
- 発現年齢（MITIGATE 試験では 58.2 歳，引用コホートでは 53～68 歳）
- 組入れ前の罹患臓器数（MITIGATE 試験では中央値で 4，引用コホートでは中央値で 2～4，別の報告ではコホートの 65.7%で罹患臓器 4 以上）
- 損傷臓器の分布（組織学的検査及び MITIGATE 試験被験者の適格性の根拠となった直近の発現フレアに基づいて分類した高頻度損傷臓器は，膵臓，リンパ節，顎下腺，胆管，腎臓及び涙腺であった［MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.6.1 及び付録 4 の表 14.1.6.1.503］．引用コホートで報告頻度が高かった臓器は，膵臓，リンパ節，顎下腺，眼窩/涙腺及び肺であった．）

ほかにも，MITIGATE 試験の被験者集団と実臨床の IgG4-RD 患者集団との類似性が明白に認められる．第一に，MITIGATE 試験のプラセボ群では，大部分の被験者が RCP 中に IgG4-RD フレアを発現しており（40/67，59.7%），治療中止後に高率で再発が起こる実臨床の状況を反映している（Zhongfei et al, 2022; Peng et al, 2024）．また，試験中に発現したフレアにより罹患した臓器の分布は（付録 4 の表 14.1.6.1.504），実臨床の患者コホートでフレアにより罹患した臓器と類似している（Liu et al, 2020; Peng et al, 2024）．第二として，MITIGATE 試験では，フレアに伴いバイオマーカーである IgG4 値が上昇し，程度は弱いものの IgE 値も上昇している（付録 4 の表 14.1.6.1.505）．これらのバイオマーカーの変化は，通常疾患活動性が亢進している時期に認められ，患者のモニタリングとして実臨床で用いられている（Stone, 2012; Wallace et al., 2016; Zhongfei et al, 2022）．第三に，MITIGATE 試験被験者は，全例が ACR/EULAR 分類基準を満たし（Wallace et al, 2019），スコアは 20 点以上であった．この分類基準は，IgG4-RD の診断補助として医療者により用いられており，このスコアの閾値には高い特異性と感度が認められている（それぞれ 97.8%及び 82.0%）．第四として，本試験には新規診断患者（45.9%）と再発患者（54.1%）とが組み入れられており，後者では疾病期間の中央値が 3.6 年であり，最長では 20.5 年であった（付録 4 の表 14.1.6.1.506）．本試験は，発症後まもない患者と長期罹患者の両方を反映している．

以上をまとめると，MITIGATE 試験では，広範な IgG4-RD 患者を組み入れており，実臨床での IgG4-RD 患者の特性が反映されている．そのため，本試験の結果は，広く IgG4-RD 患者

集団における有効性を支持するものである．

2.5.4.2.1　サブグループ解析（日本人集団）

日本人集団全体で 27 名（本剤群で 20 名，プラセボ群で 7 名）を無作為に割り付けて試験に組入れた．26 名（本剤群で 19 名［95.0%］，プラセボ群 7 名［100%］）が 52 週間の RCP を完了し，これらの被験者のうち 25 名（本剤群で 19 名，プラセボ群で 6 名）が OLP に移行した（M 5.3.5.4-3, Table 14.1.1.1_J）．

ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，両治療群間でおおむね同程度であった．全体で，被験者の 37.0%が女性であった．IgG4-RD に関する疫学所見では男性に好発とされており，日本人集団においても，これと一致していた．新規 IgG4-RD 診断例の割合及び再発例の割合は，治療群間で同程度であった．罹病期間の中央値は，本剤群とプラセボ群とで同程度であった．ほとんどの被験者では，組織学的に疾患の影響を受けた臓器数が 2～5 であった（本剤群 15 名［75.0%］，プラセボ群 5 名［71.4%］）．

2.5.4.3　有効性に関する結果

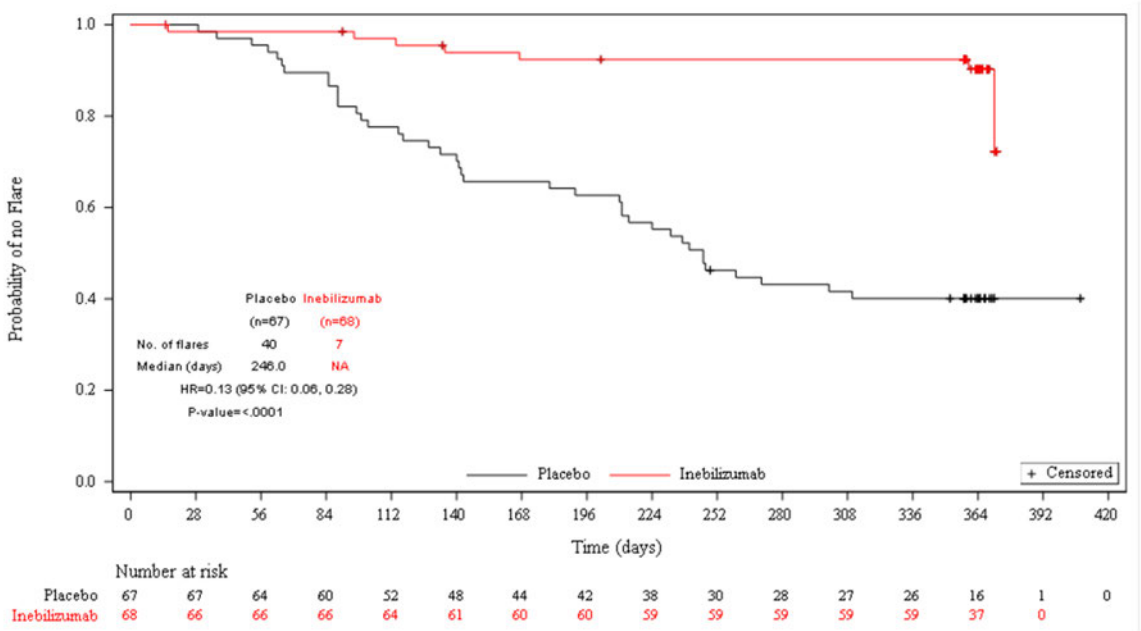
2.5.4.3.1　主要評価項目（全体集団）

Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを RCP 中に有意に低下させると共に（HR 0.13［95% CI: 0.06, 0.28; p < 0.0001］），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を有意に延長した．フレアが最初に治療されるまでの日数の中央値は，プラセボ群では 246 日であったが，本剤群では，フレア発現率が低いために推定不能であった（表 2.5－1，図 2.5－3）．本剤群の計 7 名（10.3%）及びプラセボ群の 40 名（59.7%）には，RCP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが発現した．MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1.505 では，これらのフレアの詳細を提示している．

表 2.5－1　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Number of subjects with a IgG4-RD flare	40 (59.7%)	7 (10.3%)
Number of censored subjects	27 (40.3%)	61 (89.7%)
Median time to flare[a] (days)	246.0	NA
95% CI[a]	(191.0, NA)	(371.0, NA)
Hazard ratio[b]		0.13
95% CI[b]		(0.06, 0.28)
p-value[b]		<0.0001

AC = Adjudication Committee; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; NA = not applicable
[a] Kaplan-Meier 法による．
[b] Cox 回帰分析法による．IgG4-RD 発現状況を層別化因子とし，プラセボを基準群とした．
引用元：Table 14.2.1.1.1 of Study MITIGATE CSR



AC = Adjudication Committee; HR = hazard ratio; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; NA = not applicable; No = Number; RCP = randomized-controlled period
RCP を完了せず，かつ RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアを発現しなかった場合には，中止時点において打ち切りとした．
引用元：Figure 14.2.5.1.1 of Study MITIGATE CSR

図 2.5－3　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）

2.5.4.3.1.1　主要評価項目の追加解析（全体集団）

治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数に関する，事前に規定した追加解析の結果は，主要解析結果と一致しており（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.1.2，表 14.2.1.1.3，表 14.2.1.1.4 及び 表 14.2.1.1.5），主要評価項目の結果の頑健性を確認した．

事後解析に基づくと，Inebilizumab の治療効果によるフレアリスクの低下は，治療開始から 10～13 週という早期に認められた（M 2.7.3.2.2.1.1）．

RCP 中のフレアにより病変が生じ，主要評価項目に寄与した臓器の数は，試験集団全体で 1～5 であり，大半のフレア（62.2%）では，2 以上の臓器に影響が認められたが，治療群間で明らかな差異はなかった．本剤群ではフレアにより 3 臓器よりも多く病変が生じた例はなかったが，プラセボ群では 3 件のフレアによりそれぞれ 4～5 の臓器に病変が生じている（付録 4 の表 14.1.6.1.504）．試験集団全体において試験期間に発現したフレアにより罹患した臓器の分布は，文献中のコホートにおける病変臓器と類似しており（Liu et al, 2020; Peng et al, 2024），本剤群とプラセボ群とでも類似していた．また，試験期間中に発現したフレアにより高頻度で罹患した臓器は，胆管，涙腺，リンパ節，眼窩，膵臓・総胆管及び唾液腺であった．本剤群でフレア数が少なかったことから結論は限定的であるものの，臓器の一部には治療群間で差異がある可能性が認められた．

RCP 中に主要有効性評価項目に関連する 47 件のフレアが発現し，このうち 35 件（74.5%）は，症例を精査した 3 名の AC 委員の見解が一致していた（付録 4 の表 14.2.1.1.5.504）．このような全会一致で判定されたフレアは，プラセボ群（n=31，77.5%）と本剤群（n=4，57.1%）のいずれにも発現した．

2.5.4.3.1.2　主要評価項目（日本人集団）

Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを RCP 中に低下させると共に（HR 0.0），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を延長した．フレアが最初に治療されるまでの日数の中央値は，プラセボ群では 246.0 日であったが，本剤群では，フレアが発現しなかったため算出不能であった（表 2.5－2 及び図 2.5－4）．プラセボ群 4 名（57.1%）で，RCP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが発現したが，本剤群では 1 名も発現しなかった．Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.3.2.1.505_J では，これらのフレアの詳細を提示している．

なお，日本人集団では計 27 名のうち，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが発現した被験者は 4 名のみであったことから，2.5.4.3.1.1 に記載した治療を要し AC が判定した初回 IgG4-RD フレア発現日までの日数に関する 4 つの追加解析は実施しなかった．

日本人集団ではプラセボ群の 4 名に RCP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが発現したが，それぞれの発現日は治験薬投与開始から 65 日，142 日，240 日，246 日後であった．

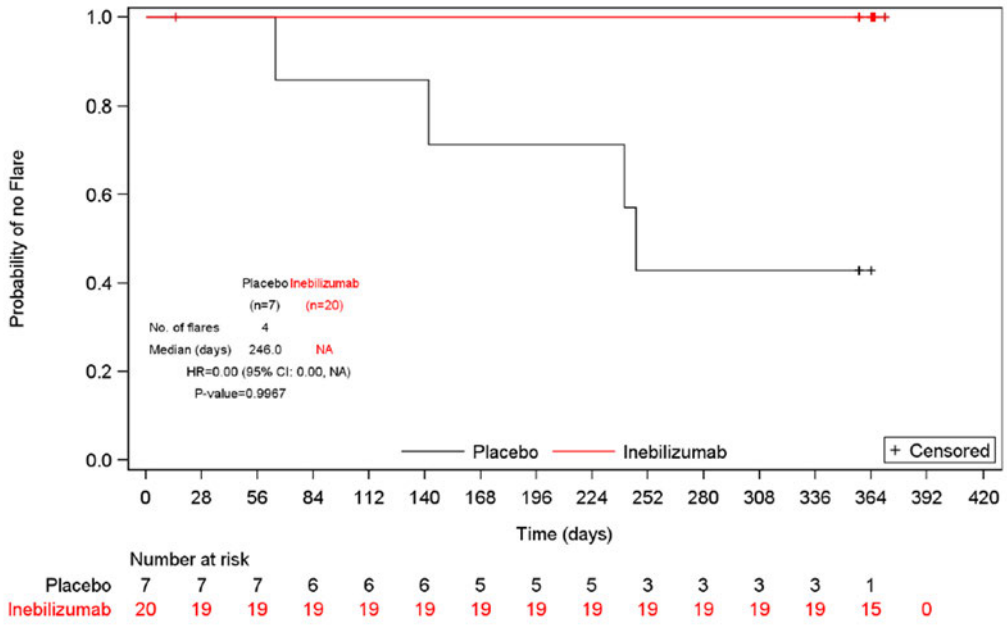
RCP 中のフレアにより病変が生じ，主要評価項目に寄与した臓器の数は，プラセボ群で 1 が

1 名，2 が 2 名，5 が 1 名であり，大半のフレア（75.0%）では，複数臓器に影響が認められた．（Module 5.3.5.4-3, Table 14.1.6.1.504_J）．試験期間中に発現したフレアにより複数回罹患した臓器は，リンパ節及び唾液腺（いずれも 2 件）であった．

表 2.5－2　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS)（日本人集団）

Subgroup		Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Region 4 - Japan	Number of subjects with an IgG4-RD flare	4 (57.1%)	0
	Number of censored subjects	3 (42.9%)	20 (100%)
	Median time to flare[a]	246.0	NA
	95% CI[a]	(65.0, NA)	(NA, NA)
	Hazard ratio[b]		0.0
	95% CI[b]		(0.0, NA)
	P-value[b]		0.9967
Region 4 - Non-Japan	Number of subjects with an IgG4-RD flare	36 (60.0%)	7 (14.6%)
	Number of censored subjects	24 (40.0%)	41 (85.4%)
	Median time to flare[a]	241.5	NA
	95% CI[a]	(180.0, NA)	(371.0, NA)
	Hazard ratio[b]		0.2
	95% CI[b]		(0.1, 0.4)
	P-value[b]		<.0001
Region 4 interaction with treatment	P-value		0.9851

AC = Adjudication Committee; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; NA = not applicable
[a] Kaplan-Meier 法による．
[b] Cox 回帰分析法による．IgG4-RD 発現状況を層別化因子とし，プラセボを基準群とした．
引用元：Table 14.2.2.1 of Study MITIGATE CSR



AC = Adjudication Committee; HR = hazard ratio; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; NA = not applicable; No = Number; RCP = randomized controlled period
RCP を完了しなかった，かつ，RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアがなかった場合には，中止時点において打ち切りとした．
引用元：Figure 14.2.5.1.1_J of Module 5.3.5.4-3

図 2.5－4　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）（日本人集団）

2.5.4.3.2　主要な副次的評価項目（全体集団）

多重性の調整後，これらの 3 つの主要な副次的評価項目は，すべて統計学的有意性を示した（表 2.5－3）.

RCP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率は，本剤群で有意に低下していた．治療の有無や AC 判定を問わず，治験担当医師が判定したフレアの年間発現率について事後解析を実施したところ，同様の結果が示された（発現率比 0.19［95% CI: 0.10, 0.36］，名目上の p 値 ＜0.0001）（Module 2.7.3.2.2.2）.

プラセボ群と比較して，本剤群では主要な副次的評価項目である Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者及び Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合が有意に高かった．RCP の Week 26 時点においても，プラセボと比較して，Inebilizumab に有意なベネフィットが認められている（名目上の p 値 ＜0.0001）（Module 2.7.3.2.2.2）.

表 2.5－3　主要な副次的有効性評価項目の要約（RCP，FAS）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Annualized Flare Rate[a]	0.71	0.10
95% CI of annualized flare rate[a]	(0.53, 0.94)	(0.05, 0.21)
Rate ratio[a]		0.14
95% CI of rate ratio[a]		(0.06, 0.31)
p-value[a]		<0.0001
Proportion of Subjects Achieving Flare-Free, Treatment-free Complete Remission at Week 52		
Flare-free, treatment-free, complete remission at week 52[b]	15 (22.4%)	39 (57.4%)
Odds ratio[c]		4.68
95% CI of odds ratio[c]		(2.21, 9.91)
p-value[c]		<0.0001
Proportion of Subjects Achieving Flare-Free, Corticosteroid-free Complete Remission at Week 52		
Flare-free, corticosteroid-free, complete remission at week 52[d]	15 (22.4%)	40 (58.8%)
Odds ratio[c]		4.96
95% CI of odds ratio[c]		(2.34, 10.52)
p-value[c]		<0.0001

AC = Adjudication Committee; GC = glucocorticoid; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; RCP = randomized controlled period

[a] 治療群及び層別化因子を共変量とした負の二項モデルによる．

[b] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象としたコルチコステロイド治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完了しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD Responder Index スコアの評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

[c] 治療群及び層別化因子を共変量とした負の二項モデルによる．

[d] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象としたコルチコステロイド治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完了しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD の疾患活動性評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

引用元：Table 14.2.1.1 of Study MITIGATE CSR

本剤群において，フレアのない完全寛解に係る主要な副次的評価項目を達成しなかった被験者割合は，主要評価項目に係るイベント（RCP 中に治療を要し AC が判定した初回フレア）が発現した被験者割合よりも高かった．具体的には，本剤群においては，治療が行われておらずフレアのない完全寛解は 29/68 名の被験者（42.7%）で達成されず，また，コルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解は 28/68 名の被験者（41.2%）で達成されなかった（表 2.5－3）が，主要評価項目に係るフレアが発現したのは，7/68 名（10.3%）であった（図

2.5－3)．フレアのない完全寛解に係る評価項目は，被験者にフレアが発現した場合，RCP 中に IgG4-RD 治療が行われた場合，そして，RCP の Week 52 時点の評価で疾患活動性が認められた場合には，達成されない．Inebilizumab 投与被験者が，治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成しなかった理由について分析すると，フレアが発現したのが 1/68 名 (1.5%)，Week 52 に疾患活動性が認められたのが 19/68 名（27.9%），IgG4-RD フレア治療が行われたのが 7/68 名（10.3%），RCP を完了しなかったのが 7/68 名（10.3%）であった（付録 4 の表 14.2.1.4.1.502，フレアのない完全寛解に至らなかった理由が複数ある場合もあることに留意)．コルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解に係る評価項目についても，同様の所見であった（付録 4 の表 14.2.1.4.3.502)．

2.5.4.3.2.1　主要な副次的評価項目（日本人集団）

3 つの主要な副次的評価項目すべてにおいて本剤群で改善が認められた（表 2.5－4，表 2.5－5 及び表 2.5－6)．

RCP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率は，本剤群で低下していた．治療の有無や AC 判定を問わず，治験担当医師が判定したフレアの年間発現率について事後解析を実施したところ，同様の結果が示された（発現率比 0.13［95%CI: 0.02, 0.64］）（Module 2.7.3.2.2.2.1)．

プラセボ群と比較して，本剤群では主要な副次的評価項目である Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者及び Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合が高かった．日本人集団では，Week 26 時点の寛解割合に両群で大きな差はなかったが，本剤群の寛解割合は全体集団と日本人集団とで大きな差はなかった．日本人集団ではプラセボ群が少ないため，1 名あたりの割合が大きいことが要因として考えられた．（Module 2.7.3.2.2.2.1)．

表 2.5－4　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率（RCP，FAS）（日本人集団）

Subgroup		Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Region 4 - Japan	Annualized flare rate[a]	0.67	0.00
	95% CI of annualized flare rate[a]	(0.22, 2.07)	(0.00, .)
	Rate ratio[a]		0.00
	95% CI of rate ratio[a]		(0.00, .)
	P-value[a]		0.9804
Region 4 - Non-Japan	Annualized flare rate[a]	0.72	0.14
	95% CI of annualized flare rate[a]	(0.54, 0.98)	(0.07, 0.29)
	Rate ratio[a]		0.19
	95% CI of rate ratio[a]		(0.09, 0.42)
	P-value[a]		<.0001
Region 4 interaction with treatment	P-value		0.9518

[a] 治療群及び層別化因子を共変量とした負の二項モデルによる．
引用元：Table 14.2.2.2 of Study MITIGATE CSR

表 2.5－5　Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合（RCP，FAS）（日本人集団）

Subgroup		Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Region 4 - Japan	Flare-free complete remission at Week 52[a]	1/7 (14.3%)	10/20 (50.0%)
	Odds ratio[b]		5.75
	95% CI of odds ratio[b]		(0.55, 60.53)
	P-value[b]		0.1450
Region 4 - Non-Japan	Flare-free complete remission at Week 52[a]	14/60 (23.3%)	29/48 (60.4%)
	Odds ratio[b]		5.54
	95% CI of odds ratio[b]		(2.34, 13.13)
	P-value[b]		<.0001
Region 4 interaction with treatment	P-value[b]		0.8843

[a] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象とした治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完了しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD の疾患活動性評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

[b] 治療群及び層別因子を共変量としたロジスティック回帰モデルに基づく．

引用元：Table 14.2.2.3 of Study MITIGATE CSR

表 2.5－6　Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合（RCP，FAS）（日本人集団）

Subgroup		Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Region 4 - Japan	Flare-free complete remission at Week 52[a]	1/7 (14.3%)	10/20 (50.0%)
	Odds ratio[b]		5.75
	95% CI of odds ratio[b]		(0.55, 60.53)
	P-value[b]		0.1450
Region 4 - Non-Japan	Flare-free complete remission at Week 52[a]	14/60 (23.3%)	30/48 (62.5%)
	Odds ratio[b]		5.99
	95% CI of odds ratio[b]		(2.53, 14.20)
	P-value[b]		<.0001
Region 4 interaction with treatment	P-value[b]		0.9403

[a] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象としたコルチコステロイド治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完遂しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD の疾患活動性評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

[b] 治療群及び層別因子を共変量としたロジスティック回帰モデルに基づく．

引用元：Table 14.2.2.4 of Study MITIGATE CSR

本剤群において，フレアのない完全寛解に係る主要な副次的評価項目を達成しなかった被験者割合は，主要評価項目に係るイベント（RCP 中に治療を要し AC が判定した初回フレア）が発現した被験者割合よりも高かった．具体的には，本剤群においては，治療が行われておらずフレアのない完全寛解，コルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解はいずれも 10/20 名の被験者（50.0%）で達成されなかった（表 2.5－5，表 2.5－6）が，主要評価項目に係るフレアは発現しなかった（表 2.5－2，図 2.5－4）．フレアのない完全寛解に係る評価項目は，被験者にフレアが発現した場合，RCP 中に IgG4-RD 治療が行われた場合，そして，RCP の Week 52 時点の評価で疾患活動性が認められた場合には，達成されない．Inebilizumab 投与被験者が，治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成しなかった理由について分析すると，フレアが発現したのが 1/20 名（5.0%），Week 52 に疾患活動性が認められたのが 9/20 名（45.0%），RCP を完了しなかったのが 1/20 名（5.0%）であった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.4.1.502_J，フレアのない完全寛解に至らなかった理由が複数ある場合もあることに留意）．

2.5.4.3.3　その他の副次的評価項目

2.5.4.3.3.1　フレアの AC 判定を問わない，疾患活動性の新規発現又は悪化に対する治療開始までの時間（全体集団）

AC のフレア判定基準に適合するか否かは問わず，疾患活動性の新規発現又は悪化に対して RCP 中に治験担当医師が初回治療を開始するまでの日数に関する結果は，主要評価項目に対する結果と一致していた．本剤群の被験者計 7 名（10.3%）及びプラセボ群の 42 名（62.7%）は，RCP 中に疾患活動性の新規発現又は悪化に対する治療が行われた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.5）．Inebilizumab により，疾患活動性の新規発現又は悪化に対する初回治療が行われるまでの日数がプラセボよりも延長し，HR は 0.12（95%CI: 0.05, 0.26；名目上の p 値 ＜0.0001）であった．

2.5.4.3.3.1.1　フレアの AC 判定を問わない，疾患活動性の新規発現又は悪化に対する治療開始までの時間（日本人集団）

AC のフレア判定基準に適合するか否かは問わず，疾患活動性の新規発現又は悪化に対して RCP 中に治験担当医師が初回治療を開始するまでの日数に関する結果は，主要評価項目に対する結果と一致していた．プラセボ群 4 名（57.1%）は，RCP 中に IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対する治療が行われたが，本剤群では 0 名であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.2.5）．Inebilizumab により，IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対する初回治療が行われるまでの日数がプラセボよりも延長し，HR は 0.00 であった．

2.5.4.3.3.2　治療の有無を問わない，AC 判定フレアの年間フレア発現率（全体集団）

治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアに関する 2 つの主要な副次的評価項目の結果と同様に，フレアの治療が行われたか否かを問わない，RCP 中の AC 判定 IgG4-RD フレアの年間発現率は，本剤群（0.16［95%CI: 0.09, 0.29］）の方がプラセボ群（0.75［95%CI: 0.57, 0.99］）

よりも低値であった．発現率比は 0.21（95%CI: 0.11, 0.40；名目上の p 値 ＜ 0.0001）であり，Inebilizumab が優れていた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.3）．RCP 中本剤群の 9 名及びプラセボ群の 41 名に，治療の有無を問わない AC が判定したフレアが発現した．

2.5.4.3.3.2.1　治療の有無を問わない，AC 判定フレアの年間フレア発現率（日本人集団）

治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアに関する 2 つの主要な副次的評価項目の結果と同様に，フレアの治療が行われたか否かを問わない，RCP 中の AC 判定 IgG4-RD フレアの年間発現率は，本剤群（0.05［95%CI: 0.01, 0.38］）の方がプラセボ群（0.69［95%CI: 0.22, 2.19］）よりも低値であった．発現率比は 0.07（95%CI: 0.01, 0.63）であり，Inebilizumab の方が優れていた（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.3_J）．RCP 中本剤群の 1 名及びプラセボ群の 4 名に治療の有無を問わない AC が判定したフレアが発現した．

2.5.4.3.3.3　グルココルチコイドの使用（全体集団）

IgG4-RD の管理を目的として RCP に使用された被験者当たりの総 GC 投与量の平均値（SD）は，本剤群においてプラセボ群よりも有意に低く，プレドニゾン換算投与量の平均値（SD）はそれぞれ，118.25（438.97）mg と 1384.53（1723.26）mg であった（名目上の p 値 ＜ 0.0001）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6）．

本剤群の 7 名（10.3%）及びプラセボ群の 42 名（62.7%）が，RCP 中に疾患管理を目的として GC を使用した．これらの被験者のうち，本剤群では被験者当たりの総プレドニゾン換算 GC 用量の平均値（SD）は 1148.71（877.92）mg であったのに対して，プラセボ群では 2208.65 (1707.56) mg であったことから，本剤群のフレアは疾患管理に必要となる GC 用量が低いことが示された．

2.5.4.3.3.3.1　グルココルチコイドの使用（日本人集団）

RCP 中の IgG4-RD 管理のための GC 投与はプラセボ群のみで行われており，被験者当たりの総プレドニゾン換算 GC 用量の平均値（SD）は 1423.21（1546.22）mg であった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.6_J）．

プラセボ群の 4 名（57.1%）のみが，RCP 中に疾患管理を目的として GC を使用した．これらの被験者の被験者当たりの総プレドニゾン換算 GC 用量の平均値（SD）は 2490.63（1112.17）mg であり，本剤群では疾患管理のための GC 投与が行われなかった．

2.5.4.3.4　部分集団解析

Inebilizumab は，主要評価項目に関し，全ての部分集団に対して方向性が一致した有効性を示した（図 2.5－5）．また，主要な副次的評価項目の結果は，事前に定めた部分集団においておおむね一致していた（Module 2.7.3.2.2.4）．しかしながら，主要な副次的評価項目である，治療が行われておらずフレアのない完全寛解及びコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解に関しては，US の部分集団の点推定値では，プラセボの方がすぐれていた．これらの結果について，更に検討を行った．

2.5.3.6 で述べたように，RCP 中，US 部分集団と US 以外の部分集団とで，PK 曝露量に差がなく，CD20 陽性 B 細胞数のベースラインからの減少率，及び疾患活動性や治療奏功性に関して認められた PD マーカーである IgG4 値のベースラインからの低下率に関しても差はなかった（Module 2.7.2.3.6）.

US の部分集団について更に調べるために，プラセボ群に割り付けられ，OLP に Inebilizumab が投与された US 被験者の年間フレア発現率について事後解析を行った．プラセボ/Inebilizumab 群 US 被験者 10 名において，OLP で治療を要し AC が判定したフレアは 1 件のみであり（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1.501），この結果から US 被験者集団に対する Inebilizumab の効果が支持される.

結論として，データを総合的に勘案すると，US 被験者と非 US 被験者とで，Inebilizumab の治療ベネフィットに差はないと判断される．US 被験者集団における治療効果の点推定値が高値であることは，この部分集団の規模が小さく，かつ，フレア/イベント数が極めて少ないことによると考えられる．US 被験者集団における Inebilizumab の PK 及び PD 特性は，US 以外の地域の被験者と同等であり，治験依頼者は，US と US 以外の地域において疾患特性や疾患管理法が大きく異なっていることを示唆するデータを把握していない.

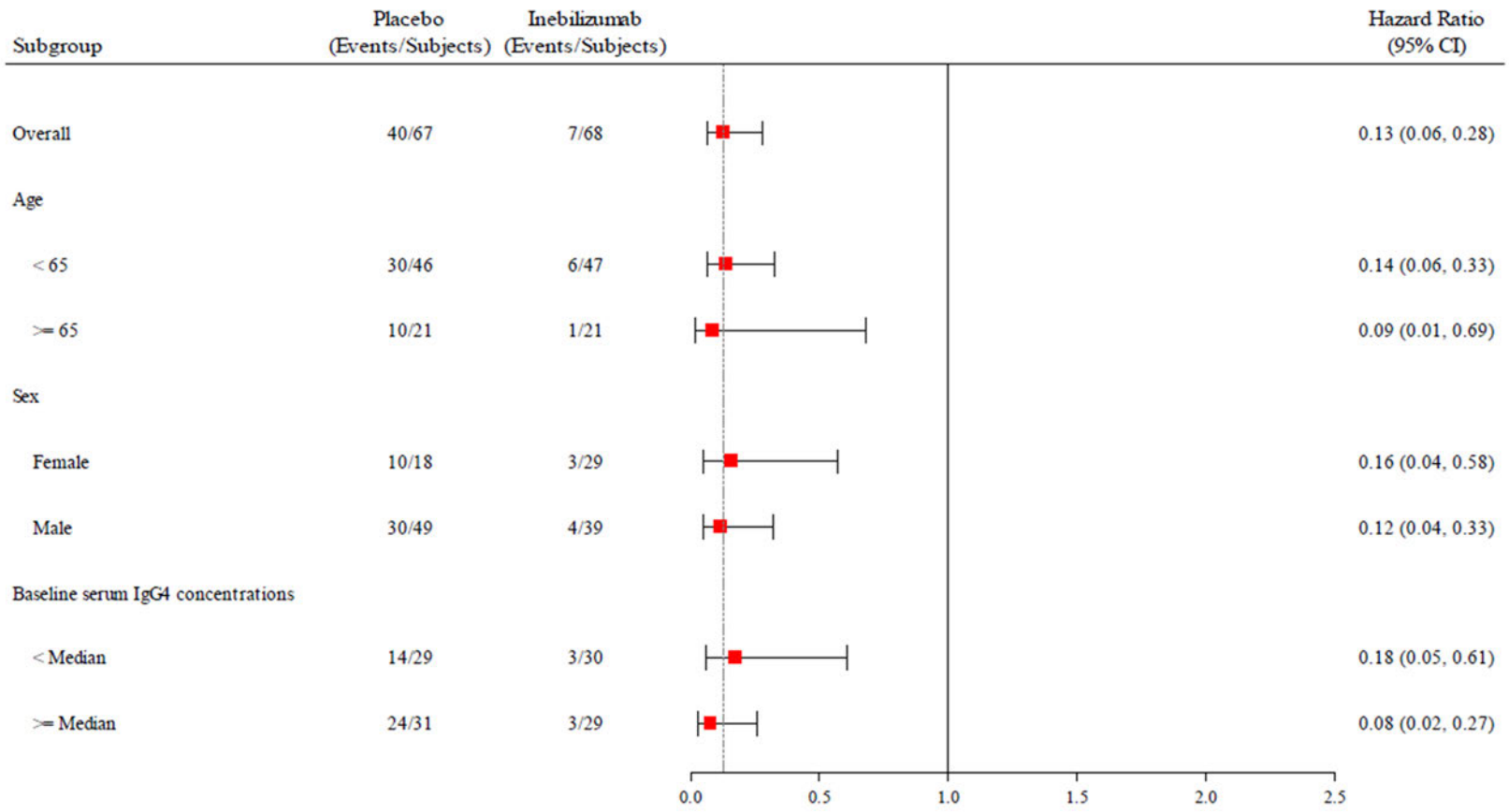


図 2.5－5　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）

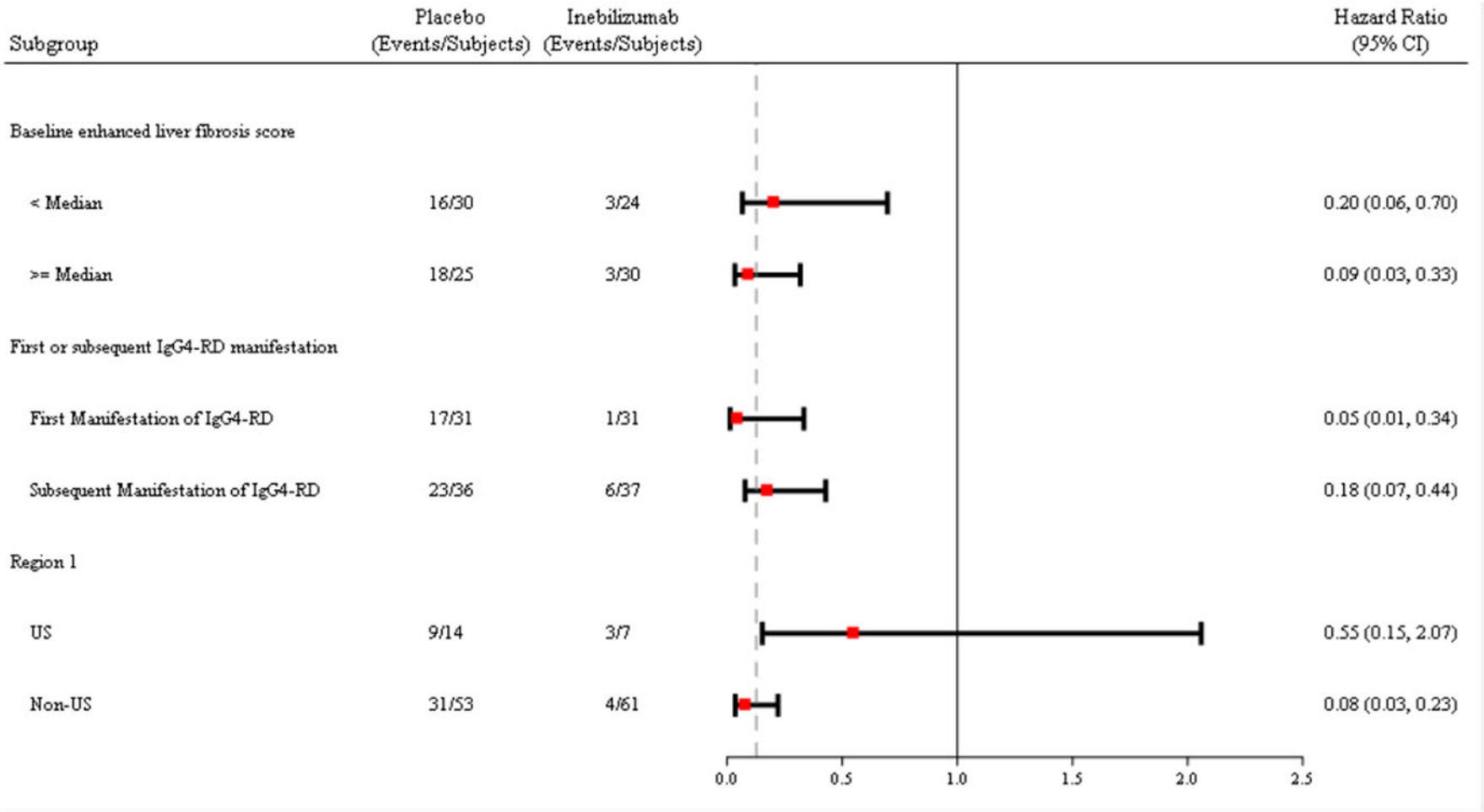
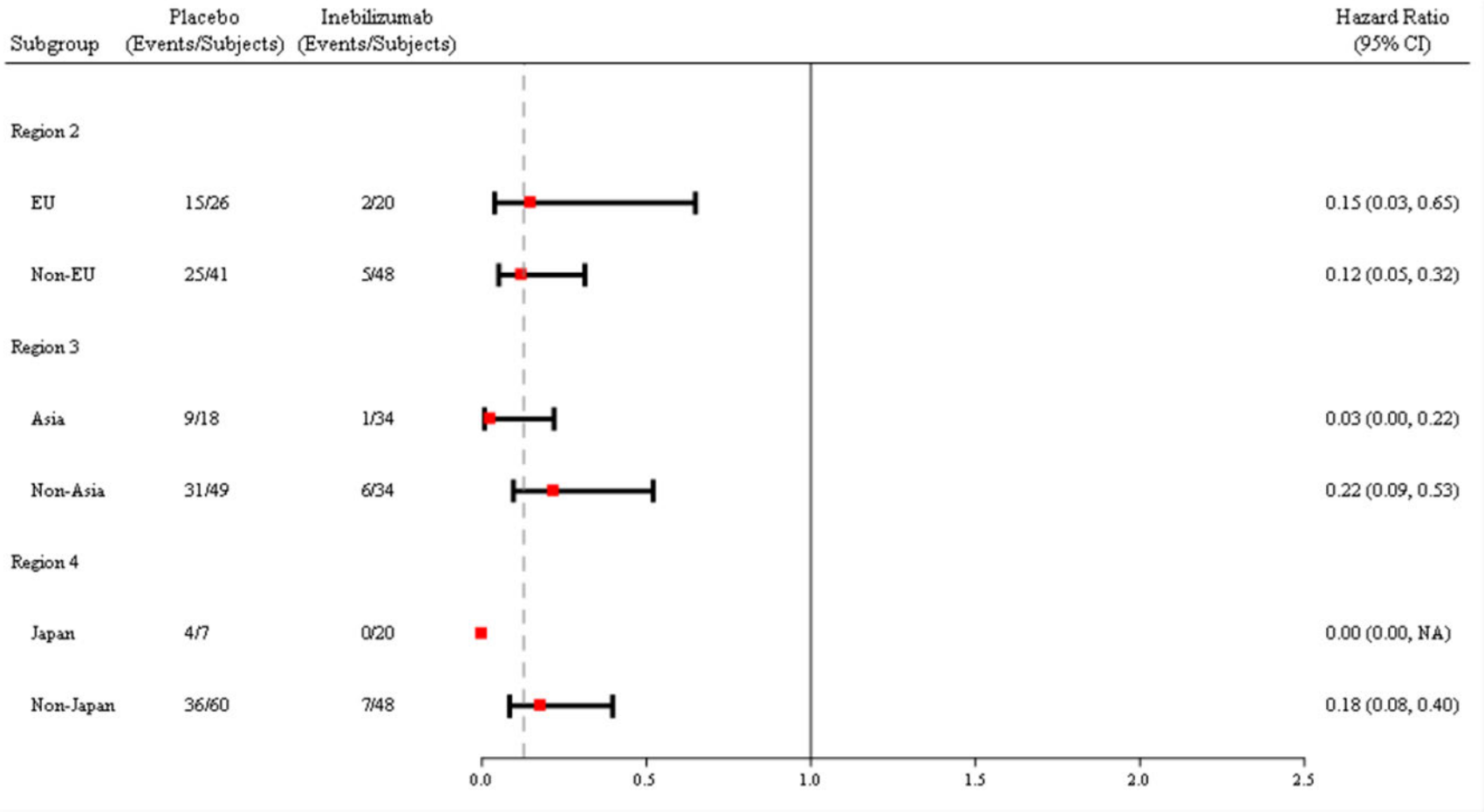


図 2.5－5　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）（続き）



AC = Adjudication Committee; EU = European Union; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; US = United States
ハザード比が 1 未満とは，Inebilizumab の方がすぐれていることを示し，ハザード比が 1 よりも大きい場合にはプラセボの方がすぐれていることを示す．点線は被験集団全体に対する推定値を示す．
引用元：Figure 14.2.5.2.1.1 of Study MITIGATE CSR

図 2.5－5　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）（続き）

2.5.4.3.5　OLP の有効性を確認した追加エビデンス（全体集団）

治験依頼者は MITIGATE 試験の RCP 及び OLP を単一試験内のものとしてデザインしたが，RCP 中にプラセボが投与された被験者が OLP で Inebilizumab に切り替わったことにより，Inebilizumab の臨床的ベネフィットの評価を追加することが出来た．

プラセボ群計 44 名は，OLP 中に 1 回以上 Inebilizumab の投与が行われており，OLP 集団に組入れられた．OLP のカットオフ日時点（2024 年 2 月 9 日）で，プラセボ/Inebilizumab 群での OLP 中の年間フレア発現率（95% CI）は 0.07（0.02, 0.24）であったが（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1），RCP 中にプラセボ群で認められた率よりも低かった（表 2.5－3）．RCP の Week 52 と比較して，OLP の Week 52 のプラセボ/Inebilizumab 群では，治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者及びコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合が高かった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.4.501，表 2.5－3）．更に，被験者当たりの総 GC 投与量の平均値は，プラセボ/Inebilizumab 群において，RCP よりも OLP の方が低かった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6.501 及び表 14.2.1.6）．

まとめると，OLP 中に Inebilizumab を開始したプラセボ群の結果から，RCP 中に Inebilizumab の投与が行われた被験者とは異なる患者群において有効性を示すエビデンスが示されている．以上の結果により，プラセボの投与が行われた被験者に対して OLP 中に Inebilizumab の投与を開始した際の有効性が認められたことから，RCP の知見を追加で確認するエビデンスとなっている．

2.5.4.3.5.1　OLP の有効性を確認した追加エビデンス（日本人集団）

日本人集団においても，OLP に参加した被験者から Inebilizumab のベネフィットを評価する機会が得られた．

プラセボ群の 6 名は，OLP 中に 1 回以上 Inebilizumab の投与を受け，OLP 集団に組入れられた．OLP のカットオフ日時点（2024 年 2 月 9 日）で，プラセボ/Inebilizumab 群での OLP 中の年間フレア発現率は 0.00 であったが（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.3.2.1_J），RCP 中にプラセボ群で認められた率よりも低かった（表 2.5－4）．プラセボ/Inebilizumab 群 1 名が，OLP の Week 52 来院を完了していた．この被験者は，OLP Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解及びコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解のどちらも達成しなかった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.3.4.501_J）．更に，被験者当たりの総 GC 投与量の平均値は，プラセボ/Inebilizumab 群において，RCP よりも OLP の方が低かった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.6_J 及び Table 14.2.1.6.501_J）

日本人集団でも，全体集団と同様に OLP 中に Inebilizumab を開始したプラセボ群の結果から，RCP 中に Inebilizumab の投与が行われた被験者とは異なる患者群において有効性を示すエビデンスが示されている．以上の結果により，プラセボの投与が行われた被験者に対して，全体集団と同様に OLP 中に Inebilizumab の投与を開始した際の有効性が認められたことから，RCP の知見を追加で確認するエビデンスとなっている．

2.5.4.3.6　効果の持続性（全体集団）

総計で，OLP 中に本剤群の 46 名に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われ，OLP 集団に含めた．14 名の被験者は，2 年以上 Inebilizumab に曝露された．

OLP における Inebilizumab の投与被験者の年間フレア発現率は，低値を示した．OLP のカットオフ日時点（2024 年 2 月 9 日）で，Inebilizumab/Inebilizumab 群で治療を要し AC が判定したフレアはなかったため，年間フレア発現率は 0.00 であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1）．Inebilizumab/Inebilizumab 群で OLP 中の年間 IgG4-RD フレア発現率が低値であったことは，RCP 中の本剤群における年間フレア発現率が低値（表 2.5－3）であったことと合致しており，かつ数値的にはより低値であった．この結果は，Inebilizumab の有効性が持続することを示している．

OLP のカットオフ日時点で，Inebilizumab/Inebilizumab 群 11 名は，OLP の Week 52 時来院を完了しており，かつ，RCP の Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成していた．これらの 11 名の被験者のうち全例（100.0%）が，OLP の Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を維持した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.4.502）．同様の結果は，コルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解についても示されており，評価可能な 11 名の被験者（100.0%）が RCP の Week 52 及び OLP の Week 52 の両方において完全寛解を達成している．以上の結果は，Inebilizumab を長期使用することで有効性が維持されることを示している．

RCP と同様に，OLP においても Inebilizumab の投与が行われた被験者に IgG4-RD 管理を目的として使用されたステロイド用量は低かった．IgG4-RD 管理を目的として使用された総プレドニゾン換算 GC 用量の平均値（SD）は，OLP の Inebilizumab/Inebilizumab 群では 5.33 (36.12) mg であり（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6.501），RCP の本剤群において認められた GC 用量の平均値よりも低かった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6）．特記すべきこととして，Inebilizumab/Inebilizumab 群で OLP に疾患管理を目的として GC が投与されたのは 1 名（2.2%）のみであり，この被験者の総 GC 用量は 245.00 mg であった．

全体として，以上のデータから，RCP に Inebilizumab の治療が行われた患者に認められた治療ベネフィットは OLP に Inebilizumab の投与を継続することにより持続したことを示すエビデンスが得られている．

2.5.4.3.6.1　効果の持続性（日本人集団）

OLP 中に本剤群の計 16 名に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われ，OLP 集団に含めた．6 名の被験者は，2 年以上 Inebilizumab に曝露された．

全体集団において OLP のカットオフ日時点で（2024 年 2 月 9 日），Inebilizumab/Inebilizumab 群で治療を要し AC が判定したフレアはなかったため，年間フレア発現率は 0.00 であった．このことから，Inebilizumab の有効性が全体集団と同様に日本人集団において持続することを示している．

OLP のカットオフ日時点で，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 2 名は，OLP Week 52 時来院を完

了しており，かつ，RCP Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成していた．この 2 名（100.0%）は OLP Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を維持した（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.3.4.502_J）．同様の結果は，コルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解についても示されており，評価可能な 2 名の被験者（100.0%）が RCP Week 52 及び OLP Week 52 の両方において完全寛解を達成している．以上の結果は，全体集団と同様に日本人集団においても Inebilizumab を長期使用することで有効性が維持されることを示している．

日本人集団で Inebilizumab が投与された被験者では，RCP と同様に OLP においても IgG4-RD の管理を目的とした GC 使用が認められなかった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.6_J 及び Table 14.2.1.6.501_J）

以上のデータから，全体集団と同様に日本人集団でも RCP に Inebilizumab の治療が行われた患者に認められた治療ベネフィットは OLP に Inebilizumab の投与を継続することにより持続したことを示すエビデンスが得られている．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　Inebilizumab への曝露（全体集団）

RCP 中の Inebilizumab への曝露は次のとおりであった：

- RCP 中合計で 68 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された.
- 各治験薬群において，本剤群の 85.3%には予定した 3 回の Inebilizumab 投与が行われ，プラセボ群の 77.6%には予定した 3 回のプラセボ投与が行われた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－1）.
- Inebilizumab の総曝露は 68.38 人年であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.1）.

RCP と OLP を併合した Inebilizumab への曝露は次のとおりであった：

- 全体で 112 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された（Module 2.7.4 の表 2.7.4－2）.
- Any Inebilizumab 集団では，63 名（56.3%）に Inebilizumab が 365 日（1 年）を超えて投与され，19 名（17%）には Inebilizumab が 730 日（2 年）を超えて投与された.
- Inebilizumab に対する総曝露は，146.79 人年であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.4）.

2.5.5.1.1　Inebilizumab への曝露（日本人集団）

RCP 中の Inebilizumab への曝露は次のとおりであった：

- RCP 中合計で 20 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された.
- 各治験薬群において，本剤群の 95.0%には予定した 3 回の Inebilizumab 投与が行われ，プラセボ群の 85.7%には予定した 3 回のプラセボ投与が行われた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－3）.
- Inebilizumab に対する総曝露は，19.96 人年であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.1_J）.

RCP と OLP を併合した Inebilizumab への曝露は次のとおりであった：

- 全体で 26 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された（Module 2.7.4 の表 2.7.4－5）.
- Any Inebilizumab 集団では，17 名（65.4%）に Inebilizumab が 365 日（1 年）を超えて投与され，6 名（23.1%）には Inebilizumab が 730 日（2 年）を超えて投与された.
- Inebilizumab に対する総曝露は，37.07 人年であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.4_J）.

2.5.5.2　安全性の評価

安全性評価項目を RCP，OLP 及び RCP-OLP 併合期間の各区分についてそれぞれ要約した.

RCP における安全性解析は，安全性解析対象集団に基づいて行った. 安全性解析対象集団には，RCP 中に治験薬の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる. 被験者は受けた治療に従って解析した. 治験薬投与下で発現した有害事象（以下，「有害事象」と称す.）には，RCP

中に収集した重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含めて，治療方針ストラテジーに基づいて分析した．この方針には，発現日が初回の RCP 治験薬投与以降であり，かつ，RCP 完了までのあらゆる有害事象が含まれる．

OLP における安全性解析は，OLP 集団に基づいて行った．OLP 集団には，OLP 中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．OLP の有害事象は，発現日が初回の OLP 治験薬投与以降であり，かつ，OLP の完了以前（被験者が SFUP に移行した場合には，SFUP 開始まで）である，あらゆる有害事象として定義した．

RCP-OLP 併合期間における安全性解析は，Any Inebilizumab 集団に基づいて行った．Any Inebilizumab 集団には，試験期間中のデータカットオフ日までに Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．RCP-OLP 併合期間の有害事象は，発現日が Inebilizumab の初回投与以降（RCP 又は OLP のいずれか）であって，OLP に移行しない被験者の場合には RCP 完了まで，OLP を完了あるいは中止した被験者の場合には OLP 完了まで（すなわち，SFUP 開始の前日まで），OLP 継続中の被験者の場合には発現日がデータカットオフ日までである，あらゆる有害事象と定義した．

被験者の有害事象発現割合は，全有害事象，重症度が Grade3 以上である有害事象，重篤な有害事象，死に至った有害事象，AESI 及び治験薬の投与中止に至った有害事象のカテゴリに要約した．有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した．重症度は，Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第 5.0 版に従いグレードを分類した．臨床検査結果，バイタルサイン及び身体所見についても要約した．更に，内因性因子及び外因性因子が Inebilizumab の安全性に及ぼす影響について考察した．安全性解析の詳細は，MITIGATE 試験の SAP に記載している（MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.9 項）．

特に注目すべき有害事象

AESI は，治験薬の安全性や作用を理解する上で科学的・医学的に注目すべき事象をいう．Inebilizumab に関しては，以下の事象を AESI とみなす．

- アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応
- 注入に伴う反応
- 免疫複合体病
- 血球減少症
- 重篤な感染症や日和見感染（進行性多巣性白質脳症［PML］を含む．）

治験担当医師から報告された AESI は，カテゴリ及び基本語（PT）により要約した．また，治験依頼者が特定した AESI（注入に伴う反応，重篤な過敏症反応，免疫複合体病及び日和見感染）について要約した．治験依頼者が特定した注入に伴う反応には，治験薬の投与中に被験者が経験した自覚及び他覚症状のほか，治験薬投与から 24 時間以内に発現した有害事象であって，治験薬以外の説明では明瞭に原因を説明できない事象が該当する．治験依頼者が特定した AESI は，データベースロック前に治験依頼者が事前に定義した各 AESI の検索基準を用いて，特定されたすべての有害事象に対する治験依頼者による内部判定に基づくものである．

AESI 検索ストラテジーの詳細は，データ定義文書及び Analysis Data Reviewer's Guide for Study MITIGATE（MITIGATE 試験用解析データレビュー用ガイド）（Module 5.3.5.1）に記載している．

2.5.5.3　安全性に関する結果

2.5.5.3.1　有害事象の概要（全体集団）

RCP に有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は，治療群間で同様であった（本剤群 66 名［97.1%］，プラセボ群 66 名［98.5%］，表 2.5－7）．Grade 3 以上の有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）及びプラセボ群では 8 名（11.9%）に認められた．重篤な有害事象が，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた．治験薬の投与中止に至った有害事象が，本剤群では 6 名（8.8%）に，プラセボ群では 3 名（4.5%）に認められた．いずれの治療群でも死亡例はなかった．

表 2.5－7　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
At least one event	66 (98.5%)	66 (97.1%)
At least one investigational product related event	16 (23.9%)	28 (41.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	8 (11.9%)	12 (17.6%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0
At least one serious[c] event	6 (9.0%)	12 (17.6%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	10 (14.9%)	17 (25.0%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	2 (2.9%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	3 (4.5%)	6 (8.8%)
At least one event leading to dose interruption	1 (1.5%)	4 (5.9%)
At least one event of special interest	15 (22.4%)	23 (33.8%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 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）．
引用元：Table 14-3.1.2.1.1 of Study MITIGATE CSR.

OLP 中の OLP 集団で認められた有害事象の発現割合は，Inebilizumab/Inebilizumab 群で 35 名（76.1%）に，プラセボ/Inebilizumab 群で 41 名（93.2%）であった（表 2.5－8）．Grade 3 以上

の有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 5 名（10.9%）及びプラセボ/Inebilizumab 群の 6 名（13.6%）に認められた．重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 7 名（15.2%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 7 名（15.9%）に認められた．Inebilizumab/Inebilizumab 群では，5 名（10.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，2 名（4.3%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．プラセボ/Inebilizumab 群では，1 名（2.3%）において有害事象により治験薬の投与中止に至ったが，投与中断に至った有害事象はなかった．いずれの治療群でも死亡例はなかった．

Any Inebilizumab 集団では，有害事象は 107 名（95.5%）に発現した（表 2.5－8）．Grade 3 以上の有害事象は 23 名（20.5%）に発現し，重篤な有害事象は 25 名（22.3%）に発現した．RCP 及び OLP 共に，Any Inebilizumab 集団では，12 名（10.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，4 名（3.6%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．

表 2.5－8　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP 集団，Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

	Open-label Analysis Set			Any Inebilizumab Analysis Set
Subjects[a] with	Placebo/ Inebilizumab N = 44	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 46	Total N = 90	Inebilizumab N = 112
At least one event	41 (93.2%)	35 (76.1%)	76 (84.4%)	107 (95.5%)
At least one investigational product related event	13 (29.5%)	9 (19.6%)	22 (24.4%)	45 (40.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	6 (13.6%)	5 (10.9%)	11 (12.2%)	23 (20.5%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0
At least one serious[c] event	7 (15.9%)	7 (15.2%)	14 (15.6%)	25 (22.3%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (20.5%)	8 (17.4%)	17 (18.9%)	33 (29.5%)
At least one investigational product related serious[c] event	2 (4.5%)	2 (4.3%)	4 (4.4%)	6 (5.4%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	1 (2.3%)	5 (10.9%)	6 (6.7%)	12 (10.7%)
At least one event leading to dose interruption	0	2 (4.3%)	2 (2.2%)	4 (3.6%)
At least one event of special interest	8 (18.2%)	6 (13.0%)	14 (15.6%)	35 (31.3%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．

[a] Grade 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的

[b] 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（被験者の子）．

引用元：Table 14-3.1.2.1.3 and Table 14-3.1.2.1.4 of Study MITIGATE CSR.

2.5.5.3.1.1　有害事象の概要（日本人集団）

RCP に有害事象が発現した被験者の割合は，治療群間で同様であった（本剤群 19 名［95.0%］，プラセボ群 7 名［100%］，表 2.5－9）．Grade3 以上の有害事象は，本剤群で 3 名（15.0%），プラセボ群で 1 名（14.3%）に認められた．重篤な有害事象は，本剤群で 4 名（20.0%），プラセボ群で 0 名（0%）に認められた．治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群では認められず，プラセボ群で 1 名（14.3%）に認められた．治験薬の投与中断に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった．いずれの治療群でも死亡例はなかった．

OLP において，有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 12 名（75.0%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 6 名（100%）に認められた（表 2.5－10）．Grade 3 以上の有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 2 名（12.5%），プラセボ/Inebilizumab 群の 0 名（0%）に認められた．重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 3 名（18.8%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 0 名（0%）に認められた．治験薬の投与中止に至った有害事象は Inebilizumab/Inebilizumab 群の 3 名（18.8%），プラセボ/Inebilizumab 群 0 名（0%）に認められた．治験薬の投与中断に至った有害事象は，両治療群において認められなかった．いずれの治療群でも死亡例はなかった．

Any Inebilizumab 集団では，有害事象は 25 名（96.2%）に発現した（表 2.5－11）．Grade 3 以上の有害事象は，5 名（19.2%）に発現し，重篤な有害事象は 7 名（26.9%）に発現した．治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 3 名（11.5%），投与中断に至った有害事象を発現した被験者は 0 名（0%）であった．死亡例は認められなかった．

以上より全体集団と日本人集団で有害事象の全体的な発現割合に大きな差異は認められなかった．

表 2.5－9　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）

Subgroup	Subject[a] With	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Region 4			
Japan		7	20
	At least one event	7 (100%)	19 (95.0%)
	At least one investigational product related event	1 (14.3%)	9 (45.0%)
	At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (14.3%)	3 (15.0%)
	Death (grade 5 severity[b])	0	0
	At least one serious[c] event	0	4 (20.0%)
	At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	1 (14.3%)	6 (30.0%)
	At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (5.0%)
	At least one event leading to discontinuation of investigational product	1 (14.3%)	0
	At least one event leading to dose interruption	0	0
	At least one event of special interest	2 (28.6%)	10 (50.0%)
Non-Japan		60	48
	At least one event	59 (98.3%)	47 (97.9%)
	At least one investigational product related event	15 (25.0%)	19 (39.6%)
	At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	7 (11.7%)	9 (18.8%)
	Death (grade 5 severity[b])	0	0
	At least one serious[c] event	6 (10.0%)	8 (16.7%)
	At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (15.0%)	11 (22.9%)
	At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (2.1%)
	At least one event leading to discontinuation of investigational product	2 (3.3%)	6 (12.5%)
	At least one event leading to dose interruption	1 (1.7%)	4 (8.3%)
	At least one event of special interest	13 (21.7%)	13 (27.1%)

[b] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．

[c] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的

[d] 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（被験者の子）．

引用元：Table 14.3.1.2.1.5 of Study MITIGATE CSR

表 2.5－10　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP，OLP 集団）（日本人集団）

Subject[a] With	Placebo/Inebilizumab N=6	Inebilizumab/Inebilizumab N=16	Total N=22
At least one event	6 (100%)	12 (75.0%)	18 (81.8%)
At least one investigational product related event	2 (33.3%)	4 (25.0%)	6 (27.3%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0
At least one serious[c] event	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0
At least one event of special interest	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (9.1%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．

[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 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（被験者の子）．

引用元：Table 14.3.1.2.1.3_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.5－11　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

Subject[a] With	Any Inebilizumab N=26
At least one event	25 (96.2%)
At least one investigational product related event	14 (53.8%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	5 (19.2%)
Death (grade 5 severity[b])	0
At least one serious[c] event	7 (26.9%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (34.6%)
At least one investigational product related serious[c] event	3 (11.5%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	3 (11.5%)
At least one event leading to dose interruption	0
At least one event of special interest	11 (42.3%)

[d] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．

[e] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的

[f] 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（被験者の子）．

引用元：Table 14.3.1.2.1.4_J of Module 5.3.5.4-3

2.5.5.3.2　比較的よく見られる有害事象（全体集団）

RCP 中高頻度で報告された有害事象（本剤群で被験者の 5%以上に発現し，かつ，プラセボ群よりも頻度が高かったもの）は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（本剤群 23.5%，プラセボ群 19.4%，以下同順），リンパ球減少症（16.2%, 9.0%）及び尿路感染（11.8%, 6.0%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－11）.

OLP 中高頻度で報告された有害事象（Inebilizumab/Inebilizumab 群で被験者の 5%以上に発現）は，COVID-19（Inebilizumab/Inebilizumab 群 19.6%，プラセボ/Inebilizumab 群 22.7%，以下同順），上気道感染（10.9%, 11.4%）及び上咽頭炎（8.7%, 2.3%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－12）.

Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した有害事象（被験者の 5%以上に発現）は，COVID-19（28.6%），リンパ球減少症及び上気道感染（それぞれ 10.7%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－13）.

2.5.5.3.2.1　比較的よく見られる有害事象（日本人集団）

RCP 中，本剤群で高頻度に報告された有害事象は，COVID-19（本剤群 25.0%，プラセボ群 14.3%），リンパ球減少症（本剤群 25.0%，プラセボ群 0%），上咽頭炎（本剤群 15.0%，プラセボ群 0%），発熱（本剤群 15.0%，プラセボ群 0%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－14）.

OLP 中，Inebilizumab/Inebilizumab 群で高頻度に発現した有害事象は，上咽頭炎（Inebilizumab/Inebilizumab 群及びプラセボ/Inebilizumab 群で，各 25.0%及び 0%），COVID-19（各 12.5%及び 0%），せつ（各 12.5%及び 16.7%），頭痛（各 12.5%及び 0%），筋肉痛（各 12.5%及び 16.7%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－15）.

Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した有害事象は，COVID-19（26.9%），上咽頭炎（26.9%），リンパ球減少症（19.2%），筋痛（19.2%），皮脂欠乏性湿疹（11.5%），せつ（11.5%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（11.5%），頭痛（11.5%），口腔ヘルペス（11.5%），発熱（11.5%），蕁麻疹（11.5%）であった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－16）.

2.5.5.3.3　重症度別の有害事象（全体集団）

RCP と OLP の大半の被験者において，軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）のどちらかの有害事象が認められた.

RCP の有害事象の発現割合は，軽度，中等度及び重症（Grade 3）とも，それぞれ本剤群とプラセボ群とでおおむね同程度であった（それぞれ，27.9%及び 31.3%，51.5%及び 55.2%，並びに 14.7%及び 10.4%）．本剤群の 2 名（2.9%）には，生命を脅かす事象（Grade 4）が発現した（1 名は肛門癌を発症し，もう 1 名は肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった）．また，プラセボ群の 1 名（1.5%）には，生命を脅かす事象として，血中クレアチニン増加及び血中カリウム増加が発現した．これらの事象は，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.1）.

OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群とプラセボ/Inebilizumab 群とで発現した有害事象の軽度，中等度，重症の発現割合は，それぞれ以下の通りであった：

- 軽度：30.4%及び 31.8%
- 中等度：34.8%及び 47.7%
- 重症：10.9%及び 11.4%

Inebilizumab/Inebilizumab 群では生命を脅かす事象は発現しなかったが，プラセボ/Inebilizumab 群の 1 名（2.3%）に生命を脅かす事象として注入に伴う反応が発現し，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.3）.

データカットオフ時点で，致死的な事象（Grade 5）は認められていない（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.4）.

2.5.5.3.3.1　重症度別の有害事象（日本人集団）

全体集団と同様に，日本人集団も RCP と OLP の大半の被験者において，軽度又は中等度どちらかの有害事象が認められた.（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.7.1_J 及び Table 14.3.1.2.7.3_J）

RCP に発現した有害事象の重症度別の割合は，軽度，中等度及び重症とも，それぞれ本剤群とプラセボ群とでおおむね同程度であった（それぞれ，15.0%及び 14.3%，65.0%及び 71.4%，並びに 15.0%及び 14.3%）.

OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群とプラセボ/Inebilizumab 群とで発現した有害事象の軽度，中等度，重症の発現割合は，それぞれ以下の通りであった：

- 軽度：37.5%及び 16.7%
- 中等度：25.0%及び 83.3%
- 重症：12.5%及び 0.0%

日本人集団において，データカットオフ日時点で生命を脅かす事象及び致死的な事象は認められていない（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.7.4_J）.

2.5.5.3.4　重篤な有害事象（全体集団）

RCP 中，重篤な有害事象が，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた．本試験では複数の被験者に発現した重篤な有害事象（PT で区分）はなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－17）.

OLP 中，重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 7 名（15.2%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 7 名（15.9%）に発現した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.3.1.3）．ほとんどの重篤な有害事象は各群 1 名に発現したが，重篤な肺炎はプラセボ/Inebilizumab 群の 2 名に認められた.

Any Inebilizumab 集団では，重篤な有害事象は 25 名（22.3%）に発現した．ほとんどの重篤な有害事象は，それぞれ 1 名に報告されたが，COVID-19 肺炎及び肺炎はそれぞれ 2 名で報告された（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.3.1.4）.

2.5.5.3.4.1　重篤な有害事象（日本人集団）

RCP 中，重篤な有害事象は本剤群では 4 名（20.0%）に認められ，プラセボ群では認められなかった. 複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－19）.

OLP 中，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 3 名（18.8%）に重篤な有害事象が認められ，プラセボ群では認められなかった. 複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－20）.

Any Inebilizumab 集団では，重篤な有害事象は 7 名（26.9%）に発現した．いずれの重篤な有害事象も，それぞれ 1 名のみに発現した（Module 2.7.4 の表 2.7.4－21）.

2.5.5.3.5　死亡

主要解析のデータカットオフ時点で，本試験における死亡例は報告されていない.

2.5.5.3.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象（全体集団）

RCP 中，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が，本剤群では 6 名（8.8%）に，プラセボ群では 3 名（4.5%）に発現した．本剤群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（1.5%）で報告されており，アナフィラキシー反応，COVID-19 肺炎，帯状疱疹，肛門癌，悪性黒色腫，肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった．プラセボ群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（1.5%）で報告されており，腹痛，腫脹及び水痘帯状疱疹ウイルス感染であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.1）.

OLP 中, 治験薬の投与中止に至った有害事象が, Inebilizumab/Inebilizumab 群では 5 名（10.9%）に, プラセボ/Inebilizumab 群では 1 名（2.3%）に認められた．Inebilizumab/Inebilizumab 群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（2.2%）で報告されており，低グロブリン血症，薬物性肝障害（詳細については MITIGATE 試験 CSR の付録 14.6.2 を参照のこと），デング熱，前立腺癌及び器質化肺炎であった．プラセボ/Inebilizumab 群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（2.3%）で報告されており，注入に伴う反応が含まれた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.3）.

Any Inebilizumab 集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象が 12 名（10.7%）に認められた．治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象は，それぞれ 1 名のみに発現した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.4）

2.5.5.3.6.1.1　治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団）

RCP において，治験薬投与の中止に至った有害事象は，本剤群には認められずプラセボ群の 1 名（14.3%）に認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－8）．OLP においては，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 3 名（18.8%）に治験薬投与の中止に至った有害事象が認められ，プラセボ/Inebilizumab 群には認められなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－9）．そのうち 2 名は

重篤な有害事象である器質化肺炎及び前立腺癌による中止であり，もう 1 名は低グロブリン血症による中止であった．これらの被験者に関する叙述は，MITIGATE 試験 CSR の第 14.6.2 項に示す．

2.5.5.3.6.2　特に注目すべき有害事象

2.5.5.3.6.2.1　アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応（全体集団）

RCP 中に本剤群の 1 名（1.5%）に重症の重篤なアナフィラキシー反応が発現し，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され，Inebilizumab は永続的に中止した（Module 2.7.4 の表 2.7.4－22）．この被験者のアナフィラキシー反応の症状は回復した．特記すべきこととして，当該被験者には治験実施計画書に定めたコルチコステロイドによる予防的前投薬（100 mg メチルプレドニゾロン）ではなく，100 mg ヒドロコルチゾンが投与されていた．

OLP 中にアナフィラキシー反応や重篤な過敏症反応は起こらなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.5 及び表 14.3.1.6）．

2.5.5.3.6.2.1.1　アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応（日本人集団）

日本人集団にアナフィラキシー及び重篤な過敏症反応に該当する事象は認められなかった．

2.5.5.3.6.2.2　注入に伴う反応（全体集団）

RCP 中に報告された注入に伴う反応の件数は，本剤群（5 名［7.4%］）の方がプラセボ群（10 名［14.9%］）よりも少なかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－22）．すべての注入に伴う反応は非重篤で，重症度は軽度又は中等度と判定された．

OLP 中 1 名の被験者に生命を脅かす注入に伴う反応が初回 Inebilizumab 投与の終了時に発現し，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された．注入に伴う反応は回復し，Inebilizumab は永続的に中止した（Module 2.7.4 の第 2.7.4.2.1.6.2.2 項）．

Any Inebilizumab 集団では，注入に伴う反応は 11 名（9.8%）で報告された（Module 2.7.4 の表 2.7.4－23）．

2.5.5.3.6.2.2.1　注入に伴う反応（日本人集団）

RCP 中に報告された注入に伴う反応は，本剤群の 1 名（5.0%）に認められ，プラセボ群では認められなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－24）．この注入に伴う反応は非重篤で，重症度は軽度であった．

OLP 中プラセボ/Inebilizumab 群の 1 名（16.7%）に注入に伴う反応が認められ，重症度は中等度であった．また，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 1 名（6.3%）に注入に伴う反応が RCP の本剤群と同一の例に認められ，重症度は軽度であった．

Any Inebilizumab 集団では，注入に伴う反応は 2 名（7.7%）で認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－25）．

2.5.5.3.6.2.3　血球減少症（全体集団）

RCP 中，血球減少症は本剤群では 17 名（25.0%）に，プラセボ群では 11 名（16.4%）に認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－22）．高頻度で報告された血球減少症は，リンパ球減少症（すべての事象は非重篤で，投与量を変更することなく回復）であり（本剤群 11 名［16.2%］，プラセボ群 6 名［9.0%］），その次は好中球減少症（すべての事象は非重篤で，投与量を変更することなく回復）であった（本剤群 4 名［5.9%］，プラセボ群 3 名［4.5%］）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.5 及び一覧表 16.2.7.2）．

Any Inebilizumab 集団では，血球減少症は 21 名（18.8%）で報告された（Module 2.7.4 の表 2.7.4－23）．血球減少症の大半は重症度において軽度又は中等度であり，重篤な血球減少症は報告されなかった．最も頻度が高かった血球減少症はリンパ球減少症であり（12 名，10.7%），その次は好中球減少症であった（6 名，5.4%）．

2.5.5.3.6.2.3.1　血球減少症（日本人集団）

RCP 中，血球減少症は本剤群では 8 名（40.0%），プラセボ群では 1 名（14.3%）に認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－24）．高頻度で報告された血球減少症はリンパ球減少症であり，本剤群で 5 名（25.0%）に認められた．リンパ球数減少の有害事象は本剤群で 2 名（10.0%）に認められた．また，好中球減少症が本剤群の 2 名（10.0%）及びプラセボ群の 1 名（14.3%）に認められた．血球減少症はいずれも非重篤で，投与量を変更することなく回復した．OLP では血球減少症は報告されなかった．Any Inebilizumab 集団では，血球減少症は 8 名（30.8%）で認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－25）．全体集団と比較すると，血球減少症は RCP の本剤群及び Any Inebilizumab 集団において日本人集団の発現割合がやや高かった．

2.5.5.3.6.2.4　重篤な感染症（全体集団）

RCP 中，重篤な感染症は Inebilizumab 群では 4 名（5.9%）に認められたが，プラセボ群では認められなかった（Module 2.7.4 の表 2.7.4－22）．

Any Inebilizumab 集団では，重篤な感染症は 9 名（8.0%）で認められた（Module 2.7.4 の表 2.7.4－23）．COVID-19 の 1 件を除き，重篤な感染症はすべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された．COVID-19 肺炎とデング熱の 1 件は，治験薬の永続的中止に至った．PML が報告された被験者はいなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.1 及び表 14.3.1.5.3）．

2.5.5.3.6.2.4.1　重篤な感染症（日本人集団）

RCP 中，重篤な感染症は本剤群の 3 名（15.0%）で認められ，重症の虫垂炎，中等度の COVID-19 及び軽度の憩室炎が各 1 名（5.0%）であった．いずれの事象も回復の転帰を辿り，COVID-19 のみが治験薬と関連ありと判断された．プラセボ群では重篤な感染症は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.5.5_J 及び表 2.7.4－24）

Any Inebilizumab 集団では，重篤な感染症は RCP と同一の 3 名（11.5%）に認められ，重症の虫垂炎，中等度の COVID-19 及び軽度の憩室炎が各 1 名（3.8%）であった．2 名以上に報告された重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4－25）．

2.5.5.3.6.2.5　日和見感染（全体集団）

RCP 中，本剤群の 4 名（5.9%）及びプラセボ群の 1 名（1.5%）に日和見感染が認められた．すべての日和見感染は帯状疱疹であり，非重篤で重症度は軽度又は中等度と判定された（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.6）．

Any Inebilizumab 集団では，日和見感染は 5 名（4.5%）で認められた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.6）．全例とも重症度が軽度又は中等度の非重篤な帯状疱疹であった．軽度の帯状疱疹が 1 件発現し，治験薬を永続的に中止するに至った．

2.5.5.3.6.2.5.1　日和見感染（日本人集団）

RCP 中および Any Inebilizumab 集団において，日和見感染は認められなかった．

2.5.5.3.7　適応症全体からみる総合的安全性プロファイル

成人 IgG4-RD 患者の治療を目的として投与した Inebilizumab の安全性のプロファイルは，成人 NMOSD 患者を対象とした N-MOmentum 試験で得られた安全性データからも支持される．治療期間や対象集団の疾患特性（臨床像，合併症，予後及びコルチコステロイド基礎療法など）が異なることから，両試験の統合解析は，実施していない．MITIGATE 試験では，N-MOmentum 試験と比較して，RCP における Inebilizumab 曝露期間の中央値が高値であった（それぞれ 272 日及び 74 日）．また，MITGATE 試験に参加した被験者の方が高齢であった（平均年齢はそれぞれ 58.2 歳及び 42.9 歳，65 歳超の割合はそれぞれ 31.1%及び 4.3%）．更に，MITIGATE 試験は，COVID-19 パンデミックの期間に実施されている．

以下に示す表（表 2.5－12）では，比較的よく見られる有害事象，AESI 及び臨床検査値異常（Ig 値，好中球数及びリンパ球数）について詳細に比較している．また，Inebilizumab に関連する AESI（注入に伴う反応，感染症，Ig 値低下及びリンパ球減少症や好中球減少症などの細胞減少症など）についても比較した．

結果

比較的よく見られる有害事象

一般的に，RCP で報告された有害事象や頻度は，両試験間で類似していた（表 2.5－12）．COVID-19 は，MITIGATE 試験でのみ報告されているが，これはこの試験が COVID-19 パンデミック中に実施されたことによるものである．MITIGATE 試験ではリンパ球減少症及び好中球減少症の報告頻度が高いが，これはコルチコステロイドによる基礎治療頻度が高いことと COVID-19 感染症によるものである．

AESI

注入に伴う反応の発現割合は，両試験で同程度であり，各試験で報告された重篤な注入に伴う反応はそれぞれ 1 件のみであった．

比較的よく見られる感染症は，両試験で類似していたものの，重篤な感染症は，MITIGATE 試験の方が発現頻度が高かった．これは，主として COVID-19 によるものである．日和見感染は，MITIGATE 試験の本剤群とプラセボ群とで均衡していたが，N-MOmentum 試験では，日和見感染の報告はない．

両試験ともに，総 Ig，IgG 及び IgM 値のベースラインからの変化は同様の傾向であった．特記すべきこととして，これらの濃度は，本剤群ではベースラインから低下したものの，プラセボ群では上昇した．MITIGATE 試験の本剤群の方がベースラインからの低下割合が大きかったが，それは RCP 治療期間が長かったことによると思われた．これらの濃度低下による安全性上の懸念は認められていない．そのほか，MITIGATE 試験のプラセボ群の方がベースラインからの上昇率が高かったが，その理由としては，IgG4-RD 患者における IgG4 値の上昇や相当なコルチコステロイド治療が行われていることなど，疾患の背景状況によるものと考えられる．

結論

要約すると，Inebilizumab の安全性プロファイルは，N-MOmentum 試験と MITIGATE 試験とで同様であり，既知の機序である B 細胞除去作用と一致している．有害事象プロファイルにおける差異のほとんどは，疾患の背景特性及び COVID-19 パンデミックに起因するものであった．MITIGATE 試験に参加した IgG4-RD の被験者に，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．

表 2.5－12　MITIGATE 試験と N-MOmentum 試験との比較（RCP）

	MITIGATE		N-MOmentum	
	Placebo N=67	Inebilizumab N=68	Placebo N=56	Inebilizumab N=174
Subjects with at least one TEAE	66 (98.5%)	66 (97.1%)	41 (73.2%)	127 (73.0%)
AE>5% and higher than placebo				
Arthralgia	7 (10.4%)	4 (5.9%)	3 (5.4%)	18 (10.3%)
Back pain	5 (7.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	13 (7.5%)
COVID-19	13 (19.4%)	16 (23.5%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (4.5%)	4 (5.9%)	1 (1.8%)	2 (1.1%)
Headache	7 (10.4%)	6 (8.8%)	4 (7.1%)	14 (8.0%)
Lymphopenia	6 (9.0%)	11 (16.2%)	0	3 (1.7%)
Myalgia	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	6 (8.8%)	6 (10.7%)	13 (7.5%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Palpitations	1 (1.5%)	4 (5.9%)	0	0
Pyrexia	3 (4.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Urinary tract infection	4 (6.0%)	8 (11.8%)	5 (8.9%)	20 (11.5%)
Subjects with at least one AESI	17 (25.4%)	25 (36.8%)	8 (14.3%)	25 (14.4%)
Anaphylaxis	0	1 (1.5%)	0	0
IRR	10 (14.9%)	5 (7.4%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Lymphopenia[a]	6 (9.0%)	13 (19.1%)	0	5 (2.9%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Serious infections	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Opportunistic infections	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0
Mean Percent Change from Baseline at the Last Visit				
Total Ig Level	21.1% (increased)	12.0% (decreased)	4.7% (increased)	8.5% (decreased)
IgG	25.6% (increased)	8.6% (decreased)	6.2% (increased)	4.0% (decreased)
IgM	2.9% (increased)	31.5% (decreased)	8.4% (increased)	32.3% (decreased)
Decreased Neutrophil Counts[b]	16.4%	22.4%	5.4%	27.2%
Counts between 1.0-1.5 x 10^9/L	3.0%	7.5%	1.8%	7.5%
Counts between 0.5-1.0 x 10^9/L	1.5%	0%	0%	1.7%
Decreased Lymphocyte Counts[b]	35.8%	41.8%	23.2%	29.5%

[a] リンパ球減少症には，リンパ球数減少を含む

[b] 最低測定値に基づく．

2.5.5.3.8　臨床検査値，バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連するその他の所見

2.5.5.3.8.1　臨床検査値（全体集団）

全体で，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好酸球，白血球，好酸球/白血球（%），好塩基球，好塩基球/白血球（%），赤血球，平均赤血球ヘモグロビン濃度，平均赤血球容積又は血小板について，ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．RCP 又は OLP において，いずれの血清生化学検査パラメータについても，又はいずれの尿検査パラメータについても，臨床的に意義のある傾向は認められなかった（Module 2.7.4 の第 2.7.4.3 項）．

RCP 中：

- 本剤群のリンパ球数がプラセボ群と比較して少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．
- Week 2 時点で，本剤群ではベースラインから 9.63%の低下が認められ，プラセボ群ではベースラインから 20.56%上昇した．Week 52 のリンパ球数はベースラインと比較して，本剤群では 13.82%上昇し，プラセボ群では 22.12%上昇した．
- 本剤群の 10.4%及びプラセボ群の 3.0%で，Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた．
- 両群において，好中球数は Week 2 時点で高値であった．好中球数は，Week 8 以降ベースラインから低下を始めた．Week 52 における好中球数のベースラインからの平均低下率は，両群で同程度であった（本剤群 35.26%，プラセボ群 28.23%）．本剤群では好中球数減少が認められず，プラセボ群の 1.5%で，Grade 3 以上の好中球数減少が認められた．
- 本剤群での総 Ig 値のベースラインからの変化率の中央値は，Week 12 に-15%であり，RCP 中比較的安定していた．IgG，IgM 及び IgA は，全体として総 Ig 値と同じ低下傾向を示した．

OLP 中：

- 両群において，リンパ球数は低下を示した．Week 2 に，リンパ球数は Inebilizumab/Inebilizumab 群ではベースラインよりも 2.0%低く，プラセボ/Inebilizumab 群ではベースラインから 9.24%減少した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.3）．Week 52 に，リンパ球数は Inebilizumab/Inebilizumab 群ではベースラインよりも 17.68%低く，プラセボ/Inebilizumab 群ではベースラインから 2.04%減少した．
- 本剤群での総 Ig，IgM 及び IgA 値のベースラインからの変化率の中央値は，OLP 中比較的安定していた．プラセボ/Inebilizumab 群では，時間の経過とともに Inebilizumab/Inebilizumab 群がベースラインと比較して RCP 中に示した Ig 値の低下と同程度の低下が認められた．

2.5.5.3.8.1.1　臨床検査値（日本人集団）

全体集団と同様に，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好酸球数，好酸球数/白血球数（%）、好塩基球数、好塩基球数/白血球数（%）、赤血球数、平均赤血球容積及び血小板のベースラインからの平均変化量には，全体集団と同様に臨床的意義のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.3.1.1_J 及び Table 14.3.5.3.1.2_J）．また，RCP 又は OLP において，いずれの生化学検査パラメータ及び尿検査パラメータについても，臨床的に意義のある傾向は認められなかった（Module 2.7.4 の第 2.7.4.3 項）．

RCP 中：

- 全体集団と同様に，本剤群のリンパ球数がプラセボ群と比較して少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．
- Week2 時点で，本剤群ではベースラインから 28.05%の低下，プラセボ群ではベースラインから 9.57%低下した．Week 52 のリンパ球数はベースラインと比較して，本剤群で 23.17%上昇，プラセボ群で 8.04%低下した．
- 本剤群の 10.5%に Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められ，プラセボ群には認められなかった．
- 好中球数は全体集団と同様に推移し，両群において Week 2 にかけて増加し，Week 8 よりベースラインからの減少が認められた． Week 52 における好中球数のベースラインからの平均低下率は両群で同程度であった（本剤群 39.47%，プラセボ群 27.71%）．Grade 3 以上の好中球数減少はいずれの群にも認められなかった．
- 日本人集団の総 Ig 濃度も全体集団と同様に本剤の使用に伴って低下した．RCP 完了時の総 Ig 濃度は，本剤群で 12.0%減少し，プラセボ群で 23.4%増加した．本剤群の IgG，IgM 及び IgA は総 Ig 濃度と同様に減少傾向を示した．

OLP 中：

- リンパ球数は Inebilizumab/Inebilizumab 群がプラセボ/Inebilizumab 群よりも低い傾向が継続した．Week 2 では，リンパ球数は Inebilizumab/Inebilizumab 群はベースラインよりも 2.92%減少し，プラセボ/Inebilizumab 群ではベースラインから 6.75%減少した．Week 52 では，リンパ球数は Inebilizumab/Inebilizumab 群ではベースラインよりも 6.59%減少し，プラセボ/Inebilizumab 群ではベースラインから 36.17%増加した（Module 5.3.5.4-3 の表 14.3.5.1.1.2_J）．
- Inebilizumab/Inebilizumab 群の総 Ig，IgM 及び IgA 値のベースラインからの変化率の中央値は，OLP 中は比較的安定又は若干の低下傾向を示した．プラセボ/Inebilizumab 群では，RCP 中に Inebilizumab/Inebilizumab 群が示した経過と類似した Ig 値の低下が認められた．

2.5.5.3.8.2　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連するその他の所見（全体集団）

RCP 及び OLP において，いずれの群にも臨床的に意義のあるバイタルサイン及び身体所見

の変化は認められなかった．ベースラインから Week 52 まで，臨床的に意義のある心電図検査異常は認められなかった（Module 2.7.4 の第 2.7.4.4 項）．

2.5.5.3.8.2.1　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連するその他の所見（日本人集団）

全体集団と同様に，RCP 及び OLP において，いずれの群にも臨床的に意義のあるバイタルサイン及び身体所見の変化は認められなかった．ベースラインから Week 52 まで，臨床的に意義のある心電図検査異常は認められなかった（Module 2.7.4 の第 2.7.4.4.1 項）．

2.5.5.4　特別な患者集団及び状況における安全性

2.5.5.4.1　部分集団解析

内因性要因

内因性要因による部分集団解析には，以下の項目を用いた：年齢（65 歳未満又は 65 歳以上），性別（男性又は女性），ベースライン血清 IgG4 値（中央値未満又は中央値以上），ベースライン enhanced liver fibrosis スコア（中央値未満又は又は中央値以上），IgG4-RD 症状の初発・再発（新規診断又は再発）及び RCP 中（ベースラインを含む）の任意の時点における ADA 発現状況（陽性又は又は陰性）．全体として，これら部分集団間で安全性に関する差は認められなかった．

母集団 PK 解析に基づくと，肝機能が正常な IgG4-RD の被験者及び軽度/中等度の肝機能障害を有する IgG4-RD の被験者，並びに腎機能が正常な IgG4-RD の被験者及び軽度/中等度の腎機能障害を有する IgG4-RD の被験者における Inebilizumab のクリアランスは，いずれも同程度であった．

外因性要因

有害事象プロファイルは，地域による顕著な差異を示さなかった（US 又は US 以外，欧州連合［EU］又は EU 以外，日本又は日本以外，及びアジア又はアジア以外）．しかしながら，部分集団によってはサンプルサイズが小さいことから，確定的な結論を導くことはできない（Module 2.7.4 の第 2.7.4.5.2 項）．

2.5.5.4.2　妊娠及び授乳時の使用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，患者が妊娠前又は妊娠中に Inebilizumab に曝露した 21 件の妊娠事例が累積されている（このうちの 6 件は治験を情報源とし，15 件は治験以外の情報源による）．Inebilizumab の投与が行われている母親から母乳を与えられた乳児に関する報告はない．MITIGATE 試験では，妊娠前又は妊娠中に母体が Inebilizumab に曝露した事例は報告されていない．父親の薬物曝露が 2 件報告されたが，有害事象の報告はなく，妊娠の結果は不明である．

Inebilizumab はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，Ig は胎盤を通過することが知られている．妊娠中に B 細胞を除去する他の抗体による治療を受けた母体から生まれた幼児において，一過性の末梢血 B 細胞枯渇及びリンパ球減少症が報告されている（Klink et al, 2008）．

臨床試験では，母親が Inebilizumab に曝露した幼児における B 細胞濃度の調査は行われていない．このような幼児において B 細胞枯渇が持続しうる期間や B 細胞枯渇がワクチンの安全性や有効性に及ぼす影響は不明である．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．

授乳中の使用について，ヒト乳汁中への Inebilizumab の移行性，母乳栄養児への影響，乳汁産生への影響に関するデータはない．ヒト IgG は母乳に分泌するが，Inebilizumab が吸収されることにより，母乳を飲んだ乳児に B 細胞枯渇が生じるか否かは不明である．母乳を与えることによる発育及び健康面のベネフィットは，母親が Inebilizumab を必要とする臨床的ニーズのほか，Inebilizumab や母親の健康状態による影響で母乳を飲んだ乳児が発現するおそれのある副作用と併せて検討すべきである．

2.5.5.4.3　薬物相互作用

Inebilizumab について薬物相互作用試験は実施していない．Inebilizumab は，主に内因性 IgG の排泄経路と類似した網内系クリアランス経路により排泄されることから，他の薬剤との間で PK 相互作用が起こるリスクは低い．Inebilizumab のクリアランスには，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合機序は関与しない．母集団解析に基づくと，IgG4-RD 患者がよく用いる低分子薬（プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロン）は，Inebilizumab の PK に影響を与えなかった．

他の B 細胞除去薬と同様に，Inebilizumab と他の免疫抑制薬を併用すると感染のリスクが増加すると考えられる．

2.5.5.4.4　過量投与

Inebilizumab の過量投与に対する臨床報告はない．過量投与が生じた場合には，対症療法を行い，必要に応じて支持療法を行う．

2.5.5.4.5　薬物乱用

Inebilizumab に習慣性や依存性があることを示すエビデンスはない．

2.5.5.4.6　離脱と反跳

Inebilizumab による離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されてない．

2.5.5.5　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

運転及び機械の使用に及ぼす Inebilizumab の影響についての試験は実施していない．しかしながら，その作用機序に基づき，Inebilizumab は，運転及び機械の使用に影響を及ぼさないか，又は無視できる程度であると予想される．

2.5.5.6　長期安全性

Any Inebilizumab 集団では，63 名に Inebilizumab が 365 日（1 年）を超えて投与された．MITIGATE 試験の OLP 中の安全性データは，Inebilizumab の安全性プロファイルに合致しており，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．MITIGATE 試験により現在継続中の 3 年間の OLP により，IgG4-RD 被験者の長期安全性データの収集を継続する．

現在進行中の長期安全試験

NMOSD 被験者における Inebilizumab の長期安全性データは，現在以下の試験で収集している：

- HZNP-UPL-401 試験は，NMOSD 被験者を対象とした Inebilizumab の国際共同第 IV 相低介入非盲検安全性試験であり，被験者は 1155 試験の OLP で 2 年間以上の治療を完了した患者（Inebilizumab を中止した被験者を含む.）や治験実施施設において新たに Inebilizumab 投与を開始した患者である．この試験では，Inebilizumab の長期治療中及び中止後における特定の安全性事項，臨床検査項目やその他の事項について評価を行っている．
- HZNP-UPL-402 試験は，欧州で Inebilizumab の治療が行われている NMOSD 患者における治療パターン及びアウトカムを検証する実臨床下の観察試験である．この試験の目的は，Inebilizumab 投与を開始する NMOSD 患者の特性を明らかにし，Inebilizumab 投与を開始する NMOSD 患者に対する治療及び薬剤使用パターンを評価すると共に，注入に伴う反応，PML その他の重篤な感染症及び悪性腫瘍を始めとして特に注目すべき事象の発生率を推定することである．
- VIB0551.P4.S4 試験は，Inebilizumab に曝露した NMOSD 女性患者を対象とした国際共同第 IV 相妊娠安全性観察試験である．この登録試験の目的は，妊娠中にユプリズナに曝露した女性被験者（妊娠期間中又は受胎前 6 ヶ月以内に投与が行われた患者と定義）の妊娠及び出産アウトカムを検討すると共に，妊娠中にユプリズナに曝露された女性患者における重大な先天性奇形，自然流産，死産，早産及び在胎不当過小児の出産について調査することである．

以上の試験の中間結果は，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）により報告することとなっている．

2.5.5.7　全世界における市販後使用経験

Inebilizumab は世界に先駆けて US で最初に製造販売が許可され，NMOSD を適応症として 2020 年 6 月 11 日に承認された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で，38 カ国において NMOSD の治療薬として Inebilizumab の製造販売承認が行われている（提携企業である Amgen Inc.や Hansoh Pharma が承認を取得している国を含む）．

市販後の Inebilizumab の患者への曝露量は，販売個数量に基づいて推定し，患者年推定値に

変換している．Amgen Inc.が担当する地域（US，EU/欧州経済領域，スイス，カナダ及びブラジル）における Inebilizumab の曝露程度は，2045 患者年と推定される．田辺三菱製薬株式会社が担当する地域（日本，韓国及び台湾）における 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までの累積曝露程度は，464 患者年と推定され，Hansoh Pharma が担当する地域（中国）における 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までの累積曝露程度は，1931 患者年と推定される．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点での市販後副作用を累積した要約には，重篤及び非重篤反応の自発報告（医療機関，消費者，科学文献や規制当局による報告）に加えて，非介入研究その他の依頼に基づく非介入かつ非自発的な情報源から得られる重篤な副作用の情報が含まれた（定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告［PBRER/PSUR］に関しては Module 5.3.6 を参照のこと）．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日時点で，田辺三菱製薬株式会社では，医学的に確認した自発的情報源及び医学的に未確認の自発的情報源から合計 449 件の副作用を把握しており，そのうちの 88 件は重篤な副作用であり，361 件は非重篤な副作用であった．同じ期間に，非介入型市販後情報源より計 476 件の重篤な副作用を受理している．

全体として，市販後に得られた安全性情報は，Inebilizumab の現在の安全性プロファイル及びに累積された経験と合致していた．承認適応症に対する Inebilizumab の全体的なリスク・ベネフィットバランスは現在も良好である．

2.5.5.7.1　本邦における特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査）

長期使用に関する調査として特定使用成績調査を 2021 年 6 月 1 日より実施中である．本調査は，Ineblilizumab が投与された NMOSD 患者を対象とする．調査対象患者は、観察対象症例登録期間に本剤が使用された全症例とし，登録症例数は 200 名を予定している．

観察対象症例登録期間は 2021 年 6 月 1 日から 2023 年 11 月 30 日まで、調査期間は 2021 年 6 月 1 日から 2027 年 5 月 31 日までの 6 年間（72 ヶ月間）とする．調査は中央登録方式による全例調査を採用し，1 症例あたりの観察期間は投与開始後最大 6 年とする．

本邦における Inebilizumab の市販後の副作用発現状況を，特定使用成績調査の中間結果として，調査単位期間 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の新医療用医薬品に関する安全性定期報告を Module 5.3.6-1 に示す．本調査において安全性検討事項としている重要な特定されたリスクについて発現状況を検討した結果，現時点での追加の措置は必要ないと考えられた．

2.5.5.8　治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象

治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象は，MITIGATE 試験の主要解析に基づき，以下の基準を用いて特定した：

1.　RCP 中に Inebilizumab 投与が行われた被験者の 5%以上で発現し，かつ，プラセボ群よりも高い頻度で発現した有害事象．

2.　RCP 又は OLP で Inebilizumab 投与が行われた 5%以上の被験者で発現した有害事象又は 1 名を超す被験者で報告された重篤な感染性有害事象であって，RCP のプラセボ群よりも高い頻度で報告されたもの

3.　RCP 又は OLP で Inebilizumab 投与が行われた被験者の 5%以上で発現した有害事象であって，かつ Inebilizumab に既知の重要な薬物作用と合致しているもの

RCP で発現した Inebilizumab の治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象一覧を表 2.5－13 に要約する. 発現頻度は国際医学団体協議会（CIOMS）が定める, 極めて高頻度（very common）（10%以上），高頻度（common）（1%以上 10%未満）及び低頻度（uncommon）（0.1%以上 1%未満）に分類した.

表 2.5－13　MITIGATE 試験の IgG4-RD 被験者で報告された，治験依頼者が特定する頻度の高い有害事象

System Organ Class	Adverse Reaction Preferred Term	Frequency	Overall Subject Incidence during RCP		Overall Subject Incidence during RCP and OLP
			Inebilizumab (N = 68) n (%)	Placebo (N = 67) n (%)	Inebilizumab (N = 112) n (%)
Infections and infestations	Urinary tract infection	Very Common	8 (11.8%)	4 (6.0%)	10 (8.9%)
	Influenza	Common	3 (4.4%)	2 (3.0%)	7 (6.3%)
	Pneumonia	Common	2 (2.9%)	1 (1.5%)	4 (3.6%)
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia[a]	Very Common	13 (19.1%)	6 (9.0%)	12 (10.7%)
	Neutropenia	Common	4 (5.9%)	3 (4.5%)	6 (5.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common	4 (5.9%)	0	7 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common	6 (8.8%)	3 (4.5%)	9 (8.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion related reaction	Common	5 (7.4%)	10 (14.9%)	11 (9.8%)

IgG4-RD = immunoglobulin G4 related disease; OLP = open-label period; RCP = randomized-controlled period

[a] リンパ球減少症には，リンパ球数減少を含む

2.5.5.8.1　製品特性概要の Adverse reaction 一覧表

IgG4-RD の被験者における Inebilizumab の安全性プロファイルは，NMOSD の被験者で判明している Inebilizumab 安全性プロファイルとおおむね一致している（第 2.5.5.3.7 項）．そのため，Amgen Inc.は，製品特性概要（SmPC）第 4.8 項にある Adverse reaction の一覧表を改訂し，IgG4-RD を対象とした MITIGATE 試験（データカットオフ日は RCP が 2024 年 4 月 9 日，OLP が 2024 年 2 月 9 日）及び NMOSD を対象とした N-MOmentum 試験から得られた全ての安全性データを市販後データに加えた．改訂後の Adverse reaction 一覧表には，MITIGATE 試験で新たに特定された Adverse reaction である筋肉痛及び発熱が追加された．いずれかの適応症でより高頻度に報告された既知の Adverse reaction は，最も高い頻度の区分で報告されている（表 2.5－14）．特記すべきこととして，リンパ球減少症は，NMOSD 試験では「高頻度」であったが，MITIGATE 試験では「極めて高頻度」であった．そのため，リンパ球減少症の報告頻度を「極めて高頻度」に修正した．インフルエンザ及び注入に伴う反応は，NMOSD 試験では「極めて高頻度」であったが，MITIGATE 試験では「高頻度」であった．これらの Adverse reaction の報告頻度は変更しなかった．発現した Inebilizumab の Adverse reaction 一覧を表 2.5－14 に要約する．

表 2.5－14　NMOSD や IgG4-RD を対象とした Inebilizumab 臨床試験及び市販後使用経験により報告された Adverse reaction

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection, respiratory tract infection, nasopharyngitis, influenza	Very common
	Pneumonia, cellulitis, herpes zoster, sinusitis	Common
	Sepsis, subcutaneous abscess, bronchiolitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia[a]	Very common
	Neutropenia, late-onset neutropenia	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, back pain	Very Common
	Myalgia	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common
Investigations	Immunoglobulins decreased	Very common
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction	Very common

IgG4-RD = immunoglobulin G4 related disease; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders
[a] リンパ球減少症には，リンパ球数減少を含む

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.1.1.1 で述べたように，IgG4-RD は，生命に影響を及ぼしうる重篤な疾患であり，疾患の再発や永続的な臓器障害を及ぼすリスクが高い. 現行の IgG4-RD 治療ガイドラインでは，症状が認められる活動性 IgG4-RD 患者は全例治療を要し，一部の患者には早急に治療が必要とされている．更に，無症候性の IgG4-RD 患者であっても，膵臓，胆管，肺，腎臓，肝臓，下垂体，後腹膜，頭蓋内膜のほか，重度の炎症性反応や線維化により不可逆的な傷害を受けるおそれのある重要な臓器が罹患している患者においては，治療が必要である（Chen et al, 2022; Khosroshahi et al, 2015）.

2.5.1.1.3 で述べたように，現在 IgG4-RD の治療薬として承認された医薬品はない．MITIGATE 試験まで, 治療方針の参考となる前向き無作為割付プラセボ対照試験は行われてこなかった．他の薬剤では，厳密な前向対照試験による検証が行われたものはなく，この症状を治療するに当たって他の薬剤の使用を支持するエビデンスレベルは低い.

IgG4-RD の初期治療は，主としてフレアの急性治療として GC を投与し，病勢の鎮静化を図ることを目的とする．GC によるフレア治療は，通常の場合 30～40 mg/日用量のプレドニゾン（又は同等の薬剤）を 1～3 ヶ月投与した後に漸減し中止する．長期 GC 投与に伴う副作用を回避するため，投与を中止することが望ましい.

GC 治療は，治療反応が不十分であることや，反復投与により重度の副作用が生じることにより，全ての患者に有効とはいえない．更に，GC 漸減中又は中止直後に再発が起こる患者も多い．このような場合，ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリン，シクロフォスファミド，レフルノミド，メトトレキサートやタクロリムスといった疾患修飾性抗リウマチ薬がよく使用される．そのほか，CD20 標的 B 細胞除去剤であるリツキシマブもよく使用される．これらのステロイド減量治療の目的は，フレアを防止することにより，フレアによる影響（特に，炎症や線維化による不可逆的な臓器傷害）を防ぎ，GC 投与を回避することにある．しかし，維持療法に現在使用される薬剤の多くには，他の免疫介在性疾患の患者集団と比べて，年齢が高く合併症も多い傾向がある IgG4-RD 患者において，十分明らかにされていない毒性がある.

結論として，IgG4-RD は重篤な病態を呈し，体内のほぼすべての臓器や組織に対して障害や機能不全が起こるおそれがある．IgG4-RD が治療や医療資源に及ぼす負荷は大きく，安全かつ有効な治療法が確立されていないことから，IgG4-RD には重大なアンメット・メディカル・ニーズが認められる．MITIGATE 試験のデータは，Inebilizumab が安全性及び有効性が実証された治療選択肢であることを示している.

付録 1 及び付録 2 には，それぞれ IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の value tree 及び effects table を示す.

2.5.6.2　ベネフィット（全体集団）

IgG4-RD の治療に Inebilizumab を用いる主要なベネフィットには，フレアリスクの低減，完全寛解の達成及び GC 使用量の抑制がある．これらのベネフィットは第 III 相ピボタル試験である，MITIGATE 試験のデータに基づいている．

Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4--RD フレアのリスクを RCP 中に有意に低下させると共に（HR 0.13［95% CI: 0.06, 0.28; p < 0.0001］），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を有意に延長した（2.5.4.3.1）．また，多重性調整後の以下 3 つの主要な副次的評価項目すべてで，Inebilizumab がプラセボよりも優れた効果を有することを示した（2.5.4.3.2）：

- RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率は，Inebilizumab の方がプラセボよりも有意に低かった（発現率比 0.14［95% CI: 0.06, 0.31］，p < 0.0001）．
- また，Inebilizumab では，プラセボと比較して，Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合が有意に高かった（それぞれ 57.4%と 22.4%，p<0.0001）．
- また，Inebilizumab では，プラセボと比較して，Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合が有意に高かった（それぞれ 58.8%と 22.4%，p < 0.0001）．

更に，IgG4-RD の管理を目的として RCP に使用された被験者当たりの総 GC 投与量の平均値（SD）は，本剤群においてプラセボ群よりも有意に低かった．プレドニゾン換算投与量の平均値（SD）は，それぞれ，118.25 (438.97) mg と 1384.53 (1723.26) mg であった（名目上の p 値 < 0.0001 ；2.5.4.3.3）．

主要評価項目に対する複数の追加解析の結果は，主要評価項目の解析結果と一致していた（MITIGATE 試験 CSR の第 10.1 項）．ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾病特性に関連した部分集団間においても，主要評価項目及び副次的評価項目の結果はおおむね一致していた（2.5.4.3.4）．また，Inebilizumab では，効果が早期に現れ（2.5.4.3.1），52 週間の治療以降も有効性が持続した（2.5.4.3.6）．

結論として，国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験において，Inebilizumab は複数の有効性評価項目に対して一貫性のある結果を示した．治療効果は大きく，臨床的意義を示し，統計学的に有意であった．感度分析の結果は，主要な解析結果と一致していた．ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾病特性に関連した部分集団間で，治療効果がおおむね一貫して示された．

MITIGATE 試験の RCP の結果に加えて，OLP で得られた確証的エビデンスや作用機序に関する結果及びバイオマーカー測定結果は，本適応症に関し Inebilizumab を承認する十分な根拠となっている．

2.5.6.3　リスク（全体集団）

IgG4-RD 治療に Inebilizumab を使用する際の主要なリスクは，第 III 相ピボタル試験である MITIGATE 試験で得られたデータから判断すると，注入に伴う反応と感染症である．

注入に伴う反応は Inebilizumab の重要なリスクとして特定されている．注入に伴う反応は，生物学的製剤などの異物タンパク質を注入する際に広く関連するリスクであり，Inebilizumab に対しても認められている．Inebilizumab の注入反応は，初回時に最も多く見られたが，二回目以降でも観察されている．MITIGATE 試験において，Inebilizumab はプラセボと比較して，注入に伴う反応の発現割合を上昇させることはなかった（2.5.5.3.6.2）．更に，注入に伴う反応はほとんどが非重篤で重症度は軽度又は中等度であり，注入に伴う反応はすべて可逆的であった．OLP 中に生命を脅かす注入に伴う反応が 1 件報告された．被験者は入院となり，注入に伴う反応は回復し，Inebilizumab は永続的に中止した．

注入に伴う反応のリスクや重症度を軽減するため，コルチコステロイド，抗ヒスタミン薬及び解熱薬による前投薬が推奨されている．また，Inebilizumab の投与に当たっては，経験豊富な医療専門家の監視の元で行うと共に，重篤な注入に伴う反応など重症反応が起こる場合に対処できる適切な医療的支援体制と連携すべきである．

重篤な感染症を含む感染症は，Inebilizumab の重要な特定されたリスクである．CD19 陽性 B 細胞レベルが低下することによって，免疫抑制が起こる可能性や重篤な感染症のリスクが増加する可能性がある．MITIGATE 試験の RCP 中，感染症は本剤群の 75%及びプラセボ群の 53.7%で報告された．重篤な感染症は，本剤群の 5.9%で報告されたが，プラセボ群では発現しなかった．最も頻度が高い感染症は COVID-19 であった．しかし，COVID-19 パンデミックが当時進行していたことを踏まえれば，COVID-19 は主要なリスクとは考えられない．RCP 中に本剤群で最も頻度が高かった COVID-19 以外の感染症は，尿路感染であった．Any Inebilizumab 集団で複数名の被験者に発現した COVID-19 以外の重篤な感染症は，肺炎であった（2 名に発現）．

感染症のリスクを軽減するため，活動性感染症患者に Inebilizumab を投与する場合には，当該の感染症が回復するまで延期することが望ましい．Inebilizumab 投与開始時，投与中及び中止後から B 細胞が除去されるまで，患者の Ig 値を監視すべきである．Inebilizumab 投与の開始前には，患者に対して潜在性結核感染症及び慢性 B 型肝炎の検査を行う．Inebilizumab と他の免疫抑制剤を併用する場合には，免疫抑制作用が増加する可能性を考慮しなければならない．

総合的に判断して，IgG4-RD 被験者集団における Inebilizumab の忍容性は良好であった．ほとんどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度であった．本剤群において，重篤な感染症や治療中止に至った感染症の発現割合は低く（2.5.5.3.6.2.4），注入に伴う反応の発現割合はプラセボ群を上回らなかった．現時点の Inebilizumab 安全性プロファイルからは，新たな安全性上のシグナルは特定されなかった．しかし，サンプルサイズが小さいことから，希少な副作用の検出は困難と考えられる．MITIGATE 試験の 52 週間 RCP よりも長期間の安全性データは限定的であるが，現在進行中の OLP により更にデータの収集を継続する．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価（全体集団）

IgG4-RD は重篤かつ生命を脅かす疾患であり，現在までに承認された治療薬はない．Inebilizumab は，適切に対照群を設定した臨床試験により IgG4-RD 治療の有効性が証明された最初の薬剤である．申請者は，MITIGATE 試験で確認された有効性及び安全性の結果に基づいて，成人 IgG4-RD 患者の治療における Inebilizumab のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考える．

第 III 相ピボタル MITIGATE 試験の有効性データにより，Inebilizumab は，IgG4-RD の被験者に対してプラセボよりもすぐれた臨床的意義のあるベネフィットを示すことが証明された．具体的な効果として，フレアリスクの低減，年間フレア発現率の低下，治療が行われておらずフレアのない完全寛解やコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者割合の増加及び総 GC 投与量の低減が認められた．これらのベネフィットは，OLP に Inebilizumab 投与を継続することにより維持された．これらのアウトカムは，フレア及びその治療に伴うリスクが軽減されると共に，疾患再発の不確実性に伴う負荷を取り除きうることを示しており（Wallace et al, 2023b; Wallace et al, 2022），医療従事者や患者にとって重要である．

IgG4-RD 被験者集団において Inebilizumab は忍容性が高く，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．Inebilizumab 投与に伴う主要なリスクは，ほとんどが非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった．通常のリスク最少化活動，すなわち中核となる製品情報，添付文書及び包装表示をとおしたリスクコミュニケーションにより，Inebilizumab の主要なリスクを十分に管理できると考えられる．IgG4-RD 被験者に対する Inebilizumab の長期安全性については，MITIGATE 試験において継続中の OLP により引き続き評価を行うこととしている．

付録 3 に，IgG4-RD の分野に精通した臨床専門家の意見書を示した．IgG4-RD に関するアンメットニーズや MITIGATE 試験結果が患者や医療従事者にとってどのような意義を有するかについて記している．

全体として，これらのデータは，Inebilizumab のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを裏付けており，Inebilizumab は，成人 IgG4-RD 患者における重要なアンメットニーズに対応できる可能性があることを示唆している．

2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価（日本人集団）

日本人集団でも，全体集団と同様に MITIGATE 試験で確認された有効性及び安全性の結果に基づいて，成人 IgG4-RD 患者の治療における Inebilizumab のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考える．

第 III 相ピボタル MITIGATE 試験の有効性データにより，Inebilizumab は，日本人集団においても IgG4-RD の被験者に対してプラセボよりもすぐれた臨床的意義のあるベネフィットを示すことが証明された．具体的な効果として，フレアリスクの低減，年間フレア発現率の低下，治療が行われておらずフレアのない完全寛解やコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解を達成した被験者割合の増加及び総 GC 投与量の低減が認められた．これらのベネフィットは，OLP に Inebilizumab 投与を継続することにより維持された．これらのアウト

カムは，日本人集団においてもフレア及びその治療に伴うリスクが軽減されると共に，疾患再発の不確実性に伴う負荷を取り除きうることを示しており，医療従事者や患者にとって重要である．

安全性に関して，日本人集団の IgG4-RD 被験者においても，Inebilizumab の忍容性は高く新たな安全性上のシグナルは認められなかった．全般的な有害事象のプロファイルについて全体集団と日本人集団の間に大きな差異は認められず，多くの有害事象は非重篤であり，臨床検査項目，バイタルサイン，ECG 評価及び身体所見を含め，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた．適切な安全性監視活動及びリスク最小化活動によって，主要なリスクを十分に管理できると考えられる．日本人集団の IgG4-RD 被験者に対する Inebilizumab の長期安全性については，MITIGATE 試験の OLP における評価によって，引き続き監視を継続する．

全体として，これらのデータは，全体集団と同様に日本人集団においても Inebilizumab のベネフィット･リスクプロファイルが良好であることを裏付けており，Inebilizumab は，成人 IgG4-RD 患者における重要なアンメットニーズに対応できる可能性があることを示唆している．

2.5.7　参考文献

Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:867-875.

Al-Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Busafi S, Barkun AN. Immunoglobulin G4-related pancreatic and biliary diseases. Can J Gastroenterol. 2013;27(9):523-530.

An ZY, Fu JN, Zeng QZ, Zhufeng YZ, Ning XR, Li HJ, et al. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-Related disease in a large Chinese cohort. Clin Rheumatol. 2024;30:73–8.

Bennett JL, Katas O, Rees WA, Smith MA, et al. Association between B cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. EBioMedicine. 2022;86:104321.

Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(26):e4002. doi: 10.1097/MD.0000000000004002. PMID: 27368010; PMCID: PMC4937924.

Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with rituximab for IgG4-related disease. E J Int Med. 2020;74:92-98.

Chen Y, Cai S, Dong L, Umehara H. Update on classification, diagnosis, and management of immunoglobulin G4-related disease. Chin Med J (Engl). 2022;135(4):381-392.

Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. Adv Anat Pathol. 2010;17(5):303-332.

Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10206):1352-1363.

Culver E, Sadler R, Bateman A, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(9):14444-1452e6.

Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):968-981.

Ding H, Zhou L, Zheng L, Wang J; Zhai Y, Zhou X, et al. Clinical patterns and risk factors for multiorgan involvement in IgG4-related disease patients. Heliyon. 2024;10:e23433.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1.meta-analyses, 2.one pivotal study, CPMP/EWP/2330/99. May 2001.

Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, Oliveira b, Rodriguez-Justo M, Pepper R, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep. 2018;4(1):48-58.

Forsthuber TG, Cimbora DM, Ratchford JN, Katz E, Stüve O. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418761697. doi: 10.1177/1756286418761697. PMID: 29593838; PMCID: PMC5865455

Fujita Y, Fukui S, Umeda M, et al. Clinical characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia. Front Immunol. 2022;13:828122.

Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. [Updated 01 May 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/

Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1675-1683.

International Council for Harmonisation. Guidance for Industry: Good Clinical Practice. E6. April 1996.

Jha I, McMahon GA, Perugino CA, et al. Sex as a predictor of clinical phenotype and determinant of immune response in IgG4-related disease: a retrospective study of patients fulfilling the American College of Rheumatology–European League Against Rheumatism classification criteria. Lancet Rheumatol. 2024;6(7):e460-e468.

Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobil Pancreat Sci. 2019;26(1):9-42.

Kamisawa T. Immunoglobulin G4-related disease: a new systemic disease emerging in Japan. JMA J. 2022;5(1):23-35.

Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4 related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):18.

Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4 related disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67(7):1688-1699.

Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol. 2008;2008:27136

Kogami, M., Abe, Y., Ando, T, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. Sci Rep. 2023;13:2509.

Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ. 2020;369:m1067.

Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS, Stone JH, Karadag O, Fernández-Codina A, et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2021;21(7):1395-1401.

Lanzillotta M, Culver E, Sharma, A, Zan Y, Zhang W, Stone JH, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00299-0.

Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, et al. Disease severity is linked to an increase in autoantibody diversity in IgG4‐related disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):687 693.

Liu Z, Nie Y, Peng Y, Lu H, Zhang P, Li J, et al. The external validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a large cohort from China. Semin Arthritis Rheum. 2023;61:152202.

Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgereit F, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(6):637-666.

Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60:2635–46.

Luo X, Yu P, Panpan Z, et al. Comparison of the effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil treatment against immunoglobulin G4 related disease: A retrospective cohort study. Front. Med. 2020;7:253.

Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46(1):3-11.

Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleeson FC, et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1947 1953.

Martin-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF, Delgado de la Mora J, Caeiro F, Kiblisky PW, et al. Performance of the 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease in a Latin American cohort. J Clin Rheumatol. 2024;30:52–7.

Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):543-546.

Nikolic S, Panic N, Hintikka ES, Dani L, Rutkoski W, Hedstrom A, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune pancreatitis type 1: our experiences and systematic review of the literature. Scan J Gastro. 2021;56(11):1355-1362.

Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta analysis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(4):718-726.

Patel U, Saxena A, Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, et al. Therapeutic uses of rituximab and clinical features in immunoglobulin G4-related disease: A systematic review. Cureus. 2023;15(9):e45044. doi:10.7759/cureus.45044.

Peng L, Nie Y, Zhou J, et al. Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2024;83(5):651-660.

Peng L, Lu H, Zhou J, et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):102.

Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):702-714.

Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A, Fenoglio R, Ferro M, Vecchio GD, et al. Long term effects of intensive B cell depletion therapy in severe cases of IgG4 related disease with renal involvement. Immunol Res. 2020; 68(6):340-352.

Spandorfer R, Ahmad M, Khosroshahi A. Clinical characteristics and classification criteria performance in a single-center cohort of 114 patients with immunoglobulin G4–related disease. J Clin Rheumatol. 2023;29:23-8.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539-551.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products. December 2023.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness with One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence. September 2023.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Rare Diseases: Common Issues in Drug Development. Draft Guidance. Revision 1. February 2019.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND. Frequently Asked Questions. March 2012.

Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology (Oxford). 2016;55(6):1000-8.

Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):406-412.

Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. Incidence, prevalence, and mortality of IgG4 related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. Ann Rheum Dis. 2023a;82(7):957.

Wallace ZS, McMahon GA, Hang B, et al. Assessment of patient-reported symptoms and distress in IgG4-related disease (IgG4-RD): development, clinical validation, and content validation of the IgG4-RD Symptom Severity Index. Semin Arthritis Rheum. 2023b;63:152253.

Wallace ZS, Cook C, Finkelstein-Fox L, et al. The association of illness-related uncertainty with mental health in systemic autoimmune rheumatic diseases. J Rheumatol. 2022;49(9):1058-1066.

Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4 Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):7-19.

Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1671-1678.

Wallwork R, Harkness T, Fu X, Perugino C, Choi HK, Stone J, et al. Early mortality in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl 10).

Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford). 2019;58:820–30.

Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2019;1(1):e55-e65.

Zongfei J, Lingli C, Ying S, Lingying M, Lijuan Z, Dongmei L, et al. Clinical and pathological predictors of relapse in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):106.

2.5.8　付録

付録 1　免疫グロブリン G4 関連疾患に対する Inebilizumab の value tree



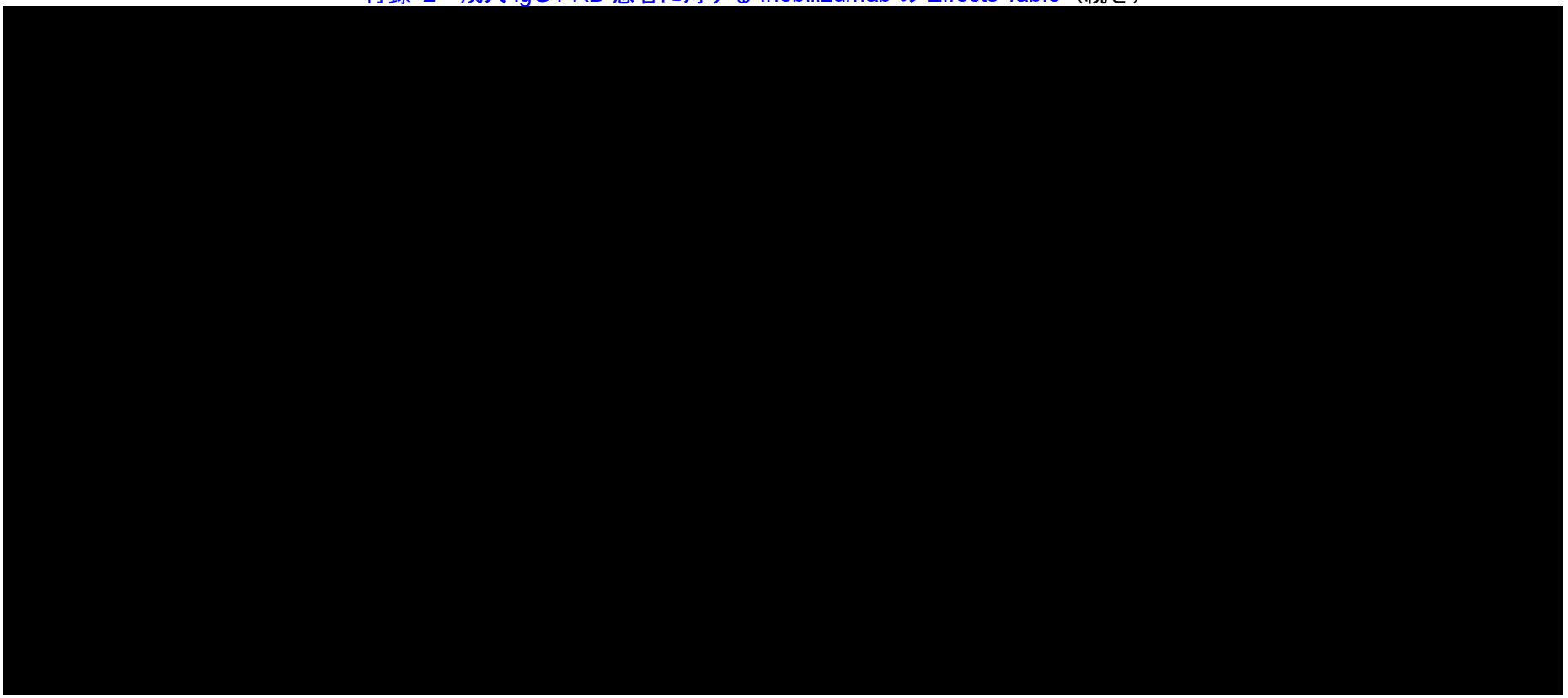
付録 2　成人 IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の Effects Table



付録 2　成人 IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の Effects Table（続き）



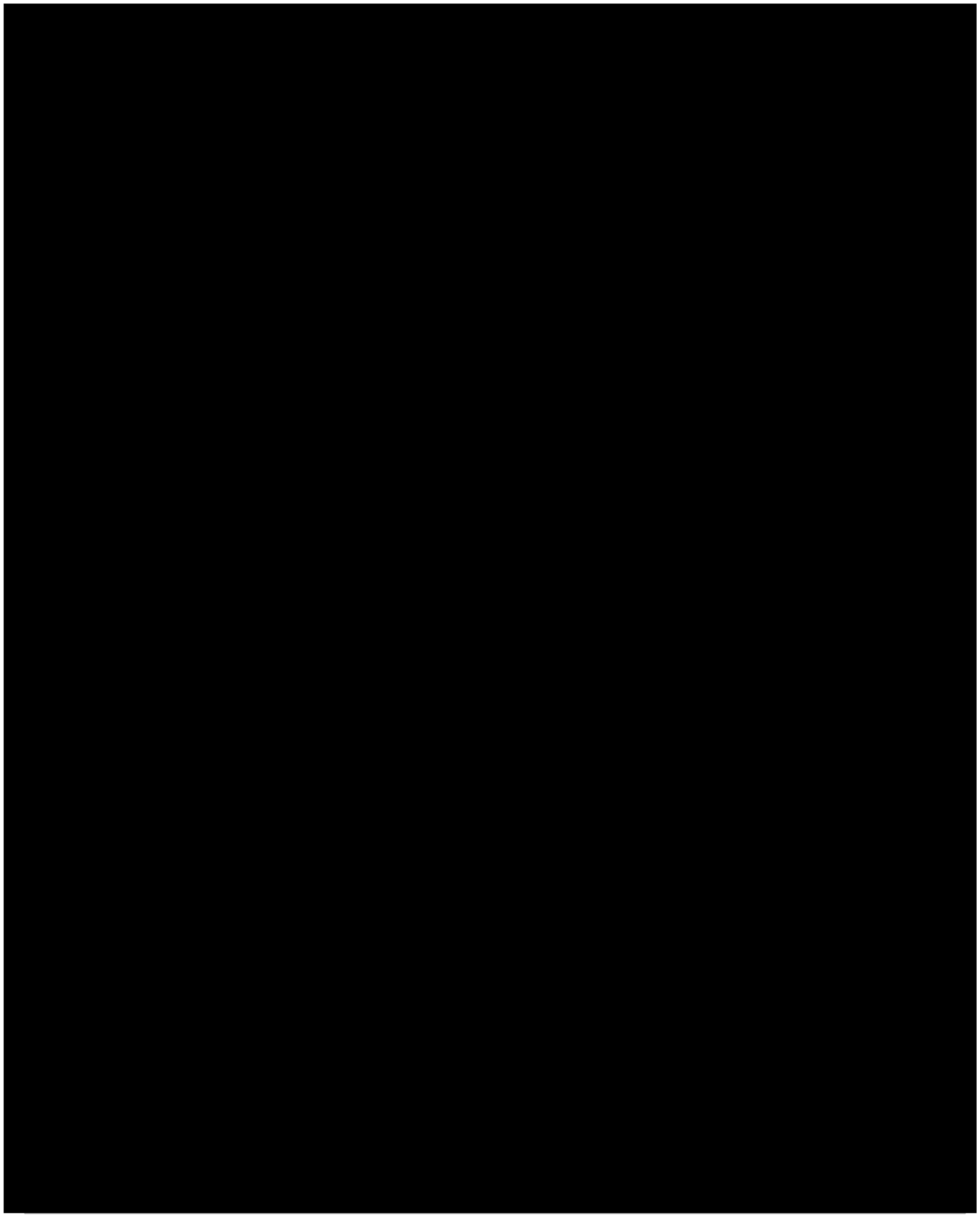
付録 2　成人 IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の Effects Table（続き）



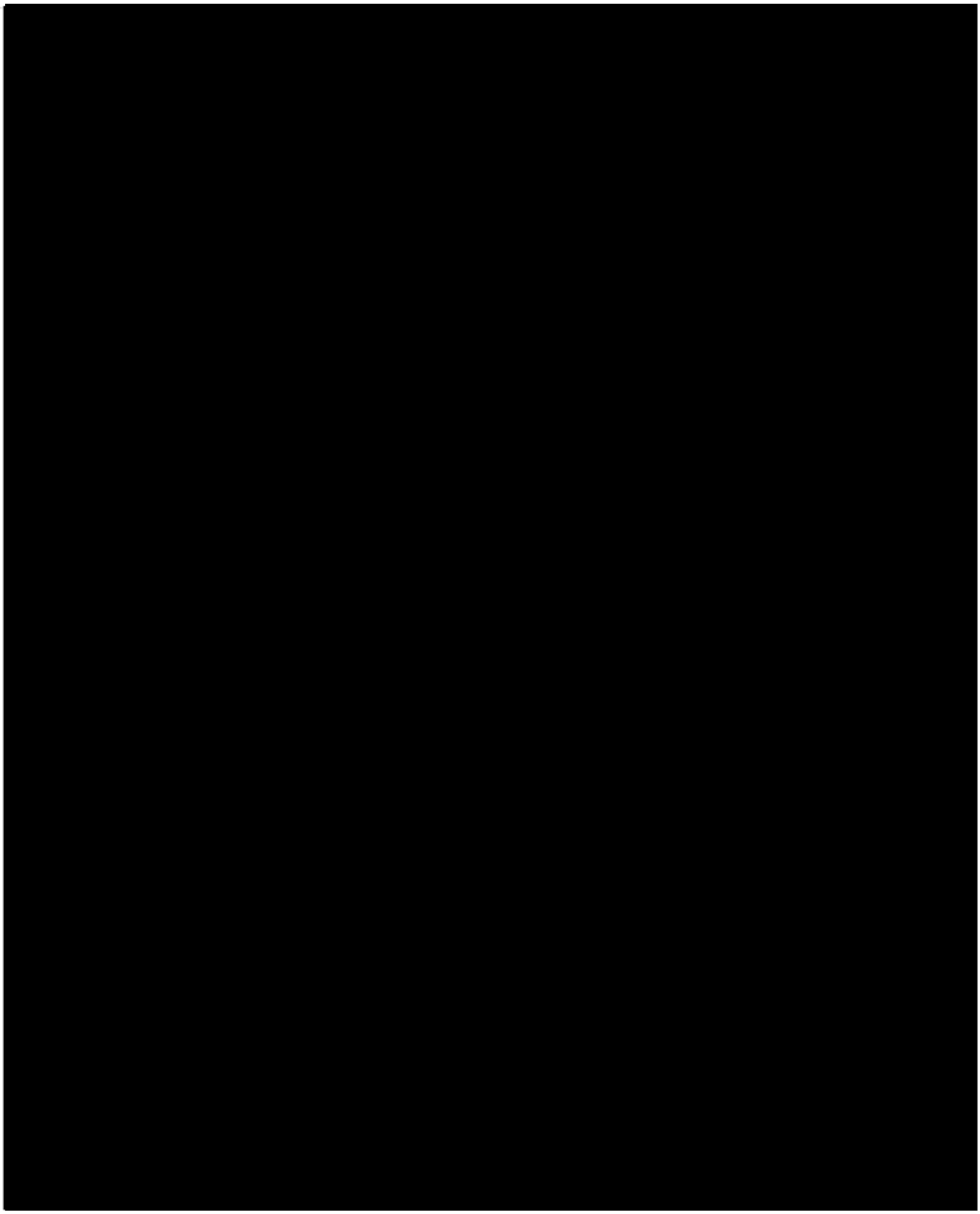
付録 2　成人 IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の Effects Table（続き）



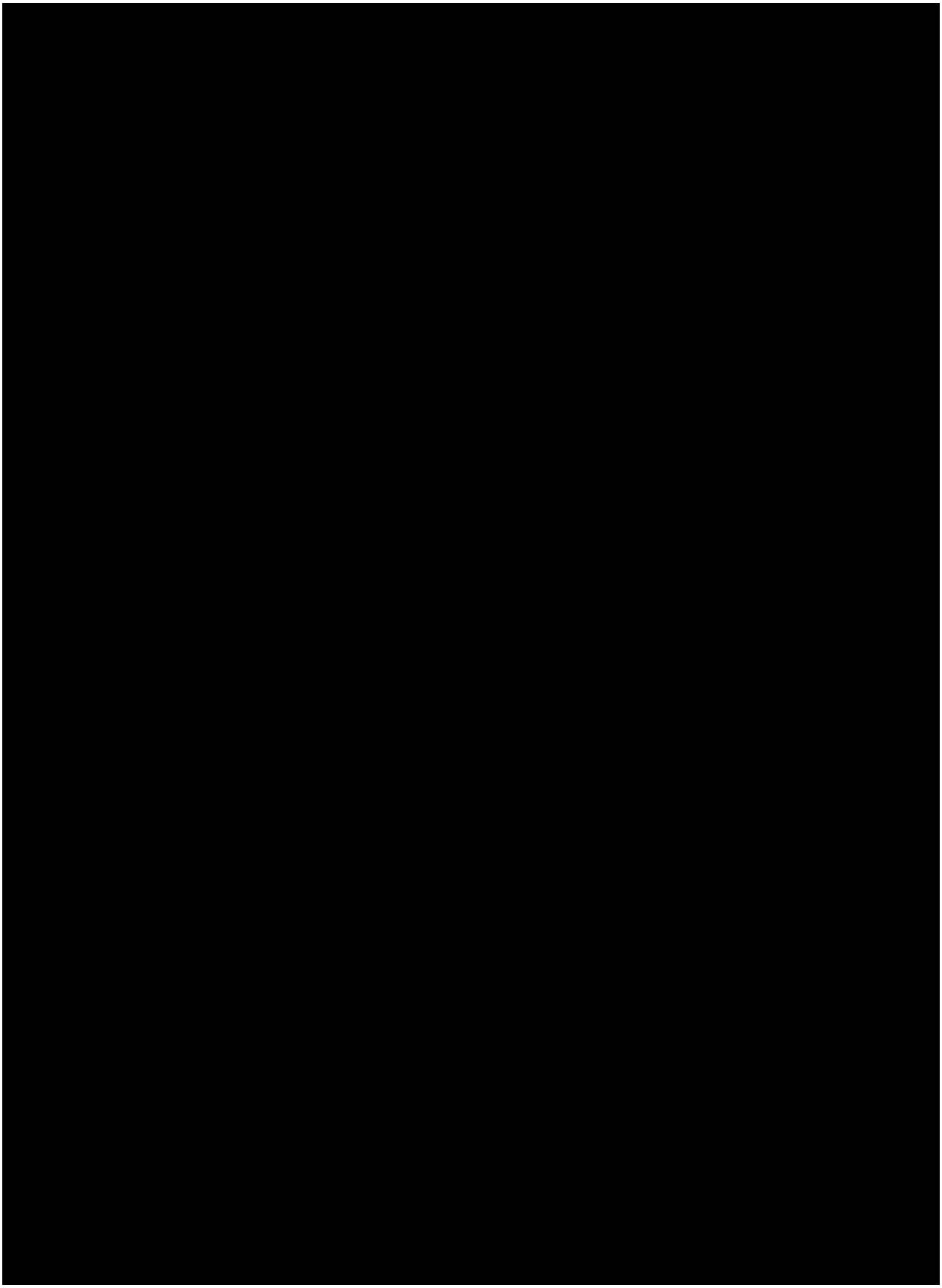
付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書



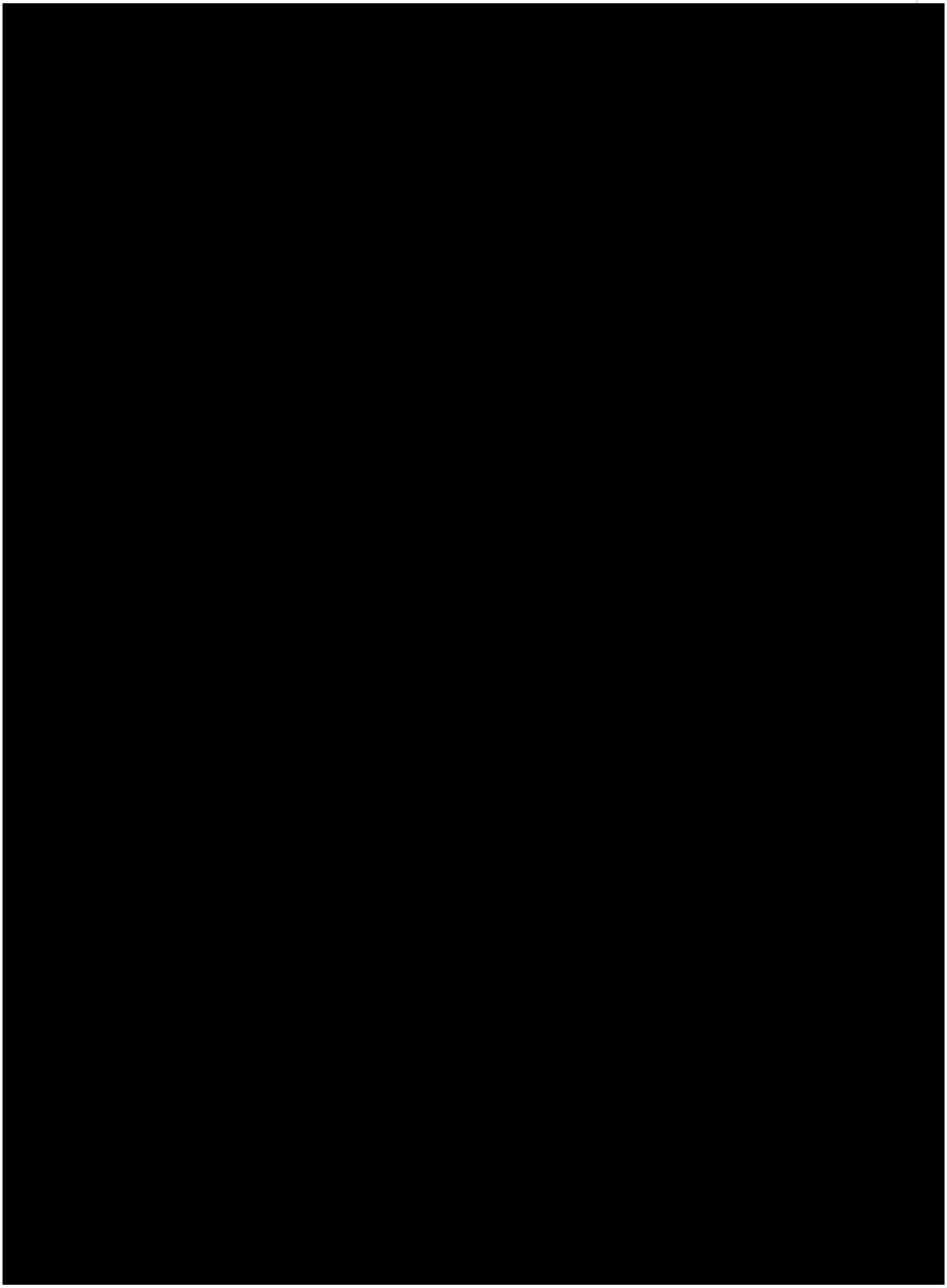
付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書（続き）



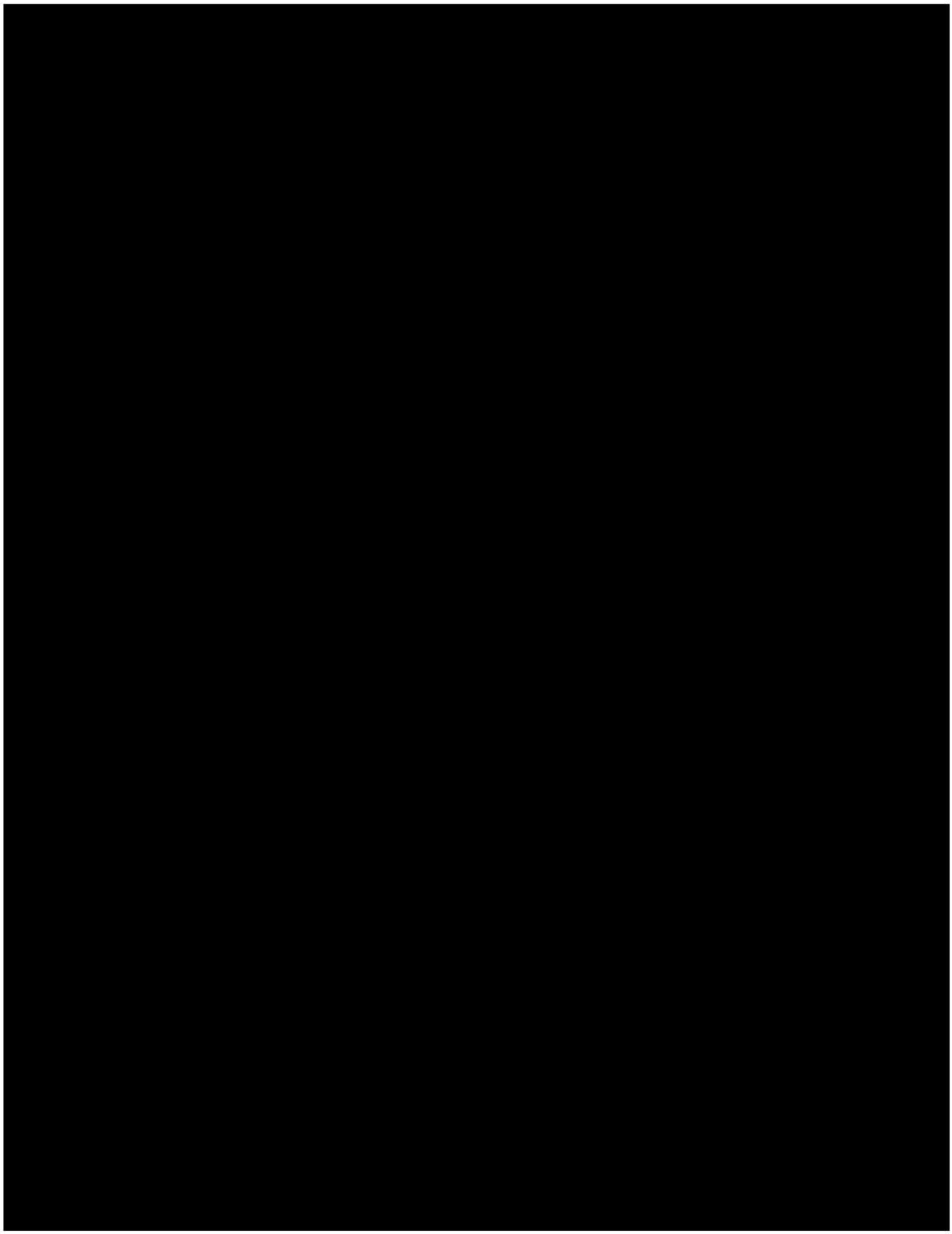
付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書（続き）



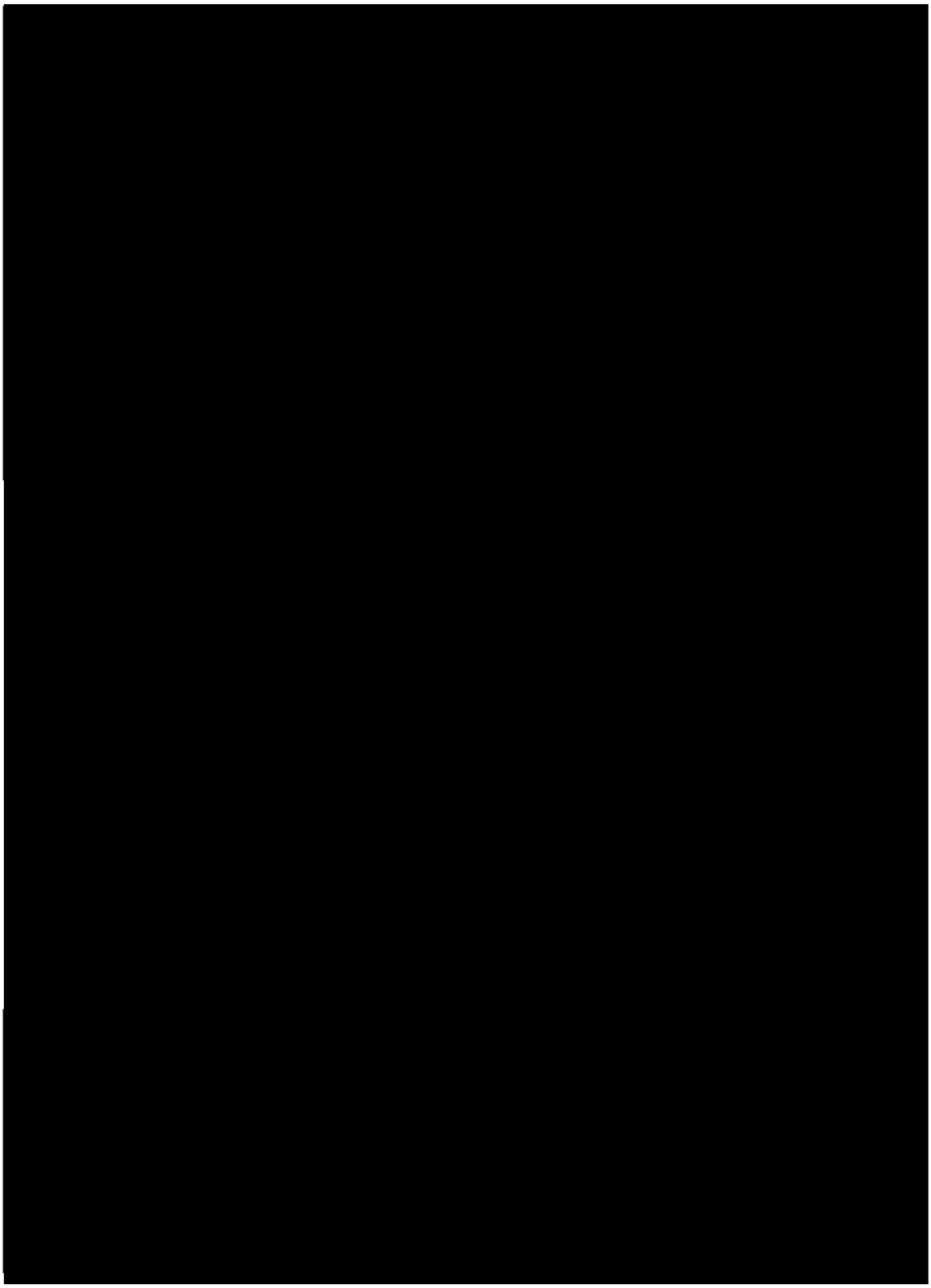
付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書（続き）



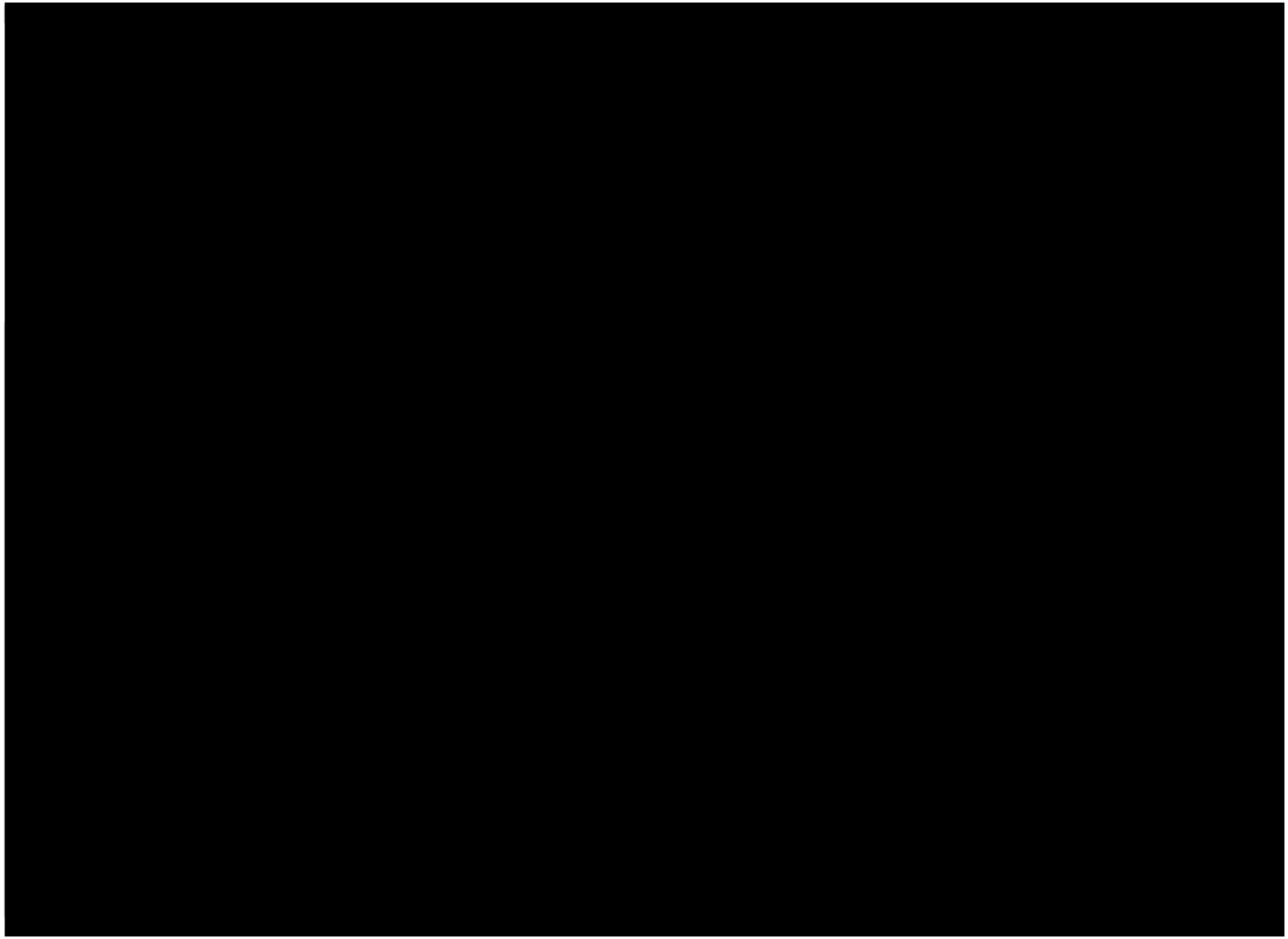
付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書（続き）



付録 3　IgG4-RD 分野に精通した臨床専門家の意見書（続き）



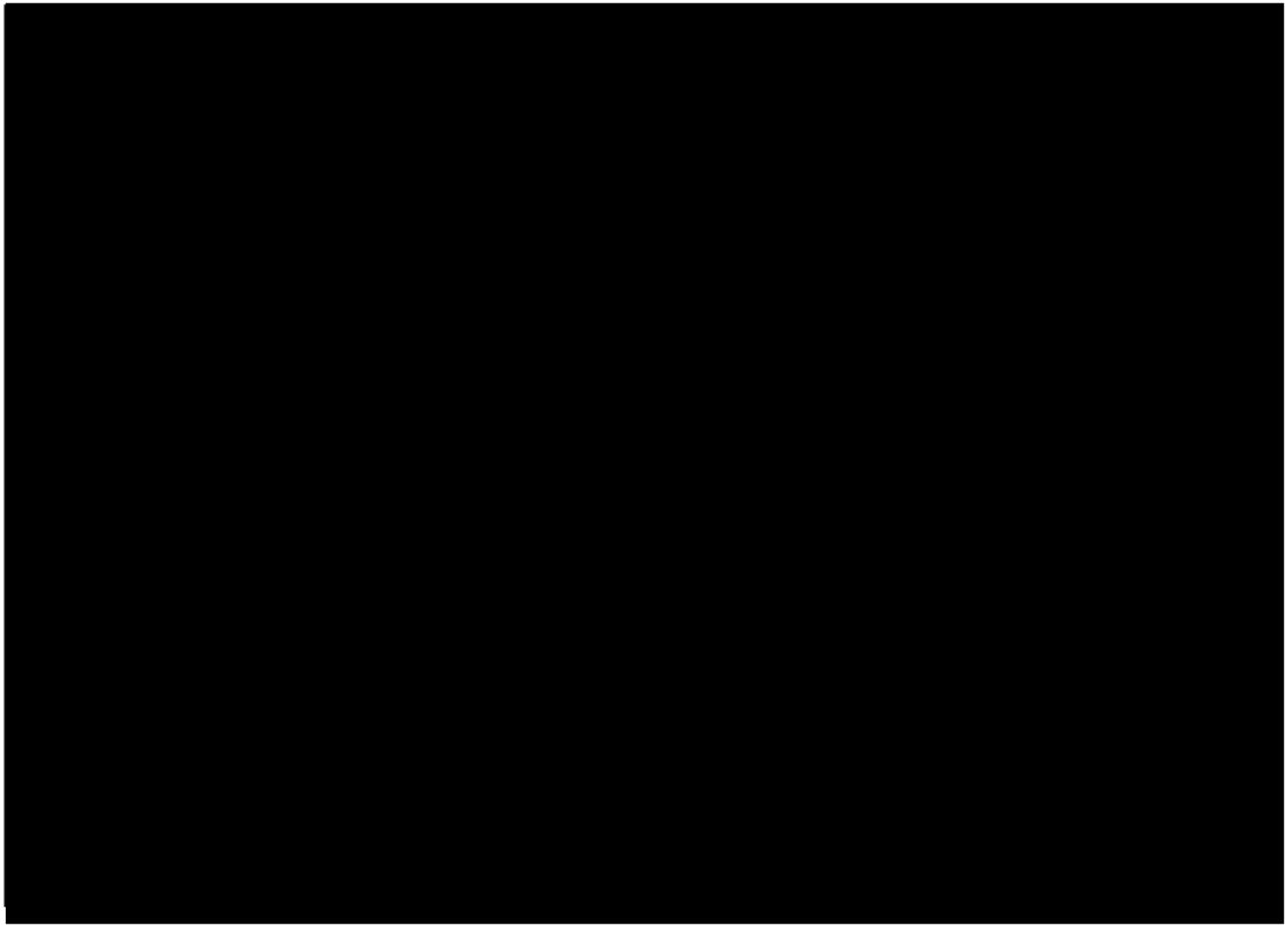
付録 4　追加の表



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）



付録 4　追加の表（続き）

