2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

略語・略号一覧.....3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4
2.7.1.1　背景及び概観.....4
2.7.1.1.1　序論.....4
2.7.1.1.2　Inebilizumab 原薬及び製剤.....4
2.7.1.1.3　Inebilizumab 生物薬剤学試験の要約.....4
2.7.1.1.4　分析法の概要.....4
2.7.1.1.4.1　原薬及び製剤.....4
2.7.1.1.4.2　ヒト血清中の Inebilizumab を定量するための生物学的分析法.....4
2.7.1.1.4.3　ヒト血清中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体を評価するための生物学的分析法.....8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....14
2.7.1.4　付録.....15

表目次

表 2.7.1－1　ヒト血清中 Inebilizumab の定量についての分析法バリデーション結果の要約 6
表 2.7.1－2　ヒト血清中の ADA 分析法のバリデーション結果の要約 10
表 2.7.1－3　スクリーニング及び確認カットポイント決定の要約 12

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）
ACE	Affinity capture elution	アフィニティーキャプチャー溶出
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CP	Cut point	カットポイント
CPF	Cut point factor	CP 係数
CV	Coefficient of variation	変動係数
HQC	High QC	高濃度 QC
IgG4-RD	Immunoglobulin G4-related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LPC	Low positive control	－
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
[redacted]	[redacted]	－
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
NQC	Negative quality control	陰性品質管理対照
pAb	Polyclonal antibody	ポリクローナル抗体
PC	Positive control	陽性対照
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　序論

Inebilizumab（UPLIZNA®）は，ヒト化免疫グロブリン G1 カッパモノクローナル抗体（mAb）であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合する．Inebilizumab は，米国，ヨーロッパ，日本などの地域で，抗アクアポリン 4 抗体陽性の成人視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）患者を適応として承認されている．本申請では，成人免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）患者を適応として申請する．Module 5.2（全臨床試験一覧表）では，本申請の根拠となるピボタル試験である第 III 相 VIB0551.P3.S2 試験（MITIGATE，試験 20230068）を要約している．

2.7.1.1.2　Inebilizumab 原薬及び製剤

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 100mg 初回承認時 M 2.7.1（生物薬剤学試験及び関連する分析法）には，Inebilizumab 原薬及び製剤の開発に関する詳細が記述されている．第 III 相 MITIGATE 試験では，市販製品と同じ原薬，プロセス及び製剤処方が用いられている．

2.7.1.4 の付録 1 に，第 III 相 MITIGATE 試験で使用した Inebilizumab ロットを示す．

2.7.1.1.3　Inebilizumab 生物薬剤学試験の要約

mAb 治療薬である Inebilizumab には生物薬剤学試験は不要と判断した．

2.7.1.1.4　分析法の概要

2.7.1.1.4.1　原薬及び製剤

Inebilizumab の原薬及び製剤の評価に使用する分析法を，それぞれユプリズナ点滴静注 100mg 初回承認時の Module 3.2.S.4.2 及び Module 3.2.P.5.2 に提示している．

2.7.1.1.4.2　ヒト血清中の Inebilizumab を定量するための生物学的分析法

酵素免疫測定法を用いて，ヒト血清試料中の Inebilizumab 濃度を定量する．その方法については，[redacted] 分析法 [redacted] 873（バリデーション報告書 Project Code [redacted] 2）及び [redacted] 分析法 [redacted] 103（バリデーション報告書 Project Code [redacted]）に記載されている．1:100（最小希釈倍率 ［MRD］ ）の比率で希釈した標準試料，品質管理用（QC）試料及び臨床試料に含まれる Inebilizumab を，マイクロタイタープレートに固相化した [redacted] mAb [redacted] によって捕捉する．次に，ビオチン標識抗 Inebilizumab mAb（[redacted]）及びストレプトアビジン結合ホースラディッシュペル

オキシダーゼを添加して，Inebilizumab を含む複合体を形成させる．テトラメチルベンジジンを添加すると，試料中の Inebilizumab の量が発色強度と正比例する比色反応が起こる．Inebilizumab の濃度は，重み付けなしの 4 パラメータロジスティック曲線を用いた検量線から決定する．

この濃度分析法については，[redacted] において，定量範囲，真度及び精度，選択性，希釈直線性，頑健性，及び安定性を確立するために，臨床試料を分析する前にバリデーションを実施した．その結果は，バリデーション報告書 [redacted]2 に詳述している．主要なバリデーションは，四名の分析者によって約 4 ヶ月にわたって実施された．定量下限（LLOQ）は 200 ng/mL，及び定量上限（ULOQ）は 4500 ng/mL であった．真度及び精度は，ULOQ，LLOQ 及び定量範囲内の四つの濃度（高濃度，中濃度，低濃度及びバックアップ LLOQ の QC 試料）において評価した．各濃度の測定間平均真度の絶対値は 9.9%以下，及び測定間精度（%CV）は 14.9%以下であった．この方法は，腎不全や IgG4-RD を含む疾患状態の血清において許容できる選択性の結果が得られたことから，Inebilizumab に特異的であると認められた．すなわち，それぞれの疾患状態のマトリクス中の Inebilizumab 濃度は LLOQ 未満であり，かつ，バックアップ LLOQ 200 ng/mL 及び高濃度 QC（HQC）において，Inebilizumab 添加試料の 80%が許容基準を満たしていた．当初 LLOQ を 100 ng/mL としていたが，健康被験者から採取した試料の選択性の結果は許容基準を満たさなかったため，バックアップ LLOQ である 200 ng/mL を LLOQ とした．溶血性血清及び高脂質性血清でも，許容できる選択性が LLOQ 及び HQC で示された．この方法の希釈直線性は許容できるものであり，500000 ng/mL までプロゾーン現象の徴候は認められなかった．

濃度分析法については，別途 [redacted] において，中国で採取した試料を用いて定量範囲，真度及び精度，選択性，希釈直線性，頑健性，及び安定性を確立するために，臨床試料を分析する前にバリデーションを実施した．その結果は，バリデーション報告書 [redacted] に詳述している．主要なバリデーションは，三名の分析者によって約 4 週間にわたって実施された．LLOQ は 100.05 ng/mL，及び ULOQ は 4105.26 ng/mL であった．真度及び精度は，ULOQ，LLOQ 及び定量範囲内の三つの濃度（高濃度，中濃度及び低濃度の QC 試料）において評価した．各濃度の測定間平均真度の絶対値は 7.3%以下及び測定間精度（%CV）は 13.1%以下であった．この方法は，健康被験者の血清において許容できる選択性の結果が得られたことにより，Inebilizumab に特異的であると認められた．すなわち，それぞれの健康被験者血清中の Inebilizumab 濃度は LLOQ 未満であり，かつ，LLOQ 及び HQC において Inebilizumab 添加試料の 100%が許容基準を満たしていた．溶血性血清及び高脂質性血清においても許容できる選択性が LLOQ 及び HQC で示された．この方法の希釈直線性は許容できるものであり，450000 ng/mL までプロゾーン現象の徴候は認められなかった．

QC 試料を用いた長期安定性評価では，MedImmune のバリデーション報告書 CTVR-0062 [ユプリズナ点滴静注 100mg 初回承認時 Module 2.7.1.1.3.2] に記載されているように，試料を-80 ± 10°C で保存した時に 748 日間の Inebilizumab の安定性が確認された．MedImmune において

追加の長期安定性試験が行われ，その結果は試薬品質報告書 RQ＃165，RQ＃211 及び RQ＃244 に記載されている．最終的に，-80℃ で保存した時に 1461 日間安定であることが確認された．

表 2.7.1－1 に主要なバリデーションの結果を要約する．

表 2.7.1－1　ヒト血清中 Inebilizumab の定量についての分析法バリデーション結果の要約

Descriptor	Results
Method Validation Report Number	**Project Code** [redacted]
Methodology	[redacted]
Biological matrix	
Minimum Required Dilution	
Calibration curve range (LLOQ – ULOQ)	
Analyte of interest	
QC levels (ng/mL)	
Intraassay Accuracy and Precision Table 5 of [redacted] report	
Interassay Accuracy and Precision(all QC levels) Table 5 of [redacted] report	

表 2.7.1－1　ヒト血清中 Inebilizumab の定量についての分析法バリデーション結果の要約

（続き）

Descriptor	Results
Dilution integrity Table 7A of [redacted]2 report Selectivity Long-term stability CTVR-0062.ADD2[a] RQ # 165, RQ # 211, and RQ # 244 Freeze-thaw stability Table 15 of [redacted]2 report	[redacted]
Method Validation Report Number	**Project Code** [redacted]
Vendor Methodology Biological matrix Minimum Required Dilution Calibration curve range (LLOQ – ULOQ) Analyte of interest QC levels (ng/mL) Intraassay Accuracy and Precision Table 4 of [redacted] report Interassay Accuracy and Precision (all QC levels) Table 4 of [redacted] report Dilution integrity Table 9 of [redacted] report Selectivity Long-term stability CTVR-0062.ADD2[a] RQ # 165, RQ # 211, and RQ # 244 Freeze-thaw stability Table 10 of [redacted] report	[redacted]

[redacted]; LLOQ = lower limit of quantitation; [redacted]; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantitation

[a] バリデーション補遺は，主たるバリデーション報告書と連結している．

2.7.1.1.4.3　ヒト血清中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体を評価するための生物学的分析法

抗薬物抗体（ADA）分析法は，[redacted]によるブリッジングアッセイフォーマットである．この方法（[redacted] 分析法[redacted]，Project Code[redacted]2）では，[redacted]に，[redacted]量の[redacted] Inebilizumab が[redacted]中の ADA と複合体を形成する．このブリッジング複合体が[redacted]捕捉され，[redacted]は，試料中に存在する抗 Inebilizumab 抗体の量と比例する．

統計学的に決定されたカットポイント（CP）が，試料の陽性/陰性判定の目安となる．[redacted]．報告される結果には必ず[redacted] の MRD が組み入れられており，スクリーニング評価又は確認試験で陰性と認められた試料は[redacted]と報告され，エンドポイント抗体価は[redacted]で報告される．境界的陽性試料｛スクリーニング評価及び確認試験でともに陽性となったが，抗体価測定におけるすべての希釈試料（MRD を含む）が，決定された CP より小さいもの｝は[redacted]として報告される．[redacted] において分析した抗薬物抗体試料は，各ステップ当たり[redacted]した．

この ADA 分析法については，[redacted]において，スクリーニング CP 及び確認 CP を決定するため，並びに精度，感度，drug tolerance 及び[redacted]を用いた抗体価直線性を確立するために，臨床試料の分析の前にバリデーションを実施した．そのバリデーションの結果は，Project Code[redacted]2 のバリデーション報告書に詳述している．Drug tolerance と感度については[redacted]も用いて評価した．主たるバリデーションでは，[redacted]名の分析者によるアッセイを約[redacted]ヶ月にわたって[redacted]回実施した．各アッセイには，複数濃度の[redacted] 及び少なくとも 4 つの重複したウェルを用いた陰性品質管理対照（NQC）を含めた．表 2.7.1－2 に主要なバリデーション結果を要約する．

ADA 分析法について，別途[redacted]において，中国で採取した試料についてバリデーションを実施した．[redacted] が用いた ADA 分析法は [redacted]によるアフィニティーキャプチャー溶出（ACE）フォーマットである．この方法（[redacted]）では，[redacted] mM 酢酸により処理を行った試料を，中和条件下で Inebilizumab を固相化したプレートに添加する．Inebilizumab を固相化したプレートに[redacted]処理を行うことで，捕捉した ADA が遊離する．[redacted]試料を[redacted]量の[redacted] Inebilizumab を含む中和バッファー溶液に加えることにより，血清試料中の ADA との複合体が形成される．このブリッジング複合体が[redacted]上で捕捉され，[redacted] reader に

よって検出されたシグナル強度は，試料中に存在する抗 Inebilizumab 抗体の量と比例する．

統計学的に決定された CP が，試料の陽性/陰性判定の目安となる．スクリーニング評価で CP を上回った（陽性の可能性ありとみなされた）試料は，過剰な非標識薬物の存在下及び非存在下で行う確認試験によって，（阻害率 CP を上回る）陽性反応が Inebilizumab に特異的なものか否かが判定される．陽性であれば，アッセイで陰性反応に転じる前の陽性反応を示す最高希釈倍率の逆数として，半定量的なエンドポイントとして抗体価を求める．報告される結果には必ず [redacted] の MRD が組み入れられており，スクリーニング評価又は確認試験で陰性と認められた試料は [redacted] と報告され，エンドポイント抗体価は [redacted] で報告される．境界的陽性試料｛スクリーニング評価及び確認試験でともに陽性となったが，抗体価測定におけるすべての希釈試料（MRD を含む）が，決定された CP より小さいもの｝は [redacted] として報告される．[redacted] が分析した抗薬物抗体試料は，各ステップ当たり 2 倍に希釈した．

この ADA 分析法については，[redacted] において，スクリーニング CP 及び確認 CP を決定するため，並びに精度，感度，drug tolerance 及び [redacted] を用いた抗体価直線性を確立するために，臨床試料の分析の前にバリデーションを実施した．そのバリデーションの結果は，バリデーション報告書 Project Code [redacted] に詳述している．Drug tolerance と感度については [redacted] 抗 Inebilizumab 抗体も用いて評価した．主たるバリデーションでは，[redacted] 名の分析者によるアッセイを約 [redacted] ヶ月にわたって [redacted] 回実施した．各アッセイには，複数濃度の [redacted] PC 及び少なくとも 4 つの重複したウェルを用いた NQC を含めた．表 2.7.1－2 に主要なバリデーション結果を要約する．

表 2.7.1－2　ヒト血清中の ADA 分析法のバリデーション結果の要約

Parameter	Results
Method Validation Report Number	[redacted]2
Methodology	[redacted]
Biological matrix	
Analyte of interest	
Minimum Required Dilution	
Cut point	
Screening tier sensitivity (Table 3A and Table 3B of [redacted]2 report	
Confirmatory tier sensitivity	
Rabbit pAb QC levels (ng/mL)	
Intraassay precision (Table 5 of [redacted]2 report)	
Interassay precision (Table 6A, Table 6B, and Table 6C of [redacted]2 report)	
Hook Effect (Table 11A and Table 11B of [redacted]2 report)	
Drug Tolerance (Table 4 of [redacted]2 report)	
Matrix interference/selectivity (Table 7, Table 8A, Table 8B, Table 9, Table 10A, Table 10B, and Table 10C of [redacted]2 report)	

表 2.7.1－2　ヒト血清中の ADA 分析法のバリデーション結果の要約（続き）

Method Validation Report Number	[redacted]
Methodology	[redacted]
Biological matrix	[redacted]
Analyte of interest	[redacted]
Minimum Required Dilution	[redacted]
Cut point	[redacted]
Screening tier sensitivity (Table 4 of [redacted] report)	[redacted]
Confirmatory tier sensitivity	[redacted]
Rabbit pAb QC levels (ng/mL)	[redacted]
Intraassay precision (Table 5-1 of [redacted] report)	[redacted]
Interassay precision (Table 5-1 of [redacted] report)	[redacted]
Hook Effect (Table 8 of [redacted] report)	[redacted]
Drug Tolerance (Table 9 of [redacted] report)	[redacted]
Matrix interference/selectivity (Table 6, Table 7, and Table 8 of [redacted] report)	[redacted]

[redacted]

[a]　バリデーション後の測定では，[redacted] ng/mL の対照試料は用いられていない．

2.7.1.1.4.3.1　スクリーニングカットポイント及び確認カットポイントの決定

スクリーニング評価及び確認試験それぞれにおいて，統計学的に決定した CP を設定し，CP 値以上の試料を陽性，CP 値未満の試料を陰性とみなす．スクリーニングアッセイのシグナルは，まず各プレートの平均 NQC シグナルと比較してノーマライズし，CP 係数（CPF）の統計学的評価のためにシグナル:バックグラウンド比で表す．各プレートのスクリーニング CP は，平均 NQC シグナルに CPF を掛け合わせて算出する．確認 CP は，次の式に従って，薬物非存在下に対する過剰薬物存在下のシグナル阻害率（%）として算出する．

阻害率%= ［1- (薬物存在下シグナル / 薬物非存在下シグナル)］ x 100

スクリーニング CPF 及び確認 CP は，(1) 外れ値の除外，(2) 集団の正規性の評価，及び (3) スクリーニング CP 及び確認 CP がそれぞれ 5%及び 1%の偽陽性率となるように，統計学的に決定した．表 2.7.1－3 に最終 CP 値を要約する．

表 2.7.1－3　スクリーニング及び確認カットポイント決定の要約

Population	Number of samplesassessed	Screening CPF	Report[a]	Confirmatory CP (% Inhibition)	Report[a]
Normal healthy volunteers	50 samples run 6 times by 3 analysts (300 results)	1.08	[redacted] Statistical Report	12.2	[redacted] Statistical Report
Normal healthy volunteers	51 samples run 6 times each by 2 analysts (306 results)	1.10	[redacted] Screening Cut Point Report, Stats Memo for [redacted]	25.7	[redacted] Confirmatory Cut Point Report, Stats Memo for [redacted]

CP = cut point; CPF = cut point factor

[a] 報告書はバリデーション報告書本体[redacted]2 と連結されている．

2.7.1.1.4.3.2　感度及び Drug Tolerance

感度と drug tolerance は，評価に用いる PC に高度に依存する．免疫応答には不均一な性質があるため，すべての又はあらゆる個体の代表として単一の対照を使用することはできない．すべての臨床試験を通じたアッセイ性能を評価するための PC としては[redacted] を使用した．

スクリーニング評価の感度（測定で陽性と判定される PC の最低濃度）の平均値は[redacted] 分析法 [redacted] では[redacted] ng/mL，[redacted]分析法 [redacted]118 では[redacted]ng/mL である．確認試験の感度は [redacted]分析法[redacted] では[redacted] ng/mL [redacted]分析法[redacted]118 では[redacted] ng/mL であった．

Drug tolerance は，試料中に Inebilizumab が存在するときに陽性と測定された対照の最低濃度として報告された．[redacted] PC を使用した際の drug tolerance は，[redacted] 法[redacted] では[redacted] µg/mL の Inebilizumab 存在下で[redacted] ng/mL であり [redacted] 法[redacted]-118 では[redacted] µg/mL の Inebilizumab 存在下で[redacted] ng/mL であった．

[redacted]PC を用いて測定した方法の感度及び drug tolerance は，この方法が臨床的に重要なレベルの Inebilizumab に対する ADA を検出できることを示唆している．

2.7.1.1.4.3.3　マトリクスの干渉作用

IgG4-RD 患者の血清試料を，[redacted] 分析法 [redacted] での[redacted] PC 添加及び非添加で評価

したスクリーニング評価及び確認試験において，マトリクスの干渉作用は認められなかった．試料は 2500 又は [redacted] ng/mL の [redacted] PC を添加した．2500 ng/mL の [redacted] を添加した試料は，すべて陽性と判定された．[redacted] ng/mL の [redacted] を添加した IgG4-RD 試料では，80%が陽性と判定された．PC 非添加の IgG4-RD 試料は，すべて陰性と判定された．健康被験者の血清試料を，[redacted] 分析法 [redacted] 118 での [redacted] PC 添加及び非添加で評価したスクリーニング評価及び確認試験において，マトリクスの干渉作用は認められなかった．試料は 2000 又は [redacted] ng/mL の [redacted] PC を添加した．2000 又は [redacted] ng/mL の [redacted] を添加した試料は，すべて陽性と判定された．

2.7.1.1.4.3.4　アッセイの精度及び真度

許容値となったすべてのバリデーション測定の測定間精度（%CV）は，[redacted] 分析法 [redacted] のスクリーニング評価における低濃度及び高濃度 PC について 11%以下，NQC について 7.1%以下であった．

この方法の真度（%）は，バリデーションで評価した品質管理対照試料の陽性陰性の分類の正しさに基づいて算出した．試験において，すべての NQC 試料がスクリーニング CP を下回り，159 試料中 156 試料（98.1%）が確認 CP を下回って陰性と分類された．2500，100 及び [redacted] ng/mL の PC 試料は，スクリーニング評価及び確認試験ですべて陽性と分類された（[redacted] 2 報告書の表 6A 及び [redacted] 2 報告書の表 6B）．[redacted] ng/mL の Low positive control（LPC）は，確認試験で一貫して陽性とは分類されなかった（[redacted] 2 報告書の表 6C）．バリデーション後の測定では，[redacted] ng/mL の LPC は用いられていない．更に，[redacted] の濃度 74500 ng/mL まで，明らかなプロゾーン現象は認められなかった．

[redacted] 分析法 [redacted] 118 では，全バリデーション測定のスクリーニング評価の測定間精度は，PC については 5.2%以下，NQC について 4.8%であった（[redacted] 報告書の表 5-1）．この方法による分類の正確性についても検討した．NQC 試料の測定結果はすべてスクリーニング CP 未満であり，[redacted]，500 及び 2000 ng/mL の PC は，スクリーニング試験でも確認試験でもすべて陽性と正しく分類された．[redacted] の濃度 74500 ng/mL まで，明らかなプロゾーン現象は認められなかった．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請では，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施しなかった．NMOSD 開発で評価試験とした第 I 相試験 2 試験及び第 III 相試験 1 試験による併合データに基づいて既に構築している母集団 PK モデルの外的妥当性を，MITIGATE 試験により得られたデータを用いて検証した．このモデルの外的妥当性検証の結果及び詳細については，Module 2.7.2（臨床薬理の概要）に要約している．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.2 に記載のとおり，Inebilizumab 製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施しなかった.

2.7.1.4　付録

付録 1　第 III 相 MITIGATE 臨床試験で使用した Inebilizumab バッチ

Study Number	Drug Product Batch/Lot Numbers	Dosage Form	Dosage Strength	Drug Substance Batch/ Lot Numbers
VIB0551.P3.S2 (MITIGATE)	KK2358, KK2359, and KK2360	Liquid in vial	10 mg/mL	JF2359, JH2219, and JH3095

付録２　生物学的分析法のライフサイクル情報（Inebilizumab）

	Method Validation #1	Method Validation #2
Analyte	Inebilizumab	Inebilizumab
Validation type	[redacted]	
eCTD reference number		
Method ID	Validation Study#: [redacted]2	Validation Study#: [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted]	
Bioanalytical site		
Matrix		
Platform		
Format		
Stock reference, lot number, expiration date		
Calibration range from LLOQ to ULOQ		
Matrix study population		
Link to reports and applicable amendments	[redacted]2	[redacted]
Synopsis of amendment history	[redacted]	

eCTD = electronic common technical document; [redacted]; LLOQ = lower limit of quantitation; [redacted]; ULOQ = upper limit of quantitation

付録 3　ヒト血清中 Inebilizumab の定量における分析法性能の要約

(1) [redacted] Method [redacted] 873

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	[redacted]
Method description	
Materials used for standard calibration curve and concentration	
Validated assay range	
Material used for QCs and concentration	
Minimum required dilutions	
Source and lot of reagents	
Regression model and weighting	
Validation parameters	
Standard calibration curve performance	

during accuracy and precision runs	[redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	
Selectivity and matrix effect	
Interference and specificity	
Hemolysis effect	
Lipemic effect	
Dilution linearity and hook effect	
Bench-top/process stability	
Freeze-thaw stability	
Long-term storage[a]	

	[redacted]
Parallelism	
Carryover	
Method Performance in Study VIB0551.P3.S2 (MITIGATE): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease **Bioanalytical Report: Interim Analytical Report 1 Project** [redacted]	
Assay passing rate	[redacted]
Standard curve performance	
QC performance	
Method reproducibility	
Study sample analysis stability	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	

[redacted]; QC = quality control; [redacted]

[a] 長期安定性は，CTVR-0062.ADD2 に記載されているように，748 日間で確認されている．

(2) [redacted] Method [redacted] 103-V1

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Assay for the Detection of Inebilizumab (MEDI551) in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [redacted]
Method description	[redacted]
Materials used for standard calibration curve and concentration	
Validated assay range	
Material used for QCs and concentration	
Minimum required dilutions	
Source and lot of reagents	
Regression model and weighting	
Validation parameters	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	

Performance of QCs during accuracy and precision runs	[redacted]
Selectivity and matrix effect	
Interference and specificity	
Hemolysis effect	
Lipemic effect	
Dilution linearity and hook effect	
Bench-top/process stability	
Freeze-thaw stability	
Refrigerated Storage	
Long-term storage	

	[redacted]
Parallelism	
Carryover	
Method Performance in Study VIB0551.P3.S2 (MITIGATE): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease **Bioanalytical Report: Bioanalytical Interim Report 01 Project [redacted]929**	
Assay passing rate	[redacted]
Standard curve performance	
QC performance	
Method reproducibility	
Study sample analysis stability	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	

[redacted]; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; [redacted]; QC = quality control; [redacted]

付録 4　免疫原性分析法のライフサイクル情報（Inebilizumab）

	Method Validation #1	Method Validation #2
Analyte	Anti-inebilizumab antibodies	Anti-inebilizumab antibodies
Validation type	Full	Full
eCTD reference number	M 5-3-1-4 reports of bioanalytical and analytical methods for human studies	M 5-3-1-4 reports of bioanalytical and analytical methods for human studies
Method ID	Validation Study# [redacted]2	Validation Study#[redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] to present	[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted]	
Matrix		
Platform		
Format		
Stock reference, lot number, expiration date		
PC concentrations		
Matrix study population		
Link to reports and applicable amendments		
Synopsis of amendment history		

[redacted]; eCTD = electronic common technical document; [redacted]; PC = positive control

付録 5　ヒト血清中 Inebilizumab に対する抗薬物抗体分析法性能の要約

(1) [redacted] METHOD [redacted]

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an [redacted] for the Detection of Anti-inebilizumab Antibodies in Human Serum ([redacted]2)		
Method description	[redacted]		
Material used for PCs and concentration			
Minimum required dilutions			
Source and lot of reagents			
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
SCP, CCP, and TCP	Normal human serum (50 individual lots) SCP: 1.08 with a 5% false positive rate CCP: 12.2% with a 1% false positive rate TCP: 1.16 with a 1% false positive rate		Table 2, Page 11, Page 12, Appendix D, and Appendix E of [redacted]2 report
Performance of PCs during	Screening Interbatch precision (%CV)	NC – 7.1% LPC 1 – 6.5% LPC 2 – 6.9%	Page 14, Table 6A, Table 6B, and

accuracy and precision runs		MPC – 8.9% HPC – 11.0%	Table 6C of [redacted]2 report
	PC response ranges	NC – 77 to 109.5 LPC 1 – 130 to 167 LPC 2 – 92.5 to 123.5 MPC – 552 to 772.5 HPC – 12477 to 18891	
Sensitivity	[redacted]		
Selectivity and matrix effect			
Interference and specificity			
Drug tolerance			
Hemolysis effect			
Lipemic effect			
Bench-top/process stability			
Freeze-thaw stability			
Long-term storage	Not performed		NA

Method Performance in Study VIB0551.P3.S2 (MITIGATE): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease **Bioanalytical Report:** Interim Analytical Report 1 Project [redacted]		
Assay passing rate	Assay pass rate: 92.9%	Table 3 of [redacted] Report
PC performance	Inter-run precision (%CV) (without drug added) – NC – 11.6% LPC – 12.2% HPC – 17.7%	Table 4 of [redacted] Report

[redacted]; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; [redacted]; HPC = high positive control; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; [redacted]; NC = negative control; [redacted]; PC = positive control; SCP = screening cut point; TCP = titer cut point

(2) [redacted] Method [redacted] 118

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Immunoassay for Screening, Confirmation, and Titration of Anti-Inebilizumab (MED-I551) Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL)		
Method description	[redacted]		
Material used for PCs and concentration			
Minimum required dilutions			
Source and lot of reagents			
Validation parameters			
SCP, CCP, and TCP			
Performance of PCs during accuracy and precision runs (normal human serum)	Interbatch precision (%CV)	NC – 4.8% LPC – 2.7% MPC – 4.9% HPC – 5.2%	Table 5-1 of [redacted] report
	PC response ranges	NC – 76 to 95 LPC – 124 to 136.5 MPC – 1552 to 1832.5	

		HPC – 5864 to 7089.5	
Sensitivity	[redacted]		
Selectivity and matrix effect			
Interference and specificity			
Drug tolerance			
Hemolysis effect			
Lipemic effect			
Bench-top/process stability			
Freeze-thaw stability			
Refrigerated storage			
Parallelism			
Carryover			
Method Performance in Study VIB0551.P3.S2 (MITIGATE): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease **Bioanalytical Report: Bioanalytical Interim Report 01 Project [redacted]929**			
Assay passing rate	Assay pass rate: 88.2%		Table 11
PC performance	Inter-run precision (%CV) (Screen PCs) – NC – 12.0% LPC – 10.5% HPC – 12.2%		Table 12 and Table 14 of [redacted]929 Report

CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; HPC = high positive control; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; NC = negative control; [redacted], PC = positive control; SCP = screening cut point; TCP = titer cut point

2.7.2　臨床薬理試験

目次

略語・略号一覧 5
2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　序論 6
2.7.2.1.2　Inebilizumab の臨床薬理を特徴づける臨床試験の概要 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　MITIGATE 試験 7
2.7.2.2.1.1　薬物動態 8
2.7.2.2.1.2　薬力学 10
2.7.2.2.1.3　免疫原性（全体集団） 18
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.2.3.1　日本人と外国人の比較 24
2.7.2.3.1.1　薬物動態 24
2.7.2.3.1.2　薬力学 27
2.7.2.3.2　母集団薬物動態解析 28
2.7.2.3.2.1　目的及び方法 28
2.7.2.3.2.2　結果 30
2.7.2.3.2.3　結論 31
2.7.2.3.3　曝露-反応解析 31
2.7.2.3.3.1　方法 31
2.7.2.3.3.2　結果 32
2.7.2.3.3.3　結論 33
2.7.2.3.4　薬物相互作用 33
2.7.2.3.5　内因性要因及び特別な集団 33
2.7.2.3.5.1　小児 34
2.7.2.3.5.2　高齢者 34
2.7.2.3.5.3　性別，人種 34
2.7.2.3.5.4　腎機能障害 34
2.7.2.3.5.5　肝機能障害 34
2.7.2.3.6　外因性因子 34
2.7.2.3.7　用量の設定根拠 36
2.7.2.3.8　総合的結論 37

2.7.2.4　特別な試験.....37
2.7.2.5　参考文献.....38

表目次

表 2.7.2－1　MITIGATE 試験の概要 7
表 2.7.2－2　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量 9
表 2.7.2－3　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づく Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量 10
表 2.7.2－4　Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答（RCP，安全性解析対象集団） 19
表 2.7.2－5　IgG4-RD 患者に Inebilizumab を IV 投与したときの Inebilizumab の PK パラメータ：投与日及び ADA 状態別に要約した記述統計量 20
表 2.7.2－6　IgG4-RD 患者に Inebilizumab を IV 投与したときの RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づく Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量 21
表 2.7.2－7　日本人の Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答（RCP，安全性解析対象集団） 24
表 2.7.2－8　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量（Day 15） 26
表 2.7.2－9　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量（Day 183） 27
表 2.7.2－10　Inebilizumab を IV 投与したときの母集団 PK の最終モデルのパラメータ推定値 29

図目次

図 2.7.2－1　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）.....11
図 2.7.2－2　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）.....12
図 2.7.2－3　日本人の形質芽細胞及び形質細胞の細胞数の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）.....13
図 2.7.2－4　免疫グロブリン G4 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）.....15
図 2.7.2－5　日本人の免疫グロブリン G4 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）.....16
図 2.7.2－6　免疫グロブリン E 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）.....17
図 2.7.2－7　日本人の免疫グロブリン E 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）.....18
図 2.7.2－8　IgG4-RD 被験者の ADA 状態別の平均 Inebilizumab 濃度-時間プロファイル.22
図 2.7.2－9　ADA が IgG4-RD 被験者の曝露量及び半減期に及ぼす影響.....23
図 2.7.2－10　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの個別血清中濃度推移（上：リニアスケール，下：片対数スケール）.....25
図 2.7.2－11　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの曝露量と体重の関係（Day 15；左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）.....26
図 2.7.2－12　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの曝露量と体重の関係（Day 183；左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）.....26
図 2.7.2－13　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの個別 CD20 陽性 B 細胞のベースラインに対する割合の推移（上：RCP のすべてのデータを含む図，下：投与後 12 週かつベースラインに対する割合 120%までの拡大図）...28
図 2.7.2－14　外的妥当性検証の対象となった被験者に対する Inebilizumab 濃度-時間曲線の pcVPC.....30
図 2.7.2－15　曝露-反応解析.....32
図 2.7.2－16　ランダム化対照期間における CD20 陽性 B 細胞変化率の地域別中央値（IQR）.....35
図 2.7.2－17　ランダム化対照期間における IgG4 変化率の地域別中央値（IQR）.....35

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AC	Adjudication Committee	判定委員会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン 4
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{cum}	AUC from time zero of the first dose to the last quantifiable time point following the last dose	初回投与後 0 時間から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from dosing to last measurable timepoint	投与から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度観測値
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
E-R	Exposure-response	曝露-反応
CV	Coefficient of variation	変動係数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IgG4-RD	Immunoglobulin G4 related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
IV	Intravenous	静脈内（投与）
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-label period	非盲検期間
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive checks	予測値により補正した事後予測性能評価
PB	Plasmablast	形質芽細胞
PC	Plasma cell	形質細胞
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
RCP	Randomized-control period	無作為化比較期間
SD	Standard deviation	標準偏差
SFUP	Safety follow-up period	安全性フォローアップ期間
TTTAF	Time-to-event variable of time to disease flare	イベント時間変数であるフレア発現日までの日数

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　序論

免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）の病因は複雑であり，先天的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最近進展したことにより，B 細胞，特に IgG4 陽性の形質芽細胞や形質細胞が IgG4-RD 病理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）．分化し，クラススイッチを起こした IgG4 陽性 B 細胞集団は，患部組織に浸潤し，炎症メディエーター（抗体や炎症性サイトカインなど）を分泌することにより発病プロセスを促進すると共に，線維化を引き起こすことにより，（筋）線維芽細胞の活動を亢進し，他の自然免疫細胞を患部に動員させる．IgE は，マスト細胞の主要な刺激因子である．また，IgG4 関連硬化性腸間膜腫瘤には IgE 陽性マスト細胞の浸潤が認められていることから，マスト細胞が線維化の原因となることが考えられる（Culver et al, 2017）．更に，遺伝的素因により生じる自己反応性 B 細胞は，抗原提示細胞として働き，細胞障害性 T 細胞を活性化することにより，炎症反応が持続し組織障害につながる．IgG4-RD は，血清 IgG4，IgE，IgG1 濃度の上昇や C3/C4 低補体血症など血清学的マーカーの異常を伴うのが一般的である（Tanaka and Stone, 2023; Lanzillotta et al, 2020）．

Inebilizumab（ユプリズナ®）は，ヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，B 細胞上に発現する CD19 表面抗原に高親和性で結合する．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）．Inebilizumab は，米国，ヨーロッパ及び日本などの地域で，抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の成人視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）患者を適応として承認されている．本申請では，成人 IgG4-RD 患者を適応として申請する．

2.7.2.1.2　Inebilizumab の臨床薬理を特徴づける臨床試験の概要

本項では，成人 IgG4-RD 患者を対象としたランダム化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相ピボタル試験 VIB0551.P3.S2（MITIGATE）により得られた薬物動態（PK）データ及び薬力学（PD）データを要約して示す．表 2.7.2－1 には，当該試験の概要を示し，Module 2.7.2.2 には試験デザイン及び試験結果を記述する．地域（米国［US］及びその他の地域）による PD の事後解析を行い，これらの地域で登録された患者集団における有効性及び安全性データについての検証的エビデンスが追加で得られた（Module 2.7.2.3.6）．Module 2.7.1（生物薬剤学試験及び関連する分析法）には，本項に示すデータを得るために用いられた分析法について詳細に記述している．

Module 2.7.2.3 には，母集団 PK 解析及び曝露-反応（E-R）解析について要約する．これらの解析は，IgG4-RD 患者集団における投与量の設定根拠となるとともに，Inebilizumab の PK に

内因的要因が及ぼす影響を検討するため実施したものである．

表 2.7.2－1　MITIGATE 試験の概要

Study Design	Inebilizumab Dose	Number of Evaluable Subjects	Serum Sampling Schedule
A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Inebilizumab efficacy and safety in adults with IgG4-RD	RCP: IV infusion of 300 mg Inebilizumab on day 1, day 15, and week 26. OLP: IV infusion of Inebilizumab 300 mg on day 1 (all subjects) and day 15 (if assigned to placebo in RCP), then Inebilizumab 300 mg IV every 6 months thereafter.	135	PK[a] on days 1, 15, 29, 57, 85, 183, 211, 267, and 365 of RCP. ADA on days 1, 29, 85, 183, 267, and 365 of RCP, and at weeks 0, 2, 12, 26, 38, 52, and then every 6 months during the OLP.

ADA = anti-drug antibody; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; OLP = open-label period; RCP = randomized-control period; ROW = rest of world

a Inebilizumab の投与日の投与前及び投与終了 15 分（+ 5 分）後に検体を収集した．PK 検体は，バリデートされた測定法により，中国で採取した検体については定量下限を 100 ng/mL とし（LabCorp China が担当），またその他の地域（ROW，PPD が担当）で採取した検体については定量下限を 200 ng/mL として測定した．PK 検体は，バリデーション試験で保証された安定性期間である，採取から 748 日以内に測定した．ADA 検体は，バリデートされた電気化学発光アッセイにより測定した．この測定法は，screening，confirmation 及び抗体価からなる 3 段階アプローチである．抗体価測定に際し，中国で採取した検体については希釈率を 2 倍とし（LabCorp China が実施），ROW で採取した検体については 3 倍希釈とした（PPD が実施）．PK 測定法の詳細は，Module 2.7.1（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）の第 2.7.1.1.4.2 項に記述している．ADA 測定法の詳細は，Module 2.7.1（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）の第 2.7.1.1.4.3 項に記述している．

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　MITIGATE 試験

MITIGATE 試験は，活動性 IgG4-RD 成人患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を評価するために実施したランダム化，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験である．

MITIGATE 試験の主たる目的は，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．副次的評価項目は，無作為化比較期間（RCP）中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合である．探索的目的は，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の PK 及び主要な PD 作用を明らかにすることである．

当該試験は，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 年間の非盲検期間（OLP）の他，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．現在 RCP は完了し，OLP 及び SFUP に移行している．

被験者の内訳及びベースライン特性は，Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2 項に記述している．被験者を Inebilizumab 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為に割り付け，

52 週間の RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に静脈内（IV）投与を行った．

RCP では，血清中 Inebilizumab 濃度を評価するための血液検体を，全被験者から Day 1，15，29，57，85，183，211，267 及び 365 に採取した．Inebilizumab の投与日の投与前及び投与終了 15 分（±5 分）後に検体を採取した．RCP の Day 1，29，85，183，267 及び 365 並びに OLP の Week 0，2，12，26，38，52 の他，OLP 終了後 6 ヶ月間隔で ADA を評価するための検体を採取した．

MITIGATE 試験総括報告書（CSR）には，主要解析データのデータカットオフ時点の有効性及び安全性の結果が記述されている．

MITIGATE 試験では，27 名（本剤群で 20 名，プラセボ群で 7 名）の日本人が無作為に割り付けられて試験に組み入れられた．これらの被験者のうち，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，25 名（本剤群で 19 名，プラセボ群で 6 名）が OLP に移行した（CTD Module 5.3.5.4-3, Table 14.1.1.1_J）．

2.7.2.2.1.1　薬物動態

RCP で 135 名の IgG4-RD 患者から収集した血清中 Inebilizumab 濃度-時間データを用いて，ノンコンパートメント解析（NCA）を実施した．PK 解析用データセットには，実薬投与群被験者 68 名から得た 747 のデータ及びプラセボ群の 67 名から得た 742 のデータの計 1489 の濃度データが含まれていた．

PK パラメータの記述統計量を投与日別に表 2.7.2－2 に示す．また，RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づくパラメータを表 2.7.2－3 に示す．個々の被験者における濃度-時間プロファイル及び PK パラメータの要約は，MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.13.2 項に示されている．

Day 1，Day 15 及び Day 183 の最高濃度観測値（C_{max}）の平均値（標準偏差，以降「SD」と称す）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．Day 1，Day 15 及び Day 183 の投与後 14 日間における血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）の平均値（SD）は，それぞれ 820 (253) µg/mL，1150 (333) µg/mL 及び 951 (215) µg/mL であった．

3 回の投与による累積曝露量（AUC_{cum}）の平均値（SD）は，4620 (1720) µg·day/mL であった．濃度データの収集が頻回に実施された Day 15 の投与に伴う末端消失相の半減期の平均値（SD）は，18.4（4.21）日であった．

総合的に勘案して，IgG4-RD 患者の PK は，NMOSD 患者と同等であり（［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M2.7.2］を参照のこと），病態により本薬の体内動態や曝露は影響を受けないことが示された．

表 2.7.2－2　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量

NCA Day	Statistic	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-14d} (μg·day/mL)	AUC_{last} (μg·day/mL)
1	N	63	63	63	63
	Mean	0.084	108	820	827
	SD	0.012	32.9	253	256
	Min	0.072	63.4	408	408
	Median	0.081	104	783	796
	Max	0.15	209	1550	1560
	CV%	15	30	31	31
	GeoMean	0.084	104	784	791
15	N	64	64	64	64
	Mean	0.30	133	1150	2280
	SD	1.7	39.2	333	897
	Min	0.070	27.1	300	753
	Median	0.080	123	1130	2210
	Max	14	266	2180	5660
	CV%	580	30	29	39
	GeoMean	0.089	127	1100	2120
183	N	51	51	51	51
	Mean	0.085	100	951	1920
	SD	0.010	21.8	215	574
	Min	0.073	41.4	454	782
	Median	0.082	99.3	937	1860
	Max	0.13	142	1330	3180
	CV%	12	22	23	30
	GeoMean	0.085	97.9	926	1830

AUC_{0-14d} = area under the curve from time 0 to 14 days postdose; AUC_{last} = area under the curve from time 0 to the last quantifiable time point; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; IV = intravenous; NCA = noncompartmental analysis; SD = standard deviation; t_{max} = time to maximum concentration

記述統計量は，t_{max} 及び CV%を除き，有効数字 3 桁で表示した．t_{max} は有効数字 2 桁で表示し，CV%は最も近い整数に丸めて表示した．

Source: Amgen RIM/20240129Study Report Contribution/PK Analysis/PK Analysis.AMG 335 Study 20240129

表 2.7.2－3　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づく Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量

Statistic	AUC_{cum} (μg·day/mL)	$t_{1/2,z}$ (day)
N	64	53
Mean	4620	18.4
SD	1720	4.21
Min	1470	10.9
Median	4410	18.0
Max	10100	29.0
CV%	37	23
GeoMean	4290	17.9

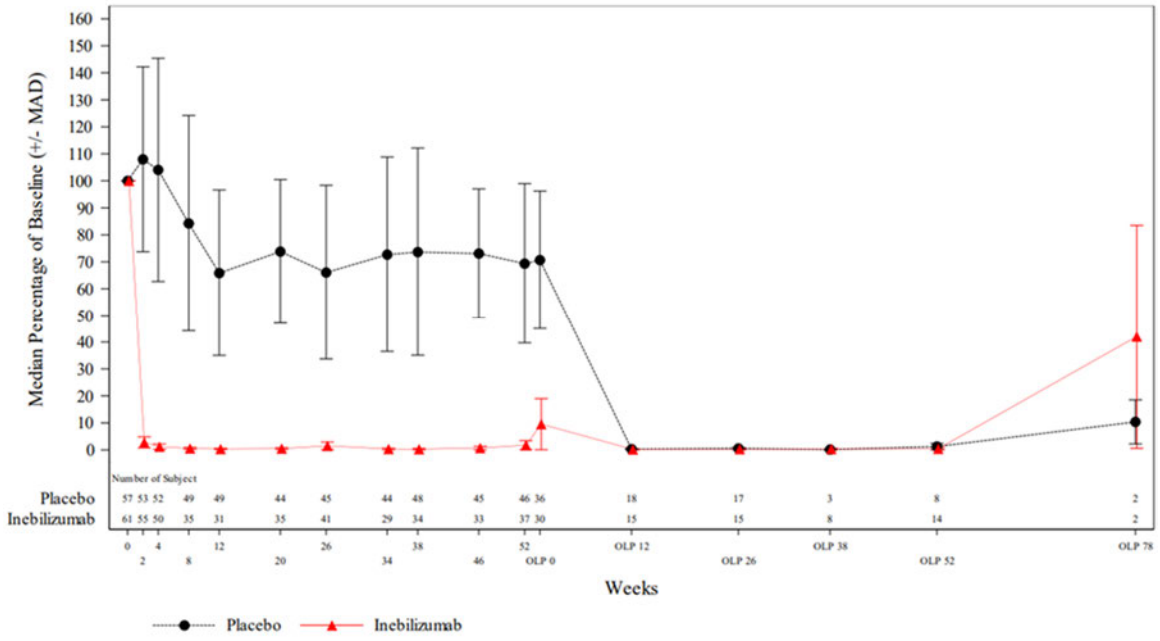
注：記述統計量は，CV%を除き，有効数字 3 桁で表示した．CV%は最も近い整数に切り上げ・切り下げを行った．末端消失相の半減期については，多くの被験者で Day 183 の検体採取が不十分であり正確な半減期が推定できなかったため，Day 15 の半減期のみを対象として示した．
AUC_{cum} = 初回投与後 0 時間から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC であり，以下の式により算出した： $AUC_{0\text{-}14d,\ Day1} + AUC_{last,\ Day\ 15} + AUC_{last,\ Day183}$; CV = coefficient of variation; Geo = Geometric; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; IV = intravenous; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life.
引用元：Table 7, Amgen Pharmacokinetic and Immunogenicity Report, Module 5.3.3.5-2

2.7.2.2.1.2　薬力学

2.7.2.2.1.2.1　B 細胞数（全体集団）

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 2.7.2－1）．CD20 陽性 B 細胞数は，Inebilizumab 初回投与後の最初の測定時点でプラセボ群よりも本剤群が有意に低く（Week 2 時点で本剤群ではベースライン値の 2.78%であったが，プラセボ群では 107.97%であった），迅速な除去が認められた．また，Week 52 まで本剤群はプラセボ群よりも低値を維持し，初回投与後除去された状態が維持されることが示された（本剤群では 1.76%, プラセボ群では 69.33%）（図 2.7.2－1）．プラセボ群の CD20 陽性 B 細胞数には，RCP のいずれの時点においてもベースラインからの有意な変化は認められなかった．

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 投与開始直後から迅速に低下した．その結果，OLP 期間の Week 12 時点では B 細胞数は両群で同等であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.5.1.1，図 2.7.2－1）．



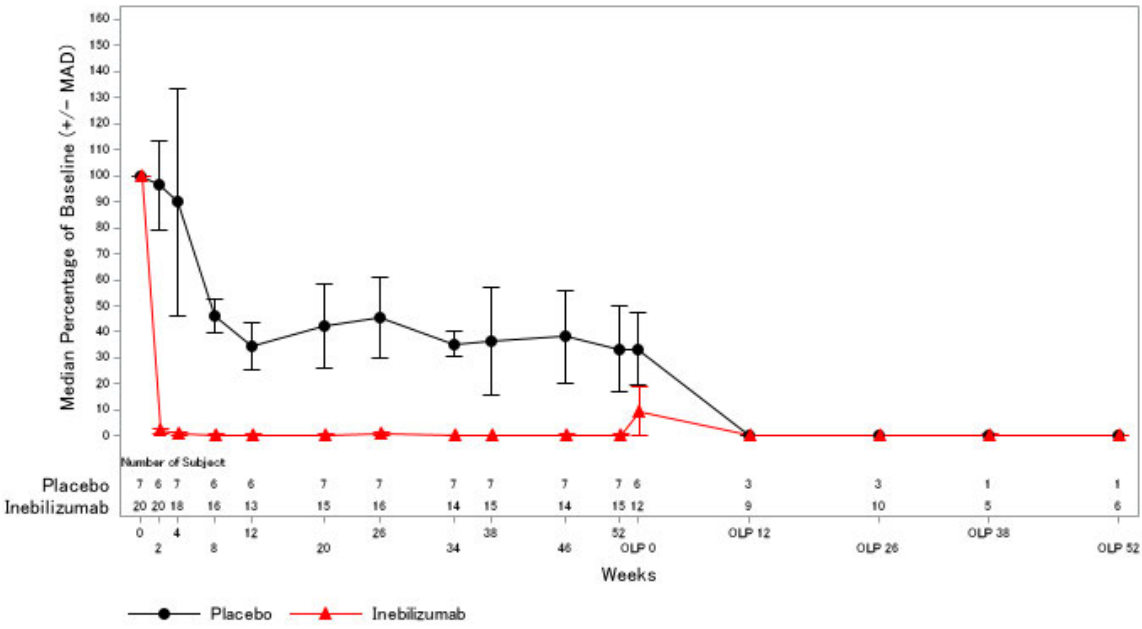
CD = cluster of differentiation; MAD = median absolute deviation
エラーバーは MAD を表す.
引用元：Figure 14.2.5.4.2.2 of Study MITIGATE CSR

図 2.7.2－1　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）

2.7.2.2.1.2.1.1　B 細胞数（日本人集団）

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 2.7.2－2）．

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．プラセボ群の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるが，OLP 期間の Week 12 時点では B 細胞数は両群で同等であった（図 2.7.2－2）．



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

図 2.7.2−2　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）

2.7.2.2.1.2.2　形質芽細胞及び形質細胞の細胞数（全体集団）

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（MITIGATE 試験 CSR の図 14.2.5.4.3.2）.

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．その他の RCP 及び OLP の測定時点において，形質芽細胞及び形質細胞の細胞数は，プラセボ/Inebilizumab 群と比較して Inebilizumab/Inebilizumab 群の方が概して低値であった.

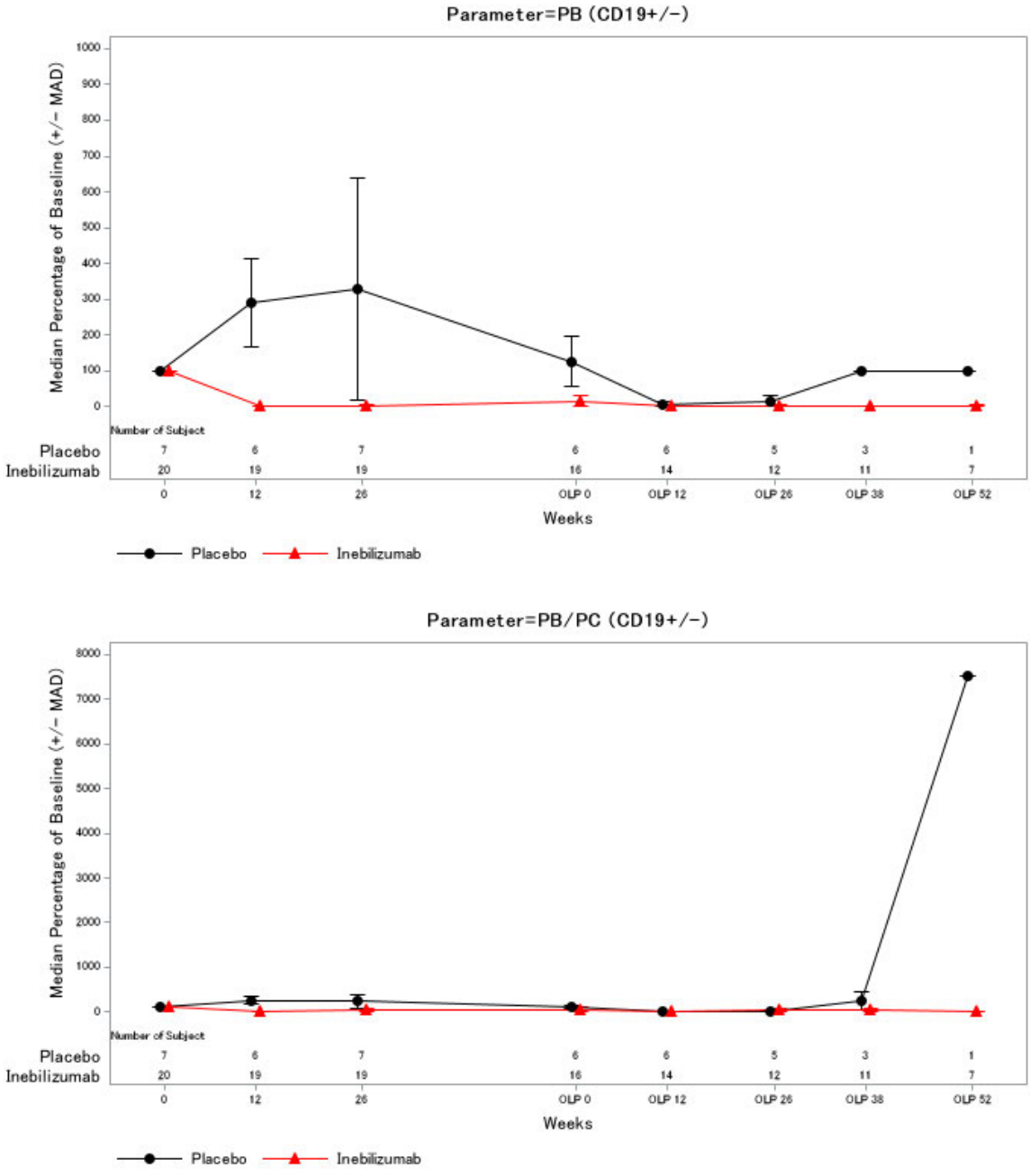
MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.5.2.1 及び表 14.2.5.2.2 には，RCP 及び OLP における形質芽細胞及び形質細胞の細胞数及びベースライン値に対する割合を時点ごとに示している.

2.7.2.2.1.2.2.1　形質芽細胞及び形質細胞の細胞数（日本人集団）

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（図 2.7.2−3）.

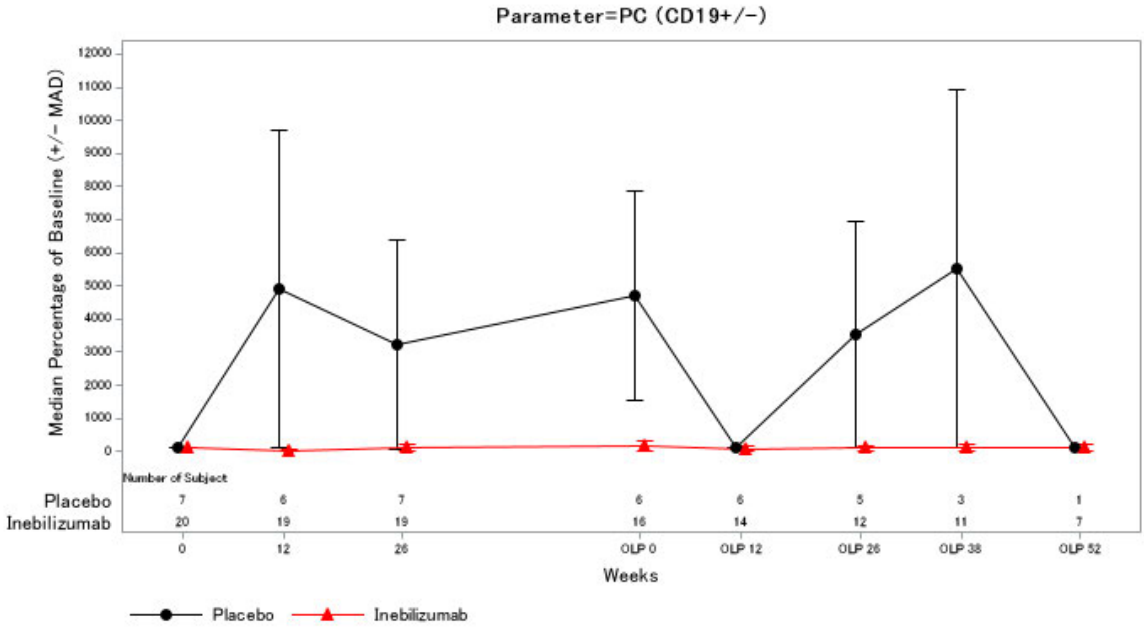
OLP では，Inebilizumab/Inebilizumab 群で低値を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では，OLP の Week 12 までに低下した．その他の RCP 及び OLP の測定時点も含めプラセボ群の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるが，形質芽細胞及び形質細胞の細胞数は，プラセボ

/Inebilizumab 群と比較して Inebilizumab/Inebilizumab 群の方が低値であった（図 2.7.2－3）.



上段：PB (CD19+/-)，中段：PB/PC (CD19+/-)，下段：PC (CD19+/-)
MAD = median absolute deviation; OLP = open-label period; PB = plasmablast; PC = plasma cell; RCP = randomized controlled period
注：エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す.

図 2.7.2－3　日本人の形質芽細胞及び形質細胞の細胞数の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）

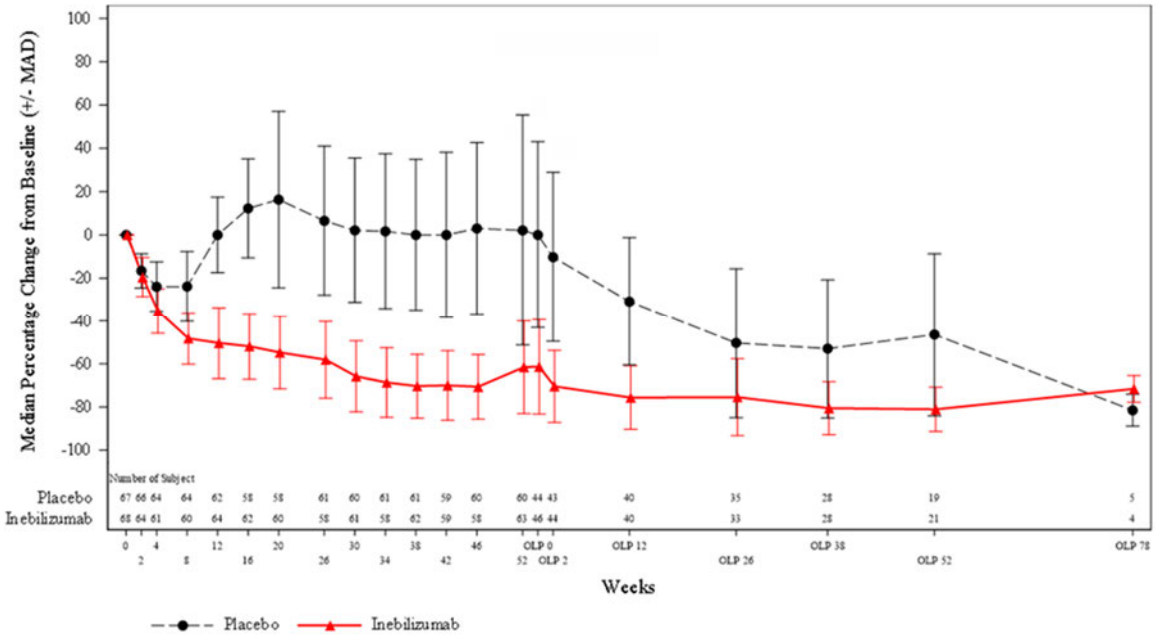


上段：PB (CD19+/-)，中段：PB/PC (CD19+/-)，下段：PC (CD19+/-)
MAD = median absolute deviation; OLP = open-label period; PB = plasmablast; PC = plasma cell; RCP = randomized controlled period
注：エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す．

図 2.7.2－3　日本人の形質芽細胞及び形質細胞の細胞数の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）（続き）

2.7.2.2.1.2.3　免疫グロブリン G4（全体集団）

Inebilizumab が投与された被験者における 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（図 2.7.2－4）．プラセボ群の被験者では，RCP の最初の 8 週間に設定されたステロイド漸減投与期間に IgG4 値はわずかに低下したが，その後の RCP では増加した．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（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.5.1）．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．

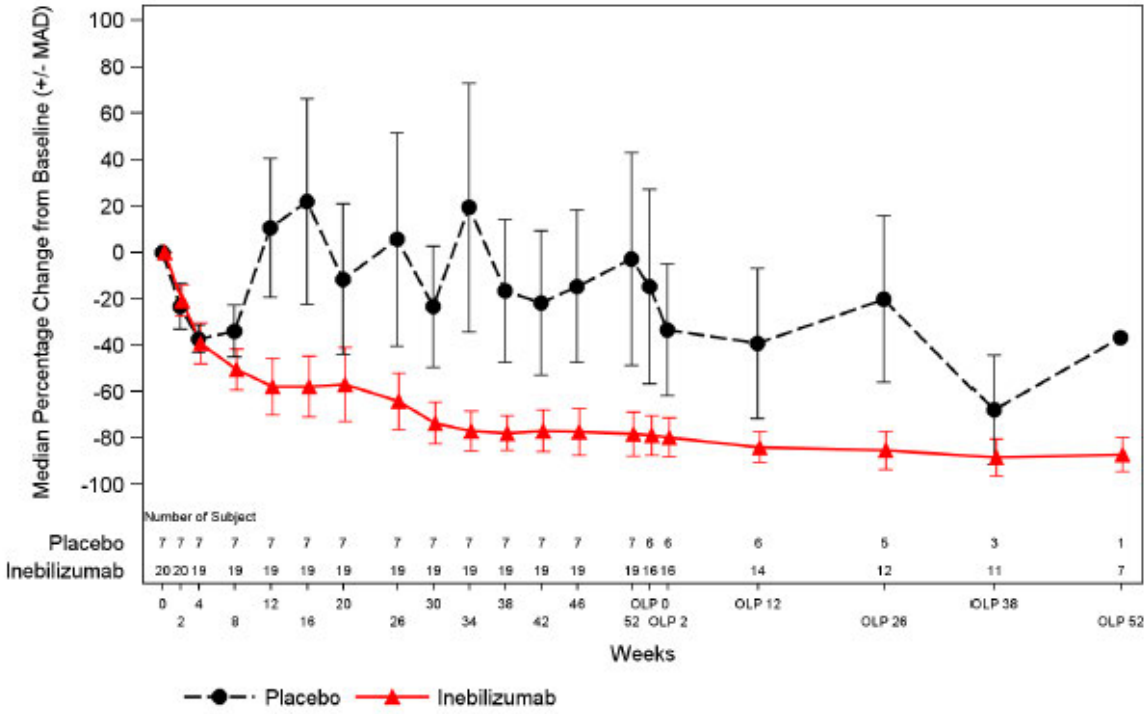


MAD = median absolute deviation; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period
注：エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す．
引用元：Figure 14.2.5.5.4.4 of Study MITIGATE CSR

図 2.7.2－4　免疫グロブリン G4 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）

2.7.2.2.1.2.3.1　免疫グロブリン G4（日本人集団）

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（図 2.7.2－5）．プラセボ群の日本人被験者では，RCP の最初の 8 週間に設定されたステロイド漸減投与期間に IgG4 値はわずかに低下し，その後の RCP では増加した．プラセボ群の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるが，Week 8 以降の RCP では，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．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．

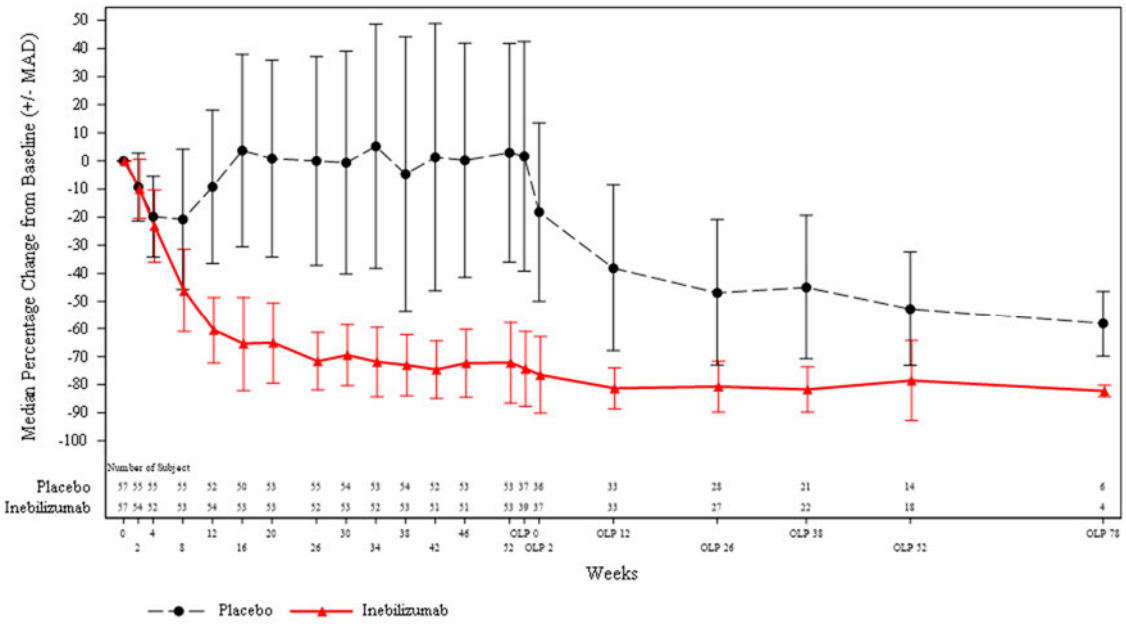


MAD = median absolute deviation; RCP = randomized controlled period
注：エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す．
引用元：Figure 14.2.5.5.4.4_J of Module 5.3.5.4-3

図 2.7.2－5　日本人の免疫グロブリン G4 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）

2.7.2.2.1.2.4　免疫グロブリン E（全体集団）

Inebilizumab が投与された被験者における 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（図 2.7.2－6）．プラセボ群の被験者では，RCP の最初の 8 週間に設定されたステロイド漸減投与期間に IgE 値は明らかに低下したが，その後の RCP では増加した．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（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.5.1）．OLP のプラセボ/Inebilizumab 群では，IgE 値の中央値が 56.7%低下した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.5.2）．

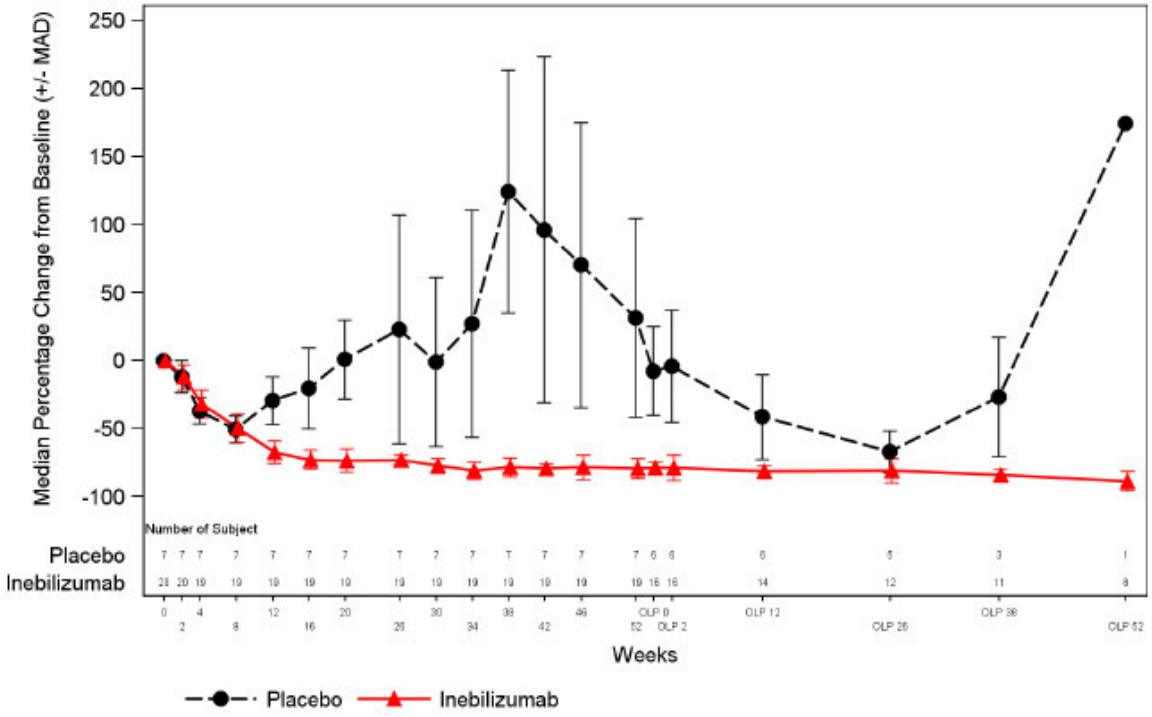


MAD = median absolute deviation; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period
エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す．
引用元：Figure 14.2.5.5.6.4 of Study MITIGATE CSR

図 2.7.2－6　免疫グロブリン E 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）

2.7.2.2.1.2.4.1　免疫グロブリン E（日本人集団）

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（図 2.7.2－7）．プラセボ群の日本人被験者では，RCP の最初の 8 週間に設定されたステロイド漸減投与期間に IgE 値は明らかに低下し，その後の RCP では増加した．プラセボ群の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるが，Week 12 以降の RCP では，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．また，OLP のプラセボ/Inebilizumab 群では IgE 値は本剤投与後明らかに低下した．



MAD = median absolute deviation; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period
エラーバーは MAD を表す．ベースライン値は，RCP の初回投与前に最後に得られた有効な測定値を示す．
引用元：Figure 14.2.5.5.6.4_J of Module 5.3.5.4-3

図 2.7.2－7　日本人の免疫グロブリン E 値の経時変化：ベースラインからの変化率の中央値（FAS）

2.7.2.2.1.3　免疫原性（全体集団）

RCP における Inebilizumab の免疫原性の概要を，表 2.7.2－4 に投与群別に示した．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．

ADA 陽性被験者のデータについては，MITIGATE 試験 CSR の一覧表 16.2.6.8.1 を参照のこと．

Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量を投与日別及び ADA 状態別に表 2.7.2－5 に示す．RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づく PK パラメータの記述統計量を ADA 状態別に表 2.7.2－6 に示す．平均（±SD）Inebilizumab 濃度推移を，ADA 状態別に図 2.7.2－8 に示す．図 2.7.2－9 に示す通り，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者とで AUC 及び半減期は同様であった．それぞれの投与日及び ADA 発現状況によって曝露にほとんど差は生じないことが，C_{max}，$AUC_{0\text{-}14d}$ 及び AUC_{cum} により示された．全体として，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の PK には，ADA による影響が認められなかった．

ADA 陽性被験者における Week 52 までの個々の ADA の抗体価については，MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.4.6.2 を参照のこと．試験期間中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる Any Inebilizumab 集団の個々の被験者における Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答については，MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.4.6.3 を参照のこと．

表 2.7.2－4　Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答（RCP，安全性解析対象集団）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Subjects with at least one non-missing Anti-Drug Antibody (ADA) result during the study	67	68
ADA not detected (negative) during the study	60 (89.6%)	52 (76.5%)
ADA Incidence[a]	5 (7.5%)	6 (8.8%)
ADA detected (positive) during the study: ADA prevalence	7 (10.4%)	16 (23.5%)
Baseline[b] positive regardless of post-baseline status	4 (6.0%)	11 (16.2%)
Only baseline positive	0	8 (11.8%)
Post-baseline positive regardless of baseline status	7 (10.4%)	8 (11.8%)
Only post-baseline positive	3 (4.5%)	5 (7.4%)
Both baseline and post-baseline positive	4 (6.0%)	3 (4.4%)
Persistent positive[c]	2 (3.0%)	5 (7.4%)
Transient positive[d]	1 (1.5%)	0

ADA = anti-drug antibody.
a 発現率とは，ベースライン後に ADA 陽性となった被験者又は試験期間中に既存の ADA 応答が亢進した（ベースラインでの抗体価の 4 倍以上）被験者の割合である．
b ベースラインとは，RCP の初回投与時点で得られた最後の有効測定結果又は初回投与以前に得られた最後の有効な測定結果を示す．
c ベースライン後の 2 回以上の評価で陽性であった ADA 陽性被験者（ただし最初の陽性から最後の陽性までの期間が 16 週間以上であること），又はベースライン後の最後の評価で陽性であった被験者．
d ベースライン後に ADA 陽性となった被験者であり，persistent positive（持続的陽性）の基準に適合しない被験者．
引用元：Tables 14.2.4.6.1 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.2－5　IgG4-RD 患者に Inebilizumab を IV 投与したときの Inebilizumab の PK パラメータ：投与日及び ADA 状態別に要約した記述統計量

	Positive			Negative		
	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)
Day 1						
N	13	13	13	50	50	50
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	0.08 (5.5)	109 (28.7)	843 (33.5)	0.08 (13.5)	102 (30.1)	770 (30.2)
Median [Min-Max]	0.08 [0.07; 0.09]	109 [63.4; 162]	863 [408; 1290]	0.08 [0.07; 0.15]	99.9 [67.1; 209]	722 [411; 1550]
Day 15						
N	13	13	13	51	51	51
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	0.12 (259.1)	135 (58.7)	1180 (50.4)	0.08 (8.1)	125 (25.0)	1080 (27.2)
Median [Min-Max]	0.08 [0.07; 14.02]	141 [27.1; 266]	1290 [300; 2180]	0.08 [0.07; 0.10]	122 [79.1; 206]	1060 [575; 1740]
Day 183						
N	10	10	10	41	41	41
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	0.08 (8.2)	104 (27.3)	955 (29.5)	0.09 (11.1)	96.5 (23.4)	919 (23.5)
Median [Min-Max]	0.08 [0.07; 0.09]	112 [59.9; 142]	1040 [522; 1330]	0.08 [0.07; 0.13]	97.6 [41.4; 140]	936 [454; 1330]

$AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the curve from time 0 to 14 days postdose; C_{max} = maximum concentration; Geo = geometric; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; IV = intravenous; NCA = noncompartmental analysis; t_{max} = time to maximum concentration

PK パラメータの記述統計量を幾何平均（幾何 CV%）及び中央値（最小値～最大値）で示している.

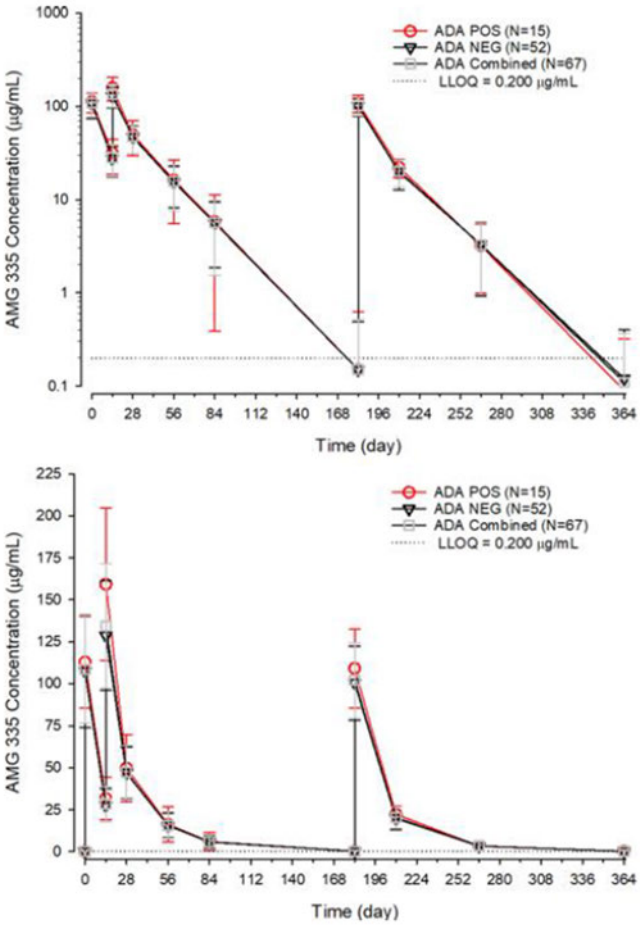
記述統計量は有効数字 3 桁で表示したが，CV%（%変動係数）は小数点第 1 位に四捨五入した.

引用元：Table 9, Amgen Pharmacokinetic and Immunogenicity Report, Module 5.3.3.5-2

表 2.7.2－6　IgG4-RD 患者に Inebilizumab を IV 投与したときの RCP 全体のデータを用いた累積曝露に基づく Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量

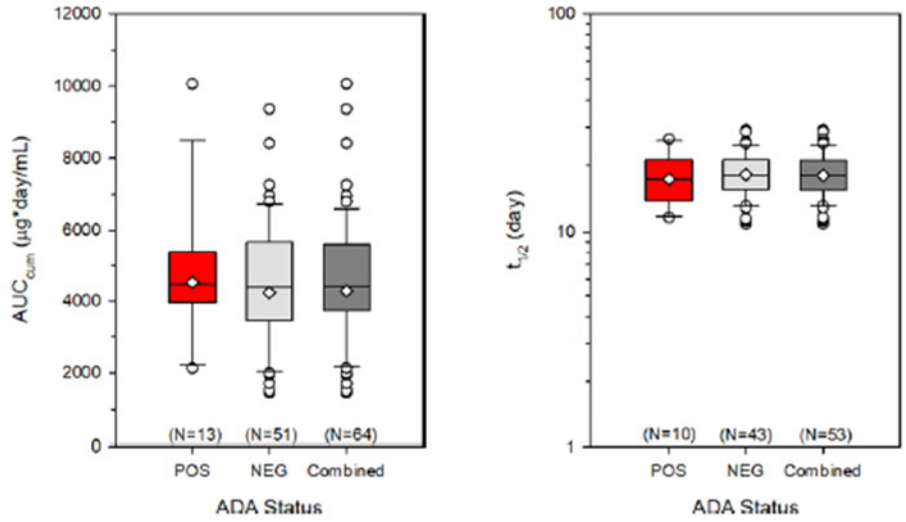
	AUC_{cum} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
ADA Positive		
N	13	10
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	4510 (40.8)	17.2 (25.8)
Median [Min-Max]	4480 [2130; 10100]	17.2 [11.7; 26.4]
ADA Negative		
N	51	43
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	4230 (42.8)	18.1 (23.0)
Median [Min-Max]	4390 [1470; 9360]	18.0 [10.9; 29.0]
ADA Combined		
N	64	53
Geo. Mean (CV% Geo. Mean)	4290 (42.2)	17.9 (23.4)
Median [Min-Max]	4410 [1470; 10100]	18.0 [10.9; 29.0]

ADA = anti-drug antibody; AUC_{cum} = 初回投与後 0 時間から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC であり，以下の式により算出した：$AUC_{0\text{-}14d,\ Day1} + AUC_{last,\ day\ 15} + AUC_{last,\ day183}$; $t_{1/2}$ = terminal half-life
注：末端消失相の半減期については，多くの被験者で Day 183 の検体採取が不十分であり正確な半減期が推定できなかったため，Day 15 の半減期のみを対象として示した.
PK パラメータの記述統計量を幾何平均（幾何 CV%）及び中央値（最小値～最大値）で示している.
記述統計量は有効数字 3 桁で表示したが，CV%（%変動係数）は小数点第 1 位に四捨五入した.
引用元：Table 10, Amgen Pharmacokinetic and Immunogenicity Report, Module 5.3.3.5-2



ADA = anti-drug antibody; ADA POS = ADA positive subject; ADA NEG = ADA negative subject; AMG 35 = Inebilizumab; LLOQ = *0.200 µg/mL; ROW = Rest of World.
注：エラーバーは標準偏差を示す．上図は対数スケール，下図はリニアスケール．LLOQ は例示のためにプロットした．
*PPD による分析法では，それまでの分析法による LLOQ（0.100 µg/mL）とは異なる LLOQ 値を設定し，中国以外の国で採取した検体測定に用いられた．
引用元：Figure 2, Amgen Pharmacokinetic and Immunogenicity Report, Module 5.3.3.5-2

図 2.7.2－8　IgG4-RD 被験者の ADA 状態別の平均 Inebilizumab 濃度-時間プロファイル



ADA = anti-drug antibody; AUC_{cum} = 初回投与後 0 時間から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC; CL = system clearance; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; POS = ADA positive subject; NEG = ADA negative subject.
注：ボックスは，測定値の第 1 及び第 3 四分位数を示す．ボックス内の直線は，中央値（第 2 四分位数）を示す．ひげの上端及び下端は，それぞれ第 1 四分位数から第 3 四分位数までの四分位範囲の 1.5 倍にある最小値及び最大値を示す．
丸 ＝ 外れ値；菱形 ＝ 幾何平均．
引用元：Figure 5, Amgen Pharmacokinetic and Immunogenicity Report, Module 5.3.3.5-2

図 2.7.2－9　ADA が IgG4-RD 被験者の曝露量及び半減期に及ぼす影響

2.7.2.2.1.3.1　免疫原性（日本人集団）

RCP における日本人集団の Inebilizumab の免疫原性の概要を，表 2.7.2－7 に投与群別に示した．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）であり，プラセボ群では 28.6%（被験者 7 名のうち 2 名）であった．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．

表 2.7.2－7　日本人の Inebilizumab に対する抗薬物抗体応答（RCP，安全性解析対象集団）

	Placebo N = 7	Inebilizumab N = 20
Subjects with at least one non-missing Anti-Drug Antibody (ADA) result during the study	7	20
ADA not detected (negative) during the study	5 (71.4%)	17 (85.0%)
ADA Incidence[a]	2 (28.6%)	2 (10.0%)
ADA detected (positive) during the study: ADA prevalence	2 (28.6%)	3 (15.0%)
Baseline[b] positive regardless of post-baseline status	1 (14.3%)	1 (5.0%)
Only baseline positive	0	1 (5.0%)
Post-baseline positive regardless of baseline status	2 (10.4%)	2 (10.0%)
Only post-baseline positive	1 (14.3%)	2 (10.0%)
Both baseline and post-baseline positive	1 (14.3%)	0
Persistent positive[c]	1 (14.3%)	2 (10.0%)
Transient positive[d]	0	0

ADA = anti-drug antibody.
a 発現率とは，ベースライン後に ADA 陽性となった被験者又は試験期間中に既存の ADA 応答が亢進した（ベースラインでの抗体価の 4 倍以上）被験者の割合である.
b ベースラインとは，RCP の初回投与時点で得られた最後の有効測定結果又は初回投与以前に得られた最後の有効な測定結果を示す.
c ベースライン後の 2 回以上の評価で陽性であった ADA 陽性被験者（ただし最初の陽性から最後の陽性までの期間が 16 週間以上であること），又はベースライン後の最後の評価で陽性であった被験者.
d ベースライン後に ADA 陽性となった被験者であり，persistent positive（持続的陽性）の基準に適合しない被験者.
引用元：Tables 14.2.4.6.1_J of Module 5.3.5.4-3

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　日本人と外国人の比較

MITIGATE 試験のデータを用いて日本人と外国人の比較を検討した.

2.7.2.3.1.1　薬物動態

MITIGATE 試験において 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の血清中 Inebilizumab 濃度推移を図 2.7.2－10 に示した．一部の日本人の血清中濃度推移は外国人の推移の上限付近を推移したが，おおむね外国人の推移の範囲内に含まれており，日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった.

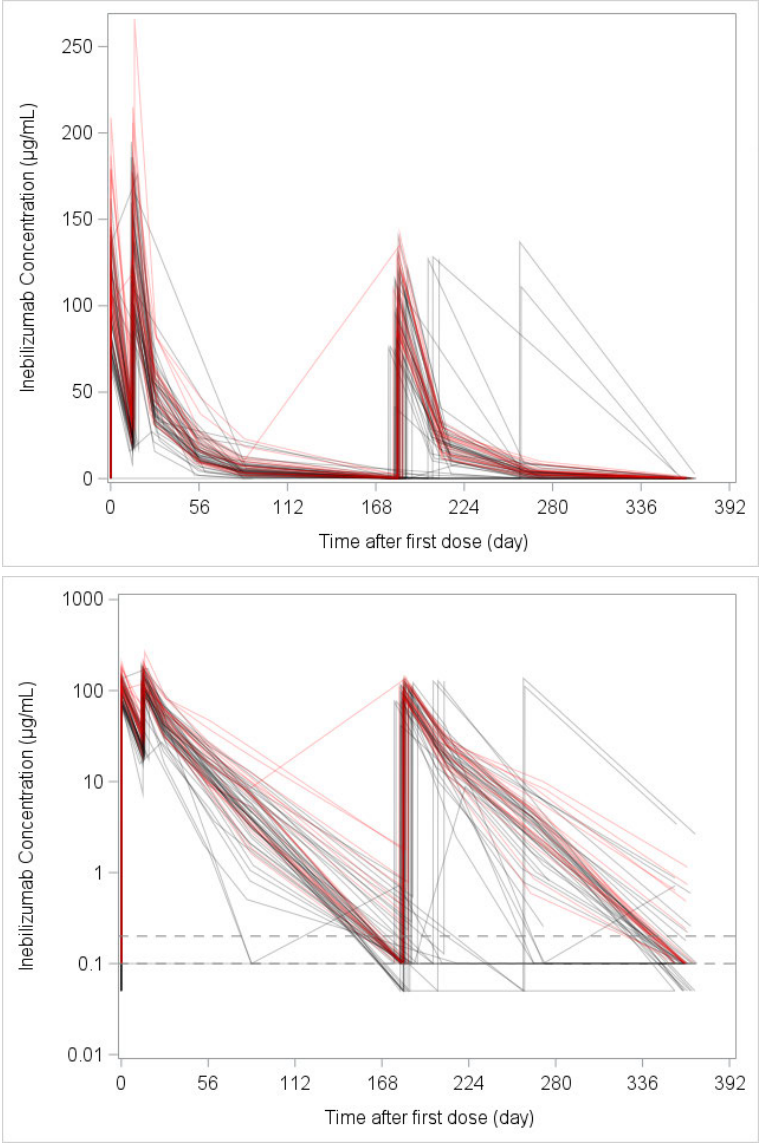


図 2.7.2－10　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの個別血清中濃度推移（上：リニアスケール，下：片対数スケール）

赤：日本人，黒：外国人，点線：定量下限 0.100 µg/mL（中国で採取した検体），0.200 µg/mL（その他の地域で採取した検体）．定量下限未満のデータは定量下限の半値で示した．

更に，300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの Day 15 及び Day 183 の投与に伴う血清中 Inebilizumab 濃度推移から曝露量のパラメータとして C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14d}$ をそれぞれ算出し，体重との関係性を評価した．図 2.7.2－11（Day 15）及び図 2.7.2－12（Day 183）に示すとおり，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14d}$ はともに体重と逆相関の関係にあり，日本人の曝露量は外国人の分布の中におおむね含まれていた．また，表 2.7.2－8 及び表 2.7.2－9 より，300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの Day 15 及び Day 183 の投与に伴う血清中 Inebilizumab 濃度推移から算出した PK パラメータの要約統計量も日本人と外国人で顕著な差異は認められなかった．これらの結果から，日本人と外国人の PK に大きな差異はないと考えられた．

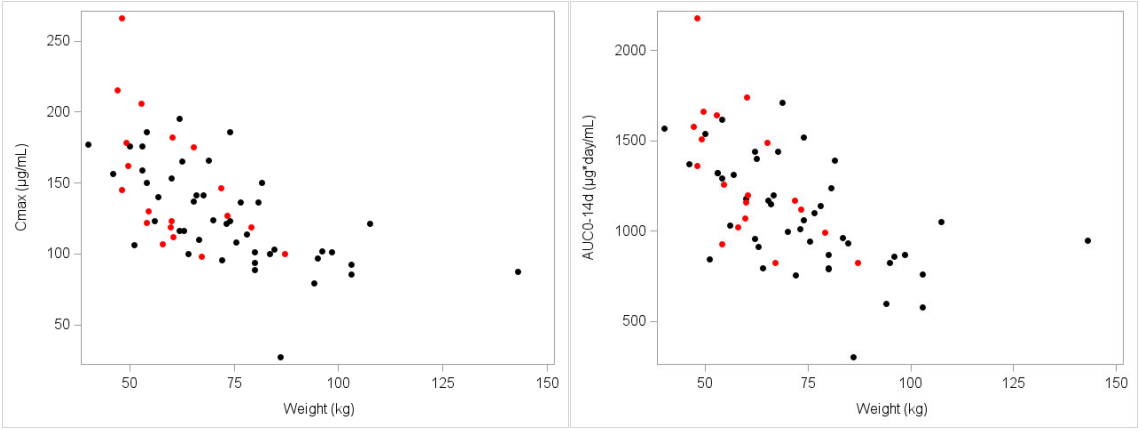


図 2.7.2－11　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの曝露量と体重の関係（Day 15；左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）

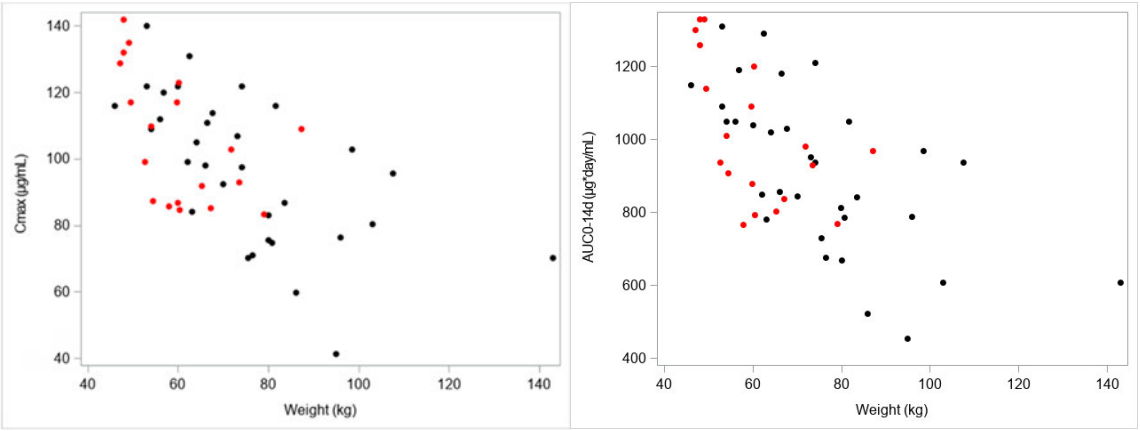


図 2.7.2－12　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの曝露量と体重の関係（Day 183；左：C_{max}，右：$AUC_{0\text{-}14d}$）

赤：日本人，黒：外国人

表 2.7.2－8　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量（Day 15）

Statistic	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{0\text{-}14d}$ (µg·day/mL)	
	Japan	Non-Japan	Japan	Non-Japan
N	19	45	19	45
Mean	149	126	1300	1090
SD	44.9	34.7	356	305
Min	97.9	27.1	822	300
Median	130	121	1200	1050
Max	266	195	2180	1710
CV%	30	28	27	28
GeoMean	143	120	1260	1040

$AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the curve from time 0 to 14 days postdose; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; IV = intravenous; SD = standard deviation
記述統計量は CV%を除き有効数字 3 桁で表示した．CV%は最も近い整数に丸めて表示した．

表 2.7.2－9　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の Inebilizumab の PK パラメータの記述統計量（Day 183）

Statistic	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	
	Japan	Non-Japan	Japan	Non-Japan
N	19	32	19	32
Mean	106	97.1	1010	915
SD	19.5	22.6	196	220
Min	83.4	41.4	766	454
Median	103	98.7	968	937
Max	142	140	1330	1310
CV%	18	23	19	24
GeoMean	104	94.2	995	887

$AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the curve from time 0 to 14 days postdose; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; IV = intravenous; SD = standard deviation
記述統計量は CV%を除き有効数字 3 桁で表示した．CV%は最も近い整数に丸めて表示した．

2.7.2.3.1.2　薬力学

MITIGATE 試験において，300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの日本人及び外国人の個々の被験者の CD20 陽性 B 細胞の推移を図 2.7.2－13 に示した．CD20 陽性 B 細胞の推移はばらつきが大きいものの，Inebilizumab の初回投与後急速に減少し，日本人と外国人で同様の推移を示した．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 細胞がほぼ完全に除去されていることが示された．

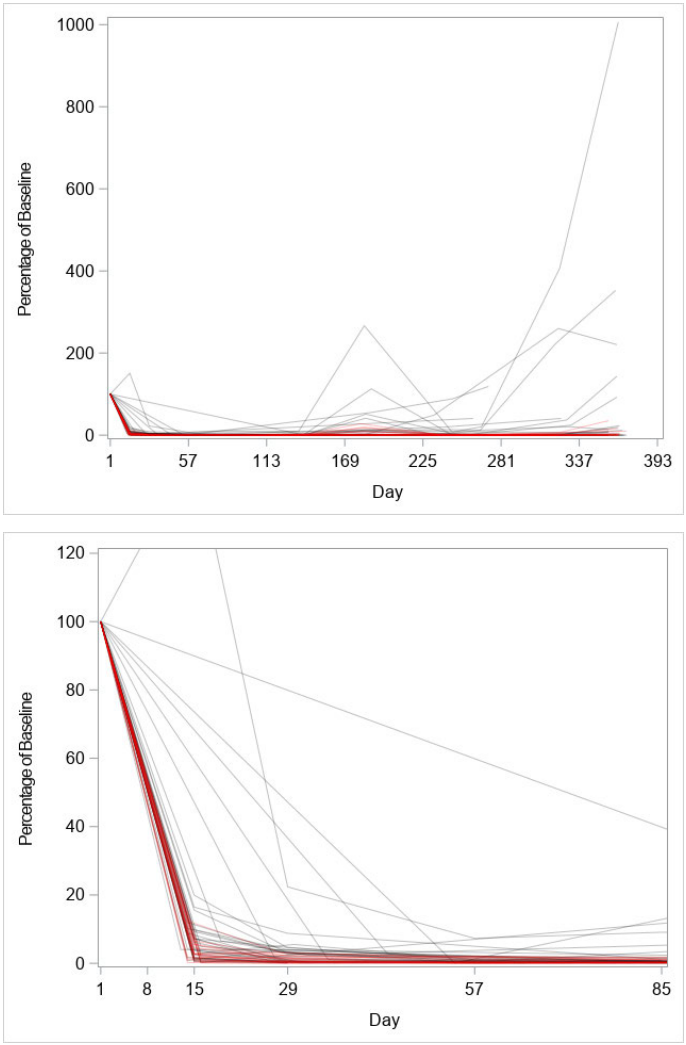


図 2.7.2－13　IgG4-RD 患者に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与したときの個別 CD20 陽性 B 細胞のベースラインに対する割合の推移（上：RCP のすべてのデータを含む図，下：投与後 12 週かつベースラインに対する割合 120%までの拡大図）

赤：日本人，黒：外国人

2.7.2.3.2　母集団薬物動態解析

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 M2.7.2］で述べた母集団 PK モデルの外的妥当性を検証した. 本項では, この外的妥当性の検証の目的, 方法及び結果の概要について述べる.

2.7.2.3.2.1　目的及び方法

本解析の目的は，以下のとおりである.

- MITIGATE 試験により IgG4-RD 患者から採取した PK データを用いて，Inebilizumab の母集団 PK モデルの外的妥当性を検証する.

- MITIGATE 試験における E-R 解析を行うために，Inebilizumab の母集団 PK パラメータの推定値を用いて，個々の被験者の曝露量に関する PK パラメータの予測値（モデルを用いて予測した，定常状態の最高濃度，トラフ濃度及び AUC）を導出する．

Inebilizumab の母集団 PK モデルは，ユプリズナの初回承認申請の根拠となった臨床試験である MI-CP200，CD-IA-MEDI-551-1102 及び CD-IA-MEDI-551-1155 の臨床試験データに基づいて既に構築されている．当該モデルは，［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M2.7.2］の第 2.7.2.3.2 項）に記述されている．これらの 3 試験での Inebilizumab の PK プロファイルは，線形及び非線形の消失経路を並列に有する 2 コンパートメントモデルによって適切に記述でき，その結果は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日付の「Clinical pharmacokinetic modeling report (population pharmacokinetic) for Inebilizumab」に記述されている（［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M5.3.3.5］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表 2.7.2－10 にまとめた．その詳細は，［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M2.7.2］で述べられている．末端消失相の半減期は，約 18 日であった．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．

表 2.7.2－10　Inebilizumab を IV 投与したときの母集団 PK の最終モデルのパラメータ推定値

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

CL = clearance; CV = coefficient of variation; ERR = error; IIV = interindividual variability; IV = intravenous; K_{dec} = first-order rate constant for decrease in V_{max}; K_m = concentration corresponding to half of V_{max}; NA = not available; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; V_c = volume of distribution in the central compartment; V_{max} = maximum velocity of the saturable clearance process; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment.
目的関数値 = 6946．コンディションナンバーは 158.97.
a 冪乗関数の定数
引用元：［ユプリズナ点滴静注 100 mg 初回承認時 M5.3.3.5］の Table 9

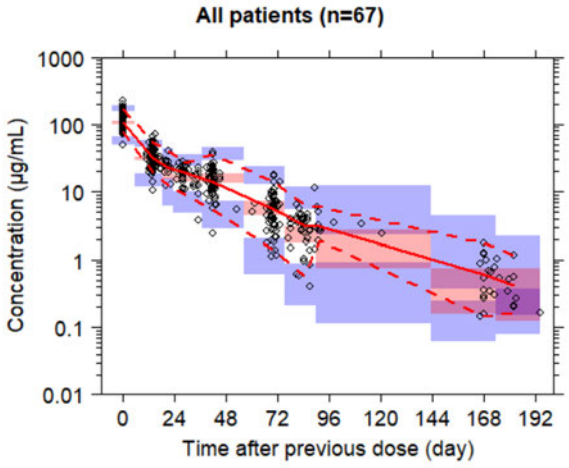
MITIGATE 試験における PK データは，Inebilizumab が投与され（各被験者に対し Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg を投与），かつ，投与後に 1 時点以上の PK 検体の測定結果が得られた合計 67 名の被験者によるものである．このデータセットを用いて，上述の母集団 PK モデルに対する外的妥当性を検証した．

外的妥当性検証の対象となった被験者の Inebilizumab 濃度の予測値は，構造及び分散モデルのパラメータを最終モデルの推定値に固定し，NONMEM7 による事後ベイズ予測値を用いて得た．各被験者に対して，バイアス（平均予測誤差）及び精度（平均平方二乗予測誤差）を算出し，t 検定により被験者の平均予測誤差がゼロと有意差があるかを有意水準 0.05 で検定した．また，診断プロットを用いた適合度解析，予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）及び数値による予測性能評価を行った．

2.7.2.3.2.2　結果

外的妥当性を検証した結果，Inebilizumab の母集団 PK の最終モデルは MITIGATE 試験における Inebilizumab の PK を適切に推定可能であることが，適合度プロット，母集団推定値のバイアス及び精度，pcVPC（図 2.7.2－14），数値による予測性能評価の結果から示された．

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%CI は（-6.02%, 5.11%）であり，ゼロとの有意差はなかった（p = 0.871）．平均の不精確さ（imprecision）は 30.8%（95%CI [28.0%, 33.7%] ）であった．



pvVPC = prediction-corrected visual predictive checks
注：丸は観測された Inebilizumab 濃度を表し，赤い実線は観測値の中央値を，赤い点線は観測値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイル値を示す．ピンク色の陰影部分は予測濃度の中央値の 95% CI を表し，青色の陰影部分は予測濃度の 2.5 及び 97.5 パーセンタイル値の 95% CI を示す．
引用元：Figure 3, Inebilizumab Population PK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2－14　外的妥当性検証の対象となった被験者に対する Inebilizumab 濃度-時間曲線の pcVPC

2.7.2.3.2.3　結論

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 データを適切に記述可能であった．したがって，IgG4-RD 被験者の PK 及び曝露量は既に構築した母集団 PK 最終モデルを用いて精確に推定することができると考えられた．母集団 PK 及び母集団 PK モデルの外的妥当性検証の詳細は，報告書 159313 [Module 5.3.3.5-1] で述べられている．

2.7.2.3.3　曝露-反応解析

IgG4-RD 患者における PK の曝露量と有効性に係る反応（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 試験の結果を元に検討した．

2.7.2.3.3.1　方法

主要評価項目（フレア発現日までの日数）及び 2 つの主要な副次的評価項目（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）について，MITIGATE 試験で収集したデータをもとに E-R 関係について評価した．1 回以上 Inebilizumab の投与記録があり，かつ，当該投与後に有効性の評価が行われた被験者について，E-R 解析による評価を行った．

MITIGATE 試験で Inebilizumab が投与された個々の被験者の PK パラメータを，外的妥当性が検証された Inebilizumab の母集団 PK の最終モデルにより推定した．各被験者に対して，モデルから推定される定常状態での曝露量（AUC_{ss}，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を算出した．その際，事後ベイズ推定 PK パラメータを用いて，Day 1，Day 15 及び Week 26 に Inebilizumab を 300 mg 投与したときの曝露量を算出した. 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．

治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率及び曝露量は，連続変数である．E-R 関係を曝露量を変数とした散布図により検討した. 治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率が 0 か否かを示す 2 値応答変数（はい/いいえ）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の達成の有無を示す 2 値応答変数（はい/いいえ）を用いて，曝露量を示す箱ひげ図及び反応確率プロットにより E-R 関係を検討した．各評価項目で曝露量を層別化した箱ひげ図も作成した．Inebilizumab が投与された被験者における応答確率と曝露量との関係をプロットし，曝露量を四分位数で区分した患者グループごとに確率を算出した．有効性に関する 2 値応答変数は，傾向が示された場合ロジスティック回帰モデルにより解析することとした．

交絡作用を及ぼすおそれがあるベースライン予後因子について，必要に応じ Cox 比例ハザードモデルを用いた共変量検定により検討することとした（体重，身長，性別，年齢，年齢群［65 歳未満と 65 歳以上］，BMI，体表面積，人種，クレアチニンクリアランス，推定糸球体濾過量［eGFR］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ，総ビリルビン，ADA 発現状況，肝機能及び IgG4）．共変量は，変数増加法及び変数減少法により，有効水準 $p < 0.05$ で選択した．

E-R 解析は，R v4.2.3 を用いて実施した（www.r-project.org）．

2.7.2.3.3.2　結果

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 $C_{min,ss}$ の値が大きい患者において 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，Cox 比例ハザードモデルの解析からは，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いことが示され（AUC_{ss}，$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$ のいずれも $p > 0.05$），すべての患者は 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と考えられた（図 2.7.2－15）．

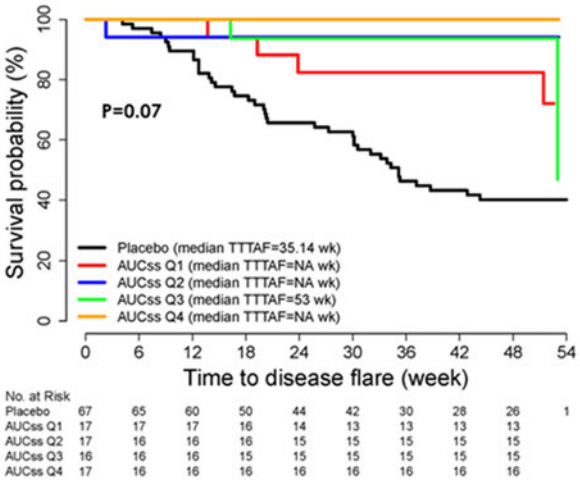


図 2.7.2－15　曝露-反応解析

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．反応確率プロットでは，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可能性と Inebilizumab AUC_{ss} や $C_{min,ss}$ との間の関係性に視覚的に判断可能な傾向が認められた．しかしながら，ロジスティック回帰モデル結果からは，Inebilizumab の曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）とフレアの年間発現率が Inebilizumab 治療患者においてゼロで

ある可能性との間に有意な関連性は認められず（$p > 0.05$），曝露量と有効性反応との関係は比較的平坦であることが再度確認された．

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．応答確率プロットからは，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可能性と Inebilizumab AUC_{ss} との間の関係性に視覚的に判断可能な傾向が示された．しかしながら，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（$p > 0.05$）．

2.7.2.3.3.3　結論

MITIGATE 試験で収集したデータより，Inebilizumab 曝露量と以下の有効性評価項目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：フレア発現日までの日数，治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率，そして，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．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．E-R 解析の詳細は，報告書 159314 [Module 5.3.4.2-1] で述べられている．

2.7.2.3.4　薬物相互作用

Inebilizumab について薬物相互作用試験は実施していない．

ヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体である Inebilizumab の全身クリアランス（CL）には，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合メカニズムは関与しない．Inebilizumab の主要消失経路は，内因性 IgG のものと同じ様式の細網内皮系によるクリアランスである．そのため，Inebilizumab と他の薬物の間の PK 相互作用の潜在的リスクは小さいといえる．母集団解析に基づくと，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．

Inebilizumab の投与は，末梢 CD20 陽性 B 細胞数を，正常範囲の下限を下回るまで減少させた．他の B 細胞除去剤と同様に，Inebilizumab を他の免疫抑制薬を併用すると感染のリスクが増加すると考えられる．抗 TNF 療法，アバタセプト及びトシリズマブなどの他の生物学的免疫抑制薬との間では，重大な相互作用が起こる可能性がある．免疫抑制薬と Inebilizumab を併用する場合は，感染の徴候及び症状について患者をモニターする必要があると考えられる．

2.7.2.3.5　内因性要因及び特別な集団

内因性要因及び特別な集団での PK を以下に述べる．

2.7.2.3.5.1　小児

IgG4-RD の青少年及び小児を対象とした Inebilizumab の臨床試験は実施していない.

2.7.2.3.5.2　高齢者

MITIGATE 試験に登録され，治験薬を投与された IgG4-RD の成人被験者 135 名のうち，65 歳以上は 42 名であった．母集団 PK 解析では，年齢は Inebilizumab のクリアランスに影響しないことが示された（報告書 159313 [Module 5.3.3.5-1] ）.

2.7.2.3.5.3　性別，人種

母集団 PK 解析では，性別と人種に，Inebilizumab のクリアランスに対する有意な影響がないことが示された（報告書 159313 [Module 5.3.3.5-1] ）.

2.7.2.3.5.4　腎機能障害

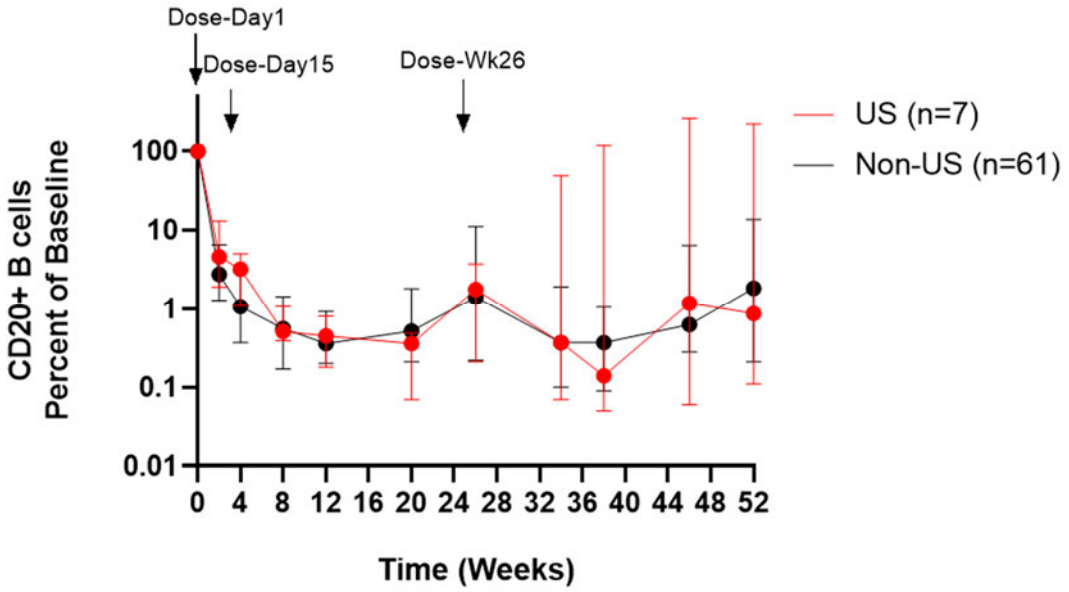
腎機能障害の患者を対象とした Inebilizumab の PK を評価するための臨床試験は実施していない．モノクローナル抗体は流体力学的サイズが大きいため，尿に排泄されるとは考えられない．母集団 PK 解析では，腎機能に，Inebilizumab のクリアランスに対する有意な影響がないことが示された（報告書 159313 [Module 5.3.3.5-1] ）.

2.7.2.3.5.5　肝機能障害

Inebilizumab に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない．IgG モノクローナル抗体の主な消失経路は肝臓を介したものではないため，肝機能の変化が Inebilizumab のクリアランスに影響するとは考えられない．母集団 PK 解析では，肝機能に，Inebilizumab のクリアランスに対する有意な影響がないことが示された（報告書 159313 [Module 5.3.3.5-1] ）.

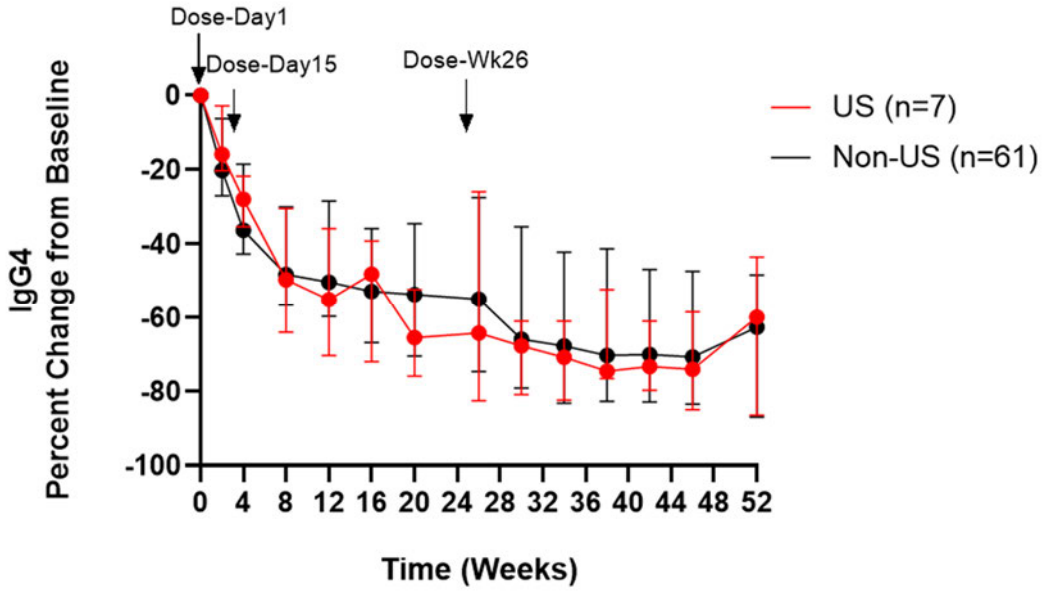
2.7.2.3.6　外因性因子

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 について地域別に（US の被験者又は US 以外の被験者）追加解析を実施した．US 部分集団と非 US 部分集団とで，CD20 陽性 B 細胞除去特性（図 2.7.2－16）及びベースラインからの IgG4 変化率の中央値（図 2.7.2－17）に差はなかった.



IQR = interquartile range; US = United States
注：Week 34 は n=5，Week 38 及びそれ以降は n=3.
引用元：Table 14-2.5.1.501 (ad hoc analyses)

図 2.7.2－16　ランダム化対照期間における CD20 陽性 B 細胞変化率の地域別中央値（IQR）



IgG4 = immunoglobulin G4; IQR = interquartile range; US = United States
引用元：Table 14-3.5.1.5.501 (ad hoc analyses)

図 2.7.2－17　ランダム化対照期間における IgG4 変化率の地域別中央値（IQR）

2.7.2.3.7　用量の設定根拠

Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.4 項で述べたように，Day 1，Day 15 及び Week 26 以降は 6 ヶ月毎に 300 mg の固定用量の Inebilizumab の IV 投与が行われたが，このレジメンは IgG4-RD 被験者に対して 6 ヶ月の間末梢血 B 細胞の除去を達成・維持する目的を検証するために選択したものである．この投与レジメンは，NMOSD に対する用法・用量と同一である．CD20 陽性 B 細胞を除去するために Day 1 に初回投与を行った後，Day 15 には二回目の Inebilizumab 投与を行う．この投与タイミングは，リンパ組織から新たに循環する B 細胞を除去するように設定されたものである．Week 26 及びそれ以降は 6 ヶ月間隔で投与を行うが，このタイミングは B 細胞除去を適切に維持するためのものである．

RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与することによって，治療を要し AC で判定された IgG4-RD フレアの発現リスク（主要評価項目，Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2.2.1 項）が有意に低下した．この結果は，事前に設定したすべての感度分析及び部分集団解析により一貫して認められた（それぞれ，Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2.2.1.1 項及び Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2.2.4 項を参照のこと）．また，Inebilizumab には，プラセボよりも優れた統計的に有意な改善が主要な副次的評価項目 3 つすべてにおいても示されたほか（Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2.2.2 項），その他の副次的評価項目によっても認められた（Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2.2.3 項）．

1 回 300 mg の用量は，有効性のプラトーに達しており（報告書 159314 [Module 5.3.4.2] ），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．Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2.7.3.2 項に示した臨床的有効性及び Module 2.7.4（臨床的安全性の概要）に示した安全性データに基づいて，IgG4-RD 患者におけるベネフィット・リスクの総合的な評価を行うほか，主要評価項目及び主要な副次的評価項目に関する E-R 解析を更に行った．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．

IgG4-RD 患者に投与した用量での PK 曝露量は NMOSD 患者に同用量を投与したときと概ね同等となり，B 細胞除去の強度や持続性も同程度であったことから，病態によって PK や PD に影響は生じないことが示された．IgG4-RD 患者に対する Inebilizumab の有効性に加えて，安全性プロファイルが許容可能であり，かつ，一貫性が見られることから，本申請での用量及びレジメンの妥当性が示された．

Inebilizumab の PK 及び PD は日本人 IgG4-RD 患者と外国人 IgG4-RD 患者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．

2.7.2.3.8　総合的結論

- MITIGATE 試験で得られた PK データを用いて外的妥当性を検証した結果，線形及び非線形の消失経路を並列に有する 2 コンパートメントモデルによって Inebilizumab の動態が適切に記述できることが確認された．
- 一次クリアランス推定値（188 mL/day）は，非特異的内因性 IgG の場合と近い値であり，中心コンパートメントの分布容積（2.95 L）は，血漿量に近かった．
- 年齢，性別，人種，地域（US の被験者と US 以外の被験者），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，適応症（IgG4-RD，NMOSD など），ADA 発現状況，及び患者によく併用される低分子薬剤は，Inebilizumab の母集団 PK に影響を及ぼさなかった．
- 臨床データからは，臨床的に意義のある免疫原性は示されなかった．
- 52 週間の RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg の Inebilizumab を IgG4-RD 患者に投与することによって，全体集団及び日本人集団いずれにおいても，末梢血 CD20 陽性 B 細胞の強力かつ持続性のある除去が迅速に発現し，Inebilizumab の強力な薬力学的特性及び作用機序が確認された．疾患活動性マーカーである IgG4 及び IgE は，Inebilizumab により大幅に低減した．
- モデルで推定した定常状態における Inebilizumab の AUC と主要評価項目である RCP 中に AC で判定された IgG4-RD フレアのハザード比との間には，明らかな関連性は見られず，また，2 つの主要な副次的評価項目のハザード比に対しても関連性は見られなかった．
- MITIGATE 試験のデータを用いて日本人と外国人の比較を検討した結果，日本人と外国人の PK 及び PD に大きな差異は認められなかった．
- 総括として，PK，PD，臨床的有効性及び安全性データに加えて E-R 分析結果を総合すると，良好なリスク・ベネフィットを得る上で，IgG4-RD 患者に対する本申請での Inebilizumab の投与レジメンの選択が妥当であったことが支持された（Module2.7.2.3.7）．また，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 ヶ月毎に投与することが適切であると考えられる．

2.7.2.4　特別な試験

本申請に際して，特別な試験は実施していない．MITIGATE 試験の免疫原性結果は，Module 2.7.2.2.1.3 に要約している．

2.7.2.5　参考文献

Bennett JL, Katas O, Rees WA, 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.

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.

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

Liu H, Perugina CA, Ghebremichael M, Wallace ZS, Montesi SB, Stone JH, et al. Disease severity is linked to an increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):687-693.

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

Tanaka Y, Stone J. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4–related disease. Modern Rheumatology. 2023;33(2):229-236.

2.7.3　臨床的有効性

目次

略語・略号一覧 4
2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　序論 5
2.7.3.1.2　Inebilizumab 臨床プログラムの概要 5
2.7.3.1.3　IgG4-RD 臨床プログラムの概要 6
2.7.3.1.3.1　デザインの重要点 6
2.7.3.1.3.2　有効性評価項目の妥当性 9
2.7.3.1.3.3　統計学的手法 11
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1　試験対象集団 14
2.7.3.2.1.1　被験者内訳（全体集団） 14
2.7.3.2.1.2　ベースラインにおける人口統計学的特性（全体集団） 15
2.7.3.2.2　有効性の結果 35
2.7.3.2.2.1　主要評価項目（全体集団） 35
2.7.3.2.2.2　主要な副次的評価項目（全体集団） 39
2.7.3.2.2.3　その他の副次評価項目 47
2.7.3.2.2.4　部分集団解析の結果 48
2.7.3.2.3　結論（全体集団） 53
2.7.3.2.3.1　結論（日本人集団） 53
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 53
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性（全体集団） 54
2.7.3.5.1　効果の持続，耐薬性（日本人集団） 55
2.7.3.6　付録 57
2.7.3.7　参考文献 58

表目次

表 2.7.3－1　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）.....16
表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）.....19
表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）.....24
表 2.7.3－4　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 日数の主要解析（RCP，FAS）.....36
表 2.7.3－5　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)（日本人集団）.....38
表 2.7.3－6　主要な副次的有効性評価項目の要約（RCP，FAS）.....40
表 2.7.3－7　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）.....42
表 2.7.3－8　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）.....43
表 2.7.3－9　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）.....44

図目次

図 2.7.3－1　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 Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）.....36
図 2.7.3－2　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 Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）（日本人集団）.....38
図 2.7.3－3　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主要解析（RCP，FAS）.....50

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
AUC	Area under the curve	血清中濃度-時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CSR	Clinical study report	臨床試験報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FDA	Food and Drug Administration	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
IgG4-RD	Immunoglobulin G4-related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
IV	Intravenous	静脈内（投与）
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-label period	非盲検期間
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
RCP	Randomized-controlled period	無作為化比較期間
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　序論

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 は，生命に影響を及ぼしうる重篤な疾患であり，フレアと呼ばれる疾患の再発や永続的な臓器障害を及ぼすリスクが高い．患者の 60%～90%で，多臓器疾患となる（Wallace et al, 2019; Umehara et al, 2017）．IgG4-RD が見過ごされていると，永続的な臓器不全につながり，生活の質は低下し，死に至ることもある（Peng et al, 2024; Wallace et al, 2023）．

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 IgG4 陽性の形質芽細胞や形質細胞が IgG4-RD 病理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）．病原性 B 細胞は，患部組織に浸潤し，炎症性線維化反応の直接的原因となると同時に，他の自然免疫細胞や獲得免疫細胞を動員又は活性化することにより，炎症反応を継続させ，組織障害に至る．また，IgG4-RD は，血清 IgG4，IgE，IgG1 濃度の上昇や C3/C4 低補体血症など血清学的マーカーの変化を伴うのが一般的である（Tanaka and Stone, 2023; Lanzillotta et al, 2020）．

Inebilizumab（UPLIZNA®）は，田辺三菱製薬株式会社が Amgen Inc.から導入した表面抗原分類（CD）19 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，CD19 陽性 B 細胞に対する抗体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞貪食活性が亢進する．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）．このように，Inebilizumab の作用機序は，IgG4-RD の病態生理の主要因を直接的に標的とする（Cree et al, 2019; Lanzillotta et al, 2016）．

Module 2.5.1.1 及び 2.5.1.2 には，当該疾患，病因論及び Inebilizumab の作用機序に関する詳細を記載している．

2.7.3.1.2　Inebilizumab 臨床プログラムの概要

成人 IgG4-RD 患者の治療を適応とする本申請は，主として第 III 相 VIB0551.P3.S2 試験（MITIGATE，試験 20230068）を根拠としている．MITIGATE 試験は，ピボタル試験として設計された．最終的な試験デザインは，欧州医薬品庁（EMA）の科学的助言作業部会が示した意見のほか，アメリカ食品医薬品局（FDA）が示した意見を踏まえたものであり，これらの相談は Amgen Inc.が実施した．なお，日本では田辺三菱製薬株式会社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに [redacted] 相談 [redacted] 実施

した．本申請の提出前には，有効性及び安全性データパッケージの妥当性のほか，承認申請書の内容及び形式について，助言や意見を求めるため，Amgen Inc.は FDA とは 20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] [redacted]相談，EMA とは 20[redacted] 年 [redacted] 月に相談を行った．

本申請では，MITIGATE 試験の 52 週間無作為化比較期間（RCP，データカットオフ日は 2024 年 4 月 9 日）に組入れられた全被験者における有効性データが含まれている．そのほか，安全性データや現在継続中の非盲検期間（OLP）により得られた限られた有効性データについても，データカットオフ日（2024 年 2 月 9 日）時点のものを提示する．今回の適応症に対する有効性の実質的なエビデンスを裏付ける検証データには，Inebilizumab が B 細胞を除去する作用があることを示す薬力学（PD）所見や MITIGATE 試験のプラセボ群が 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．

UPLIZNA®は，米国（US），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 抗体陽性の成人視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）患者の治療を適応として承認されている．

2.7.3.1.3　IgG4-RD 臨床プログラムの概要

2.7.3.1.3.1　デザインの重要点

2.7.3.1.3.1.1　治験デザインの概略

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検証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 相ピボタル試験である．本試験の主要目的は，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．また，薬物動態（PK）及び薬力学に関する探索的評価により，本適応に対する Inebilizumab の有効性を示すエビデンスの確認となる追加データが得られている．

MITIGATE 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 中に治療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からなる．被験者を，IgG4-RD の発現が初発か又は 2 回目以降かにより層別化し（新規診断例又は再発例），Inebilizumab 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為に割付け，52 週間の 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験者に対して，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．

割付前の被験者のグルココルチコイド（GC）用量をプレドニゾン（又は同等の薬剤）換算で 20 mg/日に標準化し，割付後には既定の漸減投与スケジュールに従って Week 8 終了時点で

GC 投与を終了するようにした.

2.7.3.1.3.1.2　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患者を MITIGATE 試験の適格患者とした．無作為化に先立ち，適格性判定委員会が被験者のデータを 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準と照らし合わせて適格性を確認した．適格性基準の全体は，MITIGATE 試験実施計画書第 5 項（MITIGATE 試験総括報告書［CSR］第 16.1.1 項）に記載している.

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再発するリスクが上昇する．GC 治療が奏功した患者の 40%～76%で，同一臓器又は別の臓器に再発が認められ，複数の導入療法や長期間の治療薬漸減が必要となる（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．（Omar et al, 2020; Zhang and Stone, 2019; Abraham and Khosroshahi, 2017; Khosroshahi et al, 2015）.

治験参加に当たって，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規定に従って 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; Löhr et al, 2020; Khosroshahi et al, 2015）.

潜在的な免疫抑制に関連したリスクのある患者，及び潜在的ベネフィット・リスクの評価を変容させるおそれのある進行腎疾患又は他の重大な疾患を有する患者は除外した. 他の免疫抑制剤が安全性や有効性の結果に交絡作用を及ぼすことを防ぐため, 無作為化前に使用していた免疫抑制剤を治験実施計画書で規定したウォッシュアウト期間に中止し, 試験期間中は投与禁止とした.

NMOSD 患者における Inebilizumab のクリアランスは，腎機能又は肝機能の正常例と軽度／中等度低下例の間で近似していることが母集団 PK 解析に基づき示されている.

したがって，IgG4-RD でみられることのある推算糸球体濾過率（eGFR）低下例

（30 mL/min/1.73 m^2 まで）は組入れ可とした．肝胆道系疾患を有する患者は治験対象として重要な集団であることから，肝胆道系のフレアを来して肝トランスアミナーゼが一定量上昇している患者（アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準上限値[ULN]）の 10 倍以内でビリルビンが ULN の 5 倍以内）も組入れ可とした．

2.7.3.1.3.1.3　投与方法

IgG4-RD は B 細胞誘導性疾患である（Della-Torre et al, 2020; Perugino and Stone, 2020）．CD19 陽性 B 細胞の除去が疾患病理の改善に関連することが，NMOSD（Greenberg et al, 2012; Chihara et al, 2011; Kim et al, 2011）においても，また，IgG4-RD（Della-Torre et al 2020; Pillai et al, 2020; Lanzillotta et al, 2016; Carruthers et al, 2015）においても報告されている．IgG4-RD 患者に対して選択した用量は，CD-IA-MEDI-551-1155 試験（N-MOmentum）において CD19 陽性 B 細胞が迅速かつ持続的に除去されたことを踏まえて，N-MOmentum 試験と同じとした．NMOSD 被験者と IgG4-RD 被験者とで Inebilizumab の PK には差がないと想定されることから，今回設定した投与レジメンは，IgG4-RD 被験者において忍容性が良好で，同程度の強力かつ持続的な B 細胞除去が起こると考えられた．

MITIGATE 試験の投与レジメンは，Day 1，Day 15，Week 26 及びその後 6 ヶ月毎に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与するものである．N-MOmentum 試験では，NMOSD 被験者に対して同じ投与量とレジメンを使用した（300 mg を Day 1，Day 15 及びその後 6 ヶ月毎に投与）．この投与レジメンにより，強力かつ持続的な B 細胞除去が起こり，2 年以上の OLP において忍容性は良好であり，かつ，NMOSD 被験者に臨床的な治療上のベネフィットが有意に認められた．さらに，300 mg の投与量は，多発性硬化症を対象とした第 I 相試験（CD IA MEDI 551-1102）や強皮症を対象とした第 I 相試験（MI-CP200）で収集したデータからも支持されており，これらの試験では 3 mg/kg（体重が 70 kg の患者では名目上の用量が 210 mg に相当）以下の用量では B 細胞除去は不十分又は持続期間が短かったことが示されている．

NMOSD において，300 mg という用量は安定した有効性を実現し，PK 変動の影響を最小限にとどめる．Day 15 に設定した 2 回目の Inebilizumab 投与は，リンパ系などの組織から循環血中に新たに動員された B 細胞を除去することを意図している．その後の 6 ヶ月間隔で設定した投与は，N-MOmentum 試験での知見を踏まえて PD 作用を維持することを意図している．N-MOmentum 試験では，CD20 陽性 B 細胞数が初回投与後 8 日で有意な低下を示し，4 週時点では被験者の 100%，28 週時点では 94%で基準値下限未満に維持された．Inebilizumab の安全性及び有効性を明確に評価し，被験者，治験実施医療機関，治験担当医師，治験依頼者に対する盲検性を RCP を通じて維持し，バイアスを抑えることが必要であることから，IV 投与のプラセボ群を設定することは妥当である．両治療群において，各治験薬の投与前に前投薬（ステロイド，抗ヒスタミン剤及び解熱薬）を行うことにより，盲検性を維持すると共に，投薬に伴うリスクを標準化した．

2.7.3.1.3.1.4　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．

2.7.3.1.3.2　有効性評価項目の妥当性

2.7.3.1.3.2.1　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，Adjudication Committee（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 の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，線維化及び臓器障害の蓄積，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と考えられることによる．

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系全般を対象とし，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，病理所見，及び臓器別所見といった 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．

フレアが最初に治療されるまでの日数を有効性評価項目に設定するためには，各フレアが発現した日付を確定しなければならない．IgG4-RD フレアは，気付かないうちに発症していることが多く，時間の経過と共に自覚及び他覚症状が徐々に進行し，その後さまざまな臓器で別々の時期に症状が発現する．このような特徴は，フレア発現日を特定する上で問題となる．発現日の特定を治験担当医師の判定に委ねると，主観的判断のため変動幅が生じることとなり，国

際共同治験においては, 標準的治療法が地域により異なっており, また, 治験担当医師の IgG4-RD に対する精通度合いが異なることから，大きな懸念が生じることとなる．そこで，臨床専門家や規制当局と協議した上で，主要評価項目に関しフレア発現日とは，治験担当医師がそのフレアに対して必要と判断した治療（新規又は増量した GC 治療，他の免疫療法，又は介入処置）を開始した日と定義した．他の方法で定めたフレア発現日について評価を行う追加解析を事前に規定し，主要評価項目の頑健性を確認することとした．

IgG4-RD にはさまざまな症状があり，世界各地にいる治験担当医師の精通度合いが異なるため，主要評価項目のフレアの診断を画一化すると共にバイアスを抑制するため，AC を設置して，試験で発生したフレアの可能性があるすべてのイベントについて確認することとした．当該 AC は，この領域の専門家により構成されており，治験担当医師が入手したデータを精査して，イベントが本試験で定めたフレア基準に適合するかを判定した．当該 AC による判定は独立して行われ, 割付群や治験担当医師が対象イベントを治療すべきと判定したか否かは知らされていない．AC の判定は，多数決により決定した．

2.7.3.1.3.2.2　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 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．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．
- 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．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．

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 中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

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た．

フレアのない完全寛解に関連する，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，すなわち追跡期間の完了時点で疾患に活動性があるかないか，に対する Inebilizumab の有効性を示すためである．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 によって疾病が鎮静化する可能性が高まるか否かが反映される．

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，IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対して初回治療が行われるまでの日数に関する解析を行った．AC 判定フレアに限定せず，すべてのフレアを対象とした．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について解析を行った．

一般的に，活動性 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 用量が低減するとの前提に基づいている．

2.7.3.1.3.3　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．割付けられた投与群に従って被験者を解析した．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．

カテゴリデータは各カテゴリの被験者の数及び割合で要約した．連続変数は，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，及び範囲を含む記述統計により要約した．

- 主要な有効性解析

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．治療を要し AC が判定したフレアを発現せず RCP を早期中止する被験者は，中止日において打ち切りとした．RCP を完了した被験者のうち，RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアが発現しなかった被験者は，RCP 終了時点で打ち切りとした．

主要評価項目に関する追加解析を実施し，結果の頑健性を検証した．これらの解析方法については，統計解析計画書（SAP）第 3.5.1 項（MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.9 項）に記載している．

データベース固定後，主要評価項目の事後解析を行い，プラセボと比較して Inebilizumab のベネフィットが有意に優れた最初の時点を特定した．

- 主要な副次的有効性解析

- 治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率

  RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアの件数を，本剤群とプラセボ群との間で負の二項モデルを使用して比較した．本モデルには，治療群（本剤又はプラセボ群）及び層別化因子の共変量を含めた．被験者の対応するフォローアップ期間の対数を，当該モデルにおけるオフセット変数として使用し，事象が発現した曝露期間が異なる被験者について補正した．

  OLP 中に治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率について追加解析を行い，Inebilizumab/Inebilizumab 群に対する有効性の持続性について検討すると共に，プラセボ/Inebilizumab 群に対して Inebilizumab の投与を開始したことによる有効性の一貫性について検討した．

- 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

  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について，ロジスティック回帰モデルにより解析した．本モデルの応答変数として，被験者が，治療が行われておらずフレアがない完全寛解，又は，コルチコステロイドを使用しておらずフレアがない完全寛解を Week 52 に達成したか否かを検討した．本モデルには，説明変数として治療群（Inebilizumab 又はプラセボ）及び層別化因子を含めた．解析の結果は，プラセボと比較した Inebilizumab について，オッズ比と，関連する 95% CI 及び両側の p 値をあわせて提示した．

  両解析とも，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．

  Inebilizumab の有効性の発現時期について検討するため，完全寛解に係る評価項目の事

後解析を RCP Week 26 時点で実施した．

プラセボ/Inebilizumab 群の OLP における完全寛解達成状況について追加解析を行い，Inebilizumab の投与開始後おける有効性の一貫性について検討した．完全寛解の維持性について調べるため，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，又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を達成した被験者であって，かつ，OLP Week 52 時点で完全寛解を維持した被験者の割合を事後解析した．

- 多重性調整

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（MITIGATE 試験 CSR の図 8-2）．詳細は，SAP 第 5 項（MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.9 項）に記載している．

- 副次的評価項目
  - AC が判定したフレアを問わない，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

    本剤群のハザードは，治療群（本剤群又はプラセボ群）及び層別化因子を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを使用して，プラセボ群のハザードと比較した．プラセボに対する Inebilizumab のハザード比及びその 95%CI を推定した．

    RCP を早期に中止した被験者であって，IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対する治療が行われなかった被験者は，中止日をもって打ち切りとした．RCP を完了した被験者のうち，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なかった被験者は，RCP 完了時点で打ち切りとした．
  - 治療の有無を問わない，AC 判定 IgG4-RD フレアの年間フレア発現率

    治療の有無を問わない，AC 判定フレアの数を本剤群とプラセボ群との間で負の二項モデルを使用して比較した．本モデルには，治療群（本剤群又はプラセボ群）及び層別化因子の共変量を含めた．被験者の対応するフォローアップ期間の対数を，当該モデルにおけるオフセット変数として使用し，事象が発現した曝露期間が異なる被験者について補正した．
  - グルココルチコイドの使用

    RCP の GC の一日用量及び総用量について，被験者毎に要約し，治療群（本剤群又はプラセボ群）及び層別化因子を説明変数とする共分散分析モデルにより解析した．GC 投与量は，MITIGATE 試験 CSR の表 8-2 に従い，異なる GC 製剤間で標準化した．OLP における被験者当たりの総 GC 用量を事後解析した．

- 部分集団解析

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 濃度，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，ベースラインを含め RCP の任意の時点における抗薬物抗体（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．

- 症例数

群間比較のためのログランク検定に基づき，90%以上の検出力，両側 α＝0.05，及び 1：1 の割付比で，RCP 中の Day 1 からフレア発現までの時間に関するリスクの 65%の相対的減少を検出するには，計 39 件のフレアが必要であった．プラセボ群において RCP 中に既治療 AC 判定 IgG4-RD フレアが発現する確率を 0.35 と仮定して（Yunyun et al, 2019; Wang et al, 2018; Yunyun et al, 2017），合計で約 160 名の被験者組入れを予定した（治療群当たり約 80 名）．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

MITIGATE 試験：IgG4-RD 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

付録 1 に本試験の要約を一覧で示した．

MITIGATE 試験において，IgG4-RD における本剤の Inebilizumab の有効性を検証した．また，全体集団と日本人集団（日本の医療機関で組入れられた被験者）との一貫性を検討した．

2.7.3.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1　被験者内訳（全体集団）

計 135 名の被験者（本剤群 68 名，プラセボ群 67 名）を無作為に割付けて試験に組入れ，主要解析を行う最大の解析対象集団（FAS）に含めた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.1.1）．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 を完了した．8 名（5.9%）は RCP を完了しなかった．本剤群では 4 名（5.9%）が RCP を完了しなかったが，そのうち 2 名は有害事象により中止した．他の 2 名は，同意撤回が 1 名，その他が 1 名であった．全体で 25 名（本剤群で 10 名[14.7%]，プラセボ群で 15 名[22.4%]）が RCP で治験薬投与を中止した．

全体で 102 名（本剤群で 53 名，プラセボ群で 49 名）が RCP を完了し OLP に移行した．11 名が OLP で治験薬投与を中止した．中止理由は，有害事象（8 名[7.8%]）のほか，効果不十分と患者が判断，不遵守，「その他」であった（各 1 名[1.0%]）．

2.7.3.2.1.1.1　被験者内訳（日本人集団）

計 27 名の被験者（本剤群 20 名，プラセボ群 7 名）を無作為に割付けて試験に組入れ，FAS に含めた（Module 5.3.5.4-3, Table 14.1.1.1_J）．全体で 26 名（本剤群で 19 名[95.0%，プラセボ群で 7 名[100%]）が 52 週間の RCP を完了した．本剤群で 1 名（5.0%）が RCP を完了しなかったが，その他の理由によるものであった．全体で 2 名（本剤群で 1 名[5.0%]，プラセボ群で 1 名[14.3%]）が RCP で治験薬投与を中止した．

全体で 25 名（本剤群で 19 名，プラセボ群で 6 名）が RCP を完了し，OLP に移行した．4 名

が OLP で治験薬投与を中止した．中止理由は，有害事象（4 名[16.0%]）であった．

2.7.3.2.1.2　ベースラインにおける人口統計学的特性（全体集団）

全体で，被験者の 34.8%が女性であった．IgG4-RD に関する既知の疫学的知見では男性に好発とされており，これと一致していた．被験者の大部分は，アジア人（46.7%）又は白人（39.3%）であった．年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：24～80 歳）で，被験者の 31.1%は 65 歳以上であった（表 2.7.3－1）．

人口統計学的特性は投与群間でおおむね良好に均衡していた．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．

IgG4-RD 新規診断例（本剤群 45.6%，プラセボ群 46.3%）及び再発例（本剤群 54.4%，プラセボ群 53.7%）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（それぞれ 0.80 年及び 0.90 年）．ほとんどの被験者（本剤群 49 名[72%]，プラセボ群 50 名[74.6%]）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．組織学的傷害を受けた頻度が高い臓器は，膵臓（51.9%），リンパ節（49.6%）及び顎下線（48.9%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.6.1）．疾患特性は，両群間でおおむね同程度であった．

治験依頼者は，IgG4-RD の疾患表現型やアウトカムに明確な地域差があることを報告している文献を認識していない．例えば，米国や中国における患者集団では，年齢，性別や臓器分布などの主要な疾患特性に顕著な類似性が認められる（Jha et al, 2024; Wang et al, 2019）．ある系統的レビューでは地域差のあることが報告されている（Brito-Zerón et al, 2016）が，この地域差は以下の複数のバイアスによる交絡を受けている可能性が高い．すなわち，多くのコホート研究は，単一診療科や単独機関の研究者の報告によるものであって，報告されている被験者集団は当該疾患の全体像を表すものではないと考えられる．地域別あるいは人種別に推奨事項が定められていない，国際的なコンセンサスを受けた治療ガイドライン（Khosroshahi et al, 2015）が存在していることは，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．疾患表現型やアウトカムに地域による差異があるか否かを十分に理解するためには，この疾患について，多分野連携による国際的な研究を行い，特徴を更に明確化することが必要となるが，現時点では，その限りではない．実際のところ，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．

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．ただし，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（MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.5.501 及び表 14.1.6.501）．

表 2.7.3－1　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）

	Placebo (N = 67)	Inebilizumab (N = 68)	Total (N = 135)
Age (year)			
Mean	58.2	58.2	58.2
SD	12.2	11.5	11.8
Median	58.0	59.5	59.0
(Min, Max)	(32, 80)	(24, 80)	(24, 80)
Age category			
< 65	46 (68.7%)	47 (69.1%)	93 (68.9%)
≥ 65	21 (31.3%)	21 (30.9%)	42 (31.1%)
Sex			
Female	18 (26.9%)	29 (42.6%)	47 (34.8%)
Male	49 (73.1%)	39 (57.4%)	88 (65.2%)
Race			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Asian	25 (37.3%)	38 (55.9%)	63 (46.7%)
Black or African American	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
White	32 (47.8%)	21 (30.9%)	53 (39.3%)
Other	2 (3.0%)	2 (2.9%)	4 (3.0%)
Multiple Categories Checked	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unknown	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Not Reported	6 (9.0%)	4 (5.9%)	10 (7.4%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	8 (11.9%)	8 (11.8%)	16 (11.9%)
Not Hispanic or Latino	53 (79.1%)	56 (82.4%)	109 (80.7%)
Not Reported	6 (9.0%)	4 (5.9%)	10 (7.4%)

表 2.7.3－1　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）（続き）

	Placebo (N = 67)	Inebilizumab (N = 68)	Total (N = 135)
Region			
US	14 (20.9%)	7 (10.3%)	21 (15.6%)
Non-US	53 (79.1%)	61 (89.7%)	114 (84.4%)
EU	26 (38.8%)	20 (29.4%)	46 (34.1%)
Non-EU	41 (61.2%)	48 (70.6%)	89 (65.9%)
Asia	18 (26.9%)	34 (50.0%)	52 (38.5%)
Non-Asia	49 (73.1%)	34 (50.0%)	83 (61.5%)
Japan	7 (10.4%)	20 (29.4%)	27 (20.0%)
Non-Japan	60 (89.6%)	48 (70.6%)	108 (80.0%)
IgG4-RD manifestation			
Newly diagnosed	31 (46.3%)	31 (45.6%)	62 (45.9%)
Recurrent	36 (53.7%)	37 (54.4%)	73 (54.1%)
Disease duration (years)			
Mean	2.54	2.64	2.59
SD	3.06	3.73	3.40
Median	0.90	0.80	0.90
(Min, Max)	(0.1, 12.5)	(0.1, 20.5)	(0.1, 20.5)

表 2.7.3－1　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）（続き）

	Placebo (N = 67)	Inebilizumab (N = 68)	Total (N = 135)
Number of organs ever affected by IgG4-RD			
2	7 (10.4%)	15 (22.1%)	22 (16.3%)
3	15 (22.4%)	12 (17.6%)	27 (20.0%)
4	19 (28.4%)	12 (17.6%)	31 (23.0%)
5	9 (13.4%)	10 (14.7%)	19 (14.1%)
6	8 (11.9%)	10 (14.7%)	18 (13.3%)
7	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (3.7%)
8	2 (3.0%)	4 (5.9%)	6 (4.4%)
9	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
10	2 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
11	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
13	1 (1.5%)	0 (0.0)	1 (0.7%)
Prior non-glucocorticoid therapy for IgG4-RD			
Yes	20 (29.9%)	17 (25.0%)	37 (27.4%)
No	47 (70.1%)	51 (75.0%)	98 (72.6%)

EU = European Union; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; US = United States
百分率の分母は，各変数や群に対する n（被験者数）である．
引用元：Table 14.1.5.1 and Table 14.1.6.1 of Study MITIGATE CSR

2.7.3.2.1.2.1　ベースラインにおける人口統計学的特性（日本人集団）

全体で，被験者の 37.0%が女性であった．IgG4-RD に関する既知の疫学的知見では男性に好発とされており，日本人集団においても，この知見と一致していた．年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：43～80 歳）で，被験者の 40.7%は 65 歳以上であった（表 2.7.3－2）．

人口統計学的特性は投与群間でおおむね良好に均衡していた．

IgG4-RD 新規診断例（本剤群 75.0%，プラセボ群 85.7%）及び再発例（本剤群 25.0%，プラセボ群 14.3%）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（それぞれ 0.25 年及び 0.20 年）．ほとんどの被験者（本剤群 15 名[75.0%]，プラセボ群 5 名[71.4%]）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．組織学的傷害を受けた頻度が高い臓器は，顎下腺（66.7%），涙腺（59.3%），膵臓（51.9%）であった．疾患特性は，両群間でおおむね同程度であった．（表 2.7.3－3）

表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Age (year)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	63.9	62.0	62.5	57.6	56.6	57.1
SD	12.7	10.5	10.9	12.0	11.7	11.8
Median	58.0	62.0	61.0	57.5	58.5	58.0
(Q1, Q3)	(53.0, 78.0)	(56.5, 70.5)	(54.0, 71.0)	(49.0, 67.5)	(51.5, 65.0)	(49.0, 65.0)
(Min, Max)	(49, 79)	(43, 80)	(43, 80)	(32, 80)	(24, 76)	(24, 80)
Age category						
n	7	20	27	60	48	108
< 65	4 (57.1%)	12 (60.0%)	16 (59.3%)	42 (70.0%)	35 (72.9%)	77 (71.3%)
>= 65	3 (42.9%)	8 (40.0%)	11 (40.7%)	18 (30.0%)	13 (27.1%)	31 (28.7%)
Sex						
n	7	20	27	60	48	108
Female	3 (42.9%)	7 (35.0%)	10 (37.0%)	15 (25.0%)	22 (45.8%)	37 (34.3%)
Male	4 (57.1%)	13 (65.0%)	17 (63.0%)	45 (75.0%)	26 (54.2%)	71 (65.7%)

表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Race[a]						
n	7	20	27	60	48	108
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	2 (4.2%)	2 (1.9%)
Asian	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	18 (30.0%)	18 (37.5%)	36 (33.3%)
Asian Indian	0	0	0	3 (5.0%)	1 (2.1%)	4 (3.7%)
Chinese	0	0	0	12 (20.0%)	14 (29.2%)	26 (24.1%)
Filipino	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (0.9%)
Japanese	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
Korean	0	0	0	0	0	0
Vietnamese	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (0.9%)
Other Asian	0	0	0	2 (3.3%)	1 (2.1%)	3 (2.8%)
Black or African American	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (0.9%)
White[b]	0	0	0	32 (53.3%)	21 (43.8%)	53 (49.1%)
Other	0	0	0	2 (3.3%)	2 (4.2%)	4 (3.7%)
Multiple Categories Checked	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
Not Reported[c]	0	0	0	6 (10.0%)	4 (8.3%)	10 (9.3%)

表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Ethnicity						
n	7	20	27	60	48	108
Hispanic or Latino	0	0	0	8 (13.3%)	8 (16.7%)	16 (14.8%)
Not Hispanic or Latino[d]	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	46 (76.7%)	36 (75.0%)	82 (75.9%)
Not Reported[e]	0	0	0	6 (10.0%)	4 (8.3%)	10 (9.3%)
Weight (kg)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	56.23	59.59	58.71	76.81	73.50	75.34
SD	12.65	11.41	11.59	15.72	18.80	17.15
Median	54.00	58.80	55.70	75.00	72.55	74.00
(Q1, Q3)	(52.50, 71.20)	(49.30, 66.15)	(49.50, 67.10)	(64.60, 87.70)	(62.00, 81.15)	(63.25, 84.85)
(Min, Max)	(35.1, 72.3)	(47.0, 87.2)	(35.1, 87.2)	(41.0, 113.9)	(40.0, 143.0)	(40.0, 143.0)
Height (cm)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	161.07	165.37	164.26	170.40	167.23	168.99
SD	8.19	8.02	8.13	11.20	10.33	10.89
Median	160.00	167.70	165.90	172.00	167.00	170.00
(Q1, Q3)	(154.60, 167.00)	(160.60, 171.70)	(158.80, 171.40)	(161.50, 177.00)	(160.00, 175.00)	(160.25, 176.00)
(Min, Max)	(148.6, 173.1)	(149.9, 175.6)	(148.6, 175.6)	(150.0, 196.0)	(149.0, 195.0)	(149.0, 196.0)

表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Body mass index (kg/m^2)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	21.43	21.66	21.60	26.47	26.20	26.35
SD	3.11	2.96	2.94	5.07	6.07	5.51
Median	21.10	20.90	20.90	25.60	25.10	25.40
(Q1, Q3)	(20.40, 23.80)	(19.90, 22.05)	(20.30, 22.20)	(22.35, 29.75)	(22.45, 28.65)	(22.35, 29.50)
(Min, Max)	(15.9, 25.9)	(17.9, 28.7)	(15.9, 28.7)	(18.2, 40.7)	(17.7, 51.0)	(17.7, 51.0)
BMI categories						
n	7	20	27	60	48	108
Underweight (< 18.5 kg/m^2)	1 (14.3%)	1 (5.0%)	2 (7.4%)	2 (3.3%)	4 (8.3%)	6 (5.6%)
Normal (18.5 - < 25 kg/m^2)	5 (71.4%)	16 (80.0%)	21 (77.8%)	24 (40.0%)	18 (37.5%)	42 (38.9%)
Overweight (25.0 - < 30 kg/m^2)	1 (14.3%)	3 (15.0%)	4 (14.8%)	22 (36.7%)	16 (33.3%)	38 (35.2%)
Obese (>= 30 kg/m^2)	0	0	0	12 (20.0%)	10 (20.8%)	22 (20.4%)

表 2.7.3－2　人口統計学的特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Region						
n	7	20	27	60	48	108
US	0	0	0	14 (23.3%)	7 (14.6%)	21 (19.4%)
Non-US	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	46 (76.7%)	41 (85.4%)	87 (80.6%)
EU	0	0	0	26 (43.3%)	20 (41.7%)	46 (42.6%)
Non-EU	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	34 (56.7%)	28 (58.3%)	62 (57.4%)
Asia	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	11 (18.3%)	14 (29.2%)	25 (23.1%)
Non-Asia	0	0	0	49 (81.7%)	34 (70.8%)	83 (76.9%)

引用元：Table 14.1.5.3 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.3−3　ベースライン特性（日本人集団）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
IgG4 manifestation						
n	7	20	27	60	48	108
Newly diagnosed	6 (85.7%)	15 (75.0%)	21 (77.8%)	25 (41.7%)	16 (33.3%)	41 (38.0%)
Recurrent	1 (14.3%)	5 (25.0%)	6 (22.2%)	35 (58.3%)	32 (66.7%)	67 (62.0%)
Disease duration (years)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	1.01	2.06	1.79	2.72	2.88	2.79
SD	2.03	3.33	3.04	3.12	3.89	3.47
Median	0.20	0.25	0.20	1.55	1.10	1.30
(Q1, Q3)	(0.20, 0.50)	(0.15, 2.45)	(0.20, 1.10)	(0.10, 4.60)	(0.20, 3.95)	(0.20, 4.60)
(Min, Max)	(0.1, 5.6)	(0.1, 10.1)	(0.1, 10.1)	(0.1, 12.5)	(0.1, 20.5)	(0.1, 20.5)
Number of organs ever affected by IgG4-RD						
n	7	20	27	60	48	108
2	0	7 (35.0%)	7 (25.9%)	7 (11.7%)	8 (16.7%)	15 (13.9%)
3	3 (42.9%)	2 (10.0%)	5 (18.5%)	12 (20.0%)	10 (20.8%)	22 (20.4%)
4	2 (28.6%)	2 (10.0%)	4 (14.8%)	17 (28.3%)	10 (20.8%)	27 (25.0%)
5	0	4 (20.0%)	4 (14.8%)	9 (15.0%)	6 (12.5%)	15 (13.9%)
6	2 (28.6%)	3 (15.0%)	5 (18.5%)	6 (10.0%)	7 (14.6%)	13 (12.0%)
7	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	1 (1.7%)	3 (6.3%)	4 (3.7%)
8	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	2 (3.3%)	3 (6.3%)	5 (4.6%)
9	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
10	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (1.9%)
11	0	0	0	2 (3.3%)	1 (2.1%)	3 (2.8%)
13	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
List of organs previously affected						
n	7	20	27	60	48	108
Abdominal aorta	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	5 (8.3%)	5 (10.4%)	10 (9.3%)
Bile ducts	2 (28.6%)	2 (10.0%)	4 (14.8%)	23 (38.3%)	16 (33.3%)	39 (36.1%)
Extra-ocular muscle	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	7 (11.7%)	3 (6.3%)	10 (9.3%)
Kidney	3 (42.9%)	6 (30.0%)	9 (33.3%)	20 (33.3%)	17 (35.4%)	37 (34.3%)
Lacrimal Glands	4 (57.1%)	12 (60.0%)	16 (59.3%)	18 (30.0%)	18 (37.5%)	36 (33.3%)
Liver	0	0	0	7 (11.7%)	3 (6.3%)	10 (9.3%)
Lungs	1 (14.3%)	4 (20.0%)	5 (18.5%)	18 (30.0%)	12 (25.0%)	30 (27.8%)
Lymph Node(s)	4 (57.1%)	7 (35.0%)	11 (40.7%)	32 (53.3%)	24 (50.0%)	56 (51.9%)
Mastoid sinus or middle ear	0	0	0	4 (6.7%)	1 (2.1%)	5 (4.6%)
Mediastinum (fibrosing mediastinitis)	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
Mesentery (sclerosing mesenteritis)	0	0	0	2 (3.3%)	2 (4.2%)	4 (3.7%)
Nasal cavity	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	11 (18.3%)	5 (10.4%)	16 (14.8%)
Orbit (not including lacrimal gland)	1 (14.3%)	1 (5.0%)	2 (7.4%)	9 (15.0%)	4 (8.3%)	13 (12.0%)
Pachymeninges	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (0.9%)
Pancreas	4 (57.1%)	10 (50.0%)	14 (51.9%)	31 (51.7%)	25 (52.1%)	56 (51.9%)
Parotid glands	1 (14.3%)	4 (20.0%)	5 (18.5%)	12 (20.0%)	16 (33.3%)	28 (25.9%)
Pericardium	0	0	0	1 (1.7%)	1 (2.1%)	2 (1.9%)
Pituitary Gland	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	0	1 (2.1%)	1 (0.9%)
Pleura	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	6 (10.0%)	0	6 (5.6%)
Retroperitoneum	1 (14.3%)	3 (15.0%)	4 (14.8%)	7 (11.7%)	7 (14.6%)	14 (13.0%)
Sinus	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	16 (26.7%)	13 (27.1%)	29 (26.9%)
Skin	0	0	0	4 (6.7%)	2 (4.2%)	6 (5.6%)
Sublingual glands	2 (28.6%)	2 (10.0%)	4 (14.8%)	4 (6.7%)	4 (8.3%)	8 (7.4%)
Submandibular glands	5 (71.4%)	13 (65.0%)	18 (66.7%)	24 (40.0%)	24 (50.0%)	48 (44.4%)
Thoracic Aorta	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)
Thyroid	0	0	0	3 (5.0%)	2 (4.2%)	5 (4.6%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Other Organs	1 (14.3%)	5 (25.0%)	6 (22.2%)	20 (33.3%)	8 (16.7%)	28 (25.9%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Subjects with previous biopsy						
n	7	20	27	60	48	108
Yes	7 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	50 (83.3%)	39 (81.3%)	89 (82.4%)
No	0	0	0	10 (16.7%)	9 (18.8%)	19 (17.6%)
Number of organs having biopsy performed						
n	7	20	27	50	39	89
1	5 (71.4%)	10 (50.0%)	15 (55.6%)	26 (52.0%)	23 (59.0%)	49 (55.1%)
2	2 (28.6%)	7 (35.0%)	9 (33.3%)	15 (30.0%)	13 (33.3%)	28 (31.5%)
3	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	9 (18.0%)	3 (7.7%)	12 (13.5%)
5	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	0	0	0

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
List of organs previously having biopsy performed						
n	7	20	27	50	39	89
Abdominal aorta	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.1%)
Biliary tree	1 (14.3%)	2 (10.0%)	3 (11.1%)	2 (4.0%)	2 (5.1%)	4 (4.5%)
Extra-ocular muscle	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.6%)	2 (2.2%)
Kidney	1 (14.3%)	3 (15.0%)	4 (14.8%)	6 (12.0%)	1 (2.6%)	7 (7.9%)
Lacrimal Glands	1 (14.3%)	6 (30.0%)	7 (25.9%)	7 (14.0%)	6 (15.4%)	13 (14.6%)
Liver	0	0	0	2 (4.0%)	0	2 (2.2%)
Lungs	0	3 (15.0%)	3 (11.1%)	4 (8.0%)	2 (5.1%)	6 (6.7%)
Lymph Node(s)	2 (28.6%)	2 (10.0%)	4 (14.8%)	13 (26.0%)	9 (23.1%)	22 (24.7%)
Mesentery (sclerosing mesenteritis)	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.1%)
Nasal cavity	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	2 (4.0%)	1 (2.6%)	3 (3.4%)
Orbit (not including lacrimal gland)	0	0	0	4 (8.0%)	1 (2.6%)	5 (5.6%)
Pachymeninges	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.1%)
Pancreas	3 (42.9%)	7 (35.0%)	10 (37.0%)	14 (28.0%)	11 (28.2%)	25 (28.1%)
Parotid glands	0	0	0	2 (4.0%)	1 (2.6%)	3 (3.4%)
Pericardium	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.1%)
Pleura	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	3 (6.0%)	0	3 (3.4%)
Retroperitoneum	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	3 (6.0%)	4 (10.3%)	7 (7.9%)
Sinus	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	2 (4.0%)	4 (10.3%)	6 (6.7%)
Skin	0	0	0	3 (6.0%)	2 (5.1%)	5 (5.6%)
Sublingual glands	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	0	0	0
Submandibular glands	1 (14.3%)	4 (20.0%)	5 (18.5%)	6 (12.0%)	7 (17.9%)	13 (14.6%)
Thyroid	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.1%)
Other Organs	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	6 (12.0%)	4 (10.3%)	10 (11.2%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Highest known IgG4 serum level (g/L)						
n	7	20	27	53	39	92
Mean	11.064	9.123	9.626	6.904	5.733	6.407
SD	6.869	7.847	7.526	7.634	7.502	7.559
Median	10.400	6.975	8.370	3.620	3.230	3.280
(Q1, Q3)	(8.370, 12.500)	(3.985, 11.250)	(4.720, 11.600)	(1.860, 8.960)	(1.480, 6.460)	(1.815, 7.840)
(Min, Max)	(1.71, 24.50)	(1.33, 30.40)	(1.33, 30.40)	(0.30, 36.10)	(0.10, 30.70)	(0.10, 36.10)
< Median	1 (14.3%)	5 (25.0%)	6 (22.2%)	28 (52.8%)	25 (64.1%)	53 (57.6%)
>= Median	6 (85.7%)	15 (75.0%)	21 (77.8%)	25 (47.2%)	14 (35.9%)	39 (42.4%)
Enhanced liver fibrosis score						
n	7	20	27	48	34	82
Mean	9.431	9.033	9.136	8.799	9.021	8.891
SD	1.219	0.805	0.921	0.826	0.848	0.837
Median	8.980	9.295	9.280	8.790	9.015	8.865
(Q1, Q3)	(8.260, 10.740)	(8.325, 9.565)	(8.260, 9.860)	(8.215, 9.240)	(8.460, 9.460)	(8.330, 9.450)
(Min, Max)	(8.14, 10.99)	(7.75, 10.24)	(7.75, 10.99)	(7.21, 10.77)	(7.14, 11.18)	(7.14, 11.18)
< Median	3 (42.9%)	8 (40.0%)	11 (40.7%)	27 (56.3%)	16 (47.1%)	43 (52.4%)
>= Median	4 (57.1%)	12 (60.0%)	16 (59.3%)	21 (43.8%)	18 (52.9%)	39 (47.6%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
IgG4-RD RI						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	2.9	4.3	3.9	6.3	5.9	6.1
SD	2.3	3.8	3.5	4.0	4.1	4.0
Median	3.0	3.0	3.0	6.0	5.0	5.0
(Q1, Q3)	(0.0, 5.0)	(1.5, 7.0)	(1.0, 6.0)	(4.0, 8.0)	(3.5, 8.0)	(4.0, 8.0)
(Min, Max)	(0, 6)	(0, 12)	(0, 12)	(0, 16)	(0, 19)	(0, 19)
Prior non-glucocorticoid therapy for IgG4-RD						
n	7	20	27	60	48	108
Yes	0	2 (10.0%)	2 (7.4%)	20 (33.3%)	15 (31.3%)	35 (32.4%)
No	7 (100%)	18 (90.0%)	25 (92.6%)	40 (66.7%)	33 (68.8%)	73 (67.6%)
Electrocardiogram (ECG)						
Heart rate from ECG (bpm)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	65.3	71.3	69.7	72.4	69.8	71.2
SD	10.6	14.7	13.8	13.0	10.8	12.1
Median	65.0	70.5	68.0	71.0	67.0	70.0
(Q1, Q3)	(56.0, 69.0)	(59.5, 80.5)	(56.0, 79.0)	(61.5, 82.5)	(61.5, 76.5)	(61.5, 79.5)
(Min, Max)	(52, 85)	(48, 98)	(48, 98)	(43, 96)	(50, 99)	(43, 99)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
PR interval (msec)						
n	7	19	26	60	47	107
Mean	159.4	160.0	159.8	148.2	149.8	148.9
SD	24.8	28.3	27.0	25.1	22.5	23.9
Median	164.0	154.0	155.5	148.0	150.0	148.0
(Q1, Q3)	(142.0, 169.0)	(142.0, 179.0)	(142.0, 169.0)	(127.0, 160.0)	(136.0, 164.0)	(130.0, 162.0)
(Min, Max)	(116, 196)	(123, 246)	(116, 246)	(110, 247)	(104, 200)	(104, 247)
QRS interval (msec)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	94.0	97.3	96.4	91.3	91.1	91.2
SD	5.3	17.5	15.2	17.0	15.2	16.1
Median	94.0	92.5	93.0	90.0	89.5	90.0
(Q1, Q3)	(89.0, 98.0)	(88.0, 103.0)	(88.0, 102.0)	(80.0, 95.5)	(84.0, 95.5)	(81.5, 95.5)
(Min, Max)	(88, 102)	(80, 162)	(80, 162)	(60, 156)	(70, 152)	(60, 156)
QT interval (msec)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	382.7	379.0	379.9	376.4	384.9	380.1
SD	21.3	27.8	25.9	31.8	25.1	29.2
Median	388.0	377.5	381.0	371.0	386.0	380.0
(Q1, Q3)	(363.0, 398.0)	(364.5, 393.0)	(363.0, 394.0)	(356.0, 395.0)	(368.0, 403.5)	(360.0, 399.0)
(Min, Max)	(348, 411)	(334, 454)	(334, 454)	(310, 474)	(314, 437)	(310, 474)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
QTcF interval (msec)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	392.3	397.8	396.4	442.8	434.6	439.1
SD	11.2	16.9	15.6	139.4	118.4	130.0
Median	393.0	396.5	395.0	399.5	404.5	402.0
(Q1, Q3)	(389.0, 400.0)	(384.5, 405.5)	(387.0, 404.0)	(384.5, 413.0)	(394.0, 425.5)	(389.0, 420.0)
(Min, Max)	(370, 404)	(373, 434)	(370, 434)	(355, 891)	(341, 890)	(341, 891)
QTcF interval > 450 (msec)	0	0	0	8 (13.3%)	3 (6.3%)	11 (10.2%)
QTcF interval > 480 (msec)	0	0	0	6 (10.0%)	3 (6.3%)	9 (8.3%)
QTcF interval > 500 (msec)	0	0	0	6 (10.0%)	3 (6.3%)	9 (8.3%)
QTcB interval (msec)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	397.1	408.3	405.4	495.0	472.1	484.8
SD	16.4	25.5	23.7	261.1	220.1	242.9
Median	405.0	413.5	408.0	407.5	415.0	411.5
(Q1, Q3)	(384.0, 412.0)	(393.0, 424.5)	(384.0, 420.0)	(393.5, 429.5)	(397.5, 439.5)	(395.0, 436.5)
(Min, Max)	(373, 414)	(365, 455)	(365, 455)	(370, 1399)	(356, 1319)	(356, 1399)
QTcB interval > 450 (msec)	0	1 (5.0%)	1 (3.7%)	9 (15.0%)	9 (18.8%)	18 (16.7%)
QTcB interval > 480 (msec)	0	0	0	6 (10.0%)	4 (8.3%)	10 (9.3%)
QTcB interval > 500 (msec)	0	0	0	6 (10.0%)	3 (6.3%)	9 (8.3%)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
RR interval (msec)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	936.1	880.4	894.9	773.0	814.1	791.3
SD	142.6	196.5	183.1	266.3	232.3	251.4
Median	927.0	846.5	871.0	805.5	836.5	820.0
(Q1, Q3)	(871.0, 1072.0)	(748.5, 1016.5)	(750.0, 1072.0)	(685.0, 945.5)	(744.5, 956.0)	(708.5, 956.0)
(Min, Max)	(706, 1145)	(612, 1246)	(612, 1246)	(67, 1160)	(83, 1200)	(67, 1200)
ECG interpretation						
n	7	20	27	60	48	108
Normal	7 (100%)	14 (70.0%)	21 (77.8%)	48 (80.0%)	33 (68.8%)	81 (75.0%)
Abnormal, not clinically significant	0	6 (30.0%)	6 (22.2%)	10 (16.7%)	11 (22.9%)	21 (19.4%)
Abnormal, potentially clinically significant	0	0	0	2 (3.3%)	4 (8.3%)	6 (5.6%)
Vital sign						
Systolic blood pressure (mmHg)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	112.1	125.2	121.8	129.8	125.6	128.0
SD	11.7	16.2	16.1	13.1	19.7	16.4
Median	110.0	126.5	121.0	130.5	123.5	128.0
(Q1, Q3)	(101.0, 125.0)	(112.0, 137.0)	(110.0, 133.0)	(120.0, 138.0)	(110.5, 135.5)	(118.0, 136.5)
(Min, Max)	(100, 127)	(94, 152)	(94, 152)	(102, 166)	(74, 180)	(74, 180)

表 2.7.3－3　ベースライン特性（日本人集団）（続き）

	Japan			Non-Japan		
	Placebo N=7	Inebilizumab N=20	Total N=27	Placebo N=60	Inebilizumab N=48	Total N=108
Diastolic blood pressure (mmHg)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	61.9	74.0	70.9	77.2	75.4	76.4
SD	11.4	10.0	11.5	9.6	10.5	10.0
Median	64.0	76.0	71.0	75.5	75.0	75.0
(Q1, Q3)	(50.0, 72.0)	(67.5, 80.5)	(64.0, 80.0)	(70.0, 83.0)	(70.0, 83.5)	(70.0, 83.0)
(Min, Max)	(45, 77)	(53, 93)	(45, 93)	(54, 98)	(45, 94)	(45, 98)
Temperature (°C)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	36.36	36.42	36.40	36.38	36.41	36.39
SD	0.22	0.38	0.35	0.48	0.33	0.42
Median	36.50	36.45	36.50	36.50	36.50	36.50
(Q1, Q3)	(36.20, 36.50)	(36.15, 36.75)	(36.20, 36.70)	(36.10, 36.70)	(36.20, 36.60)	(36.15, 36.60)
(Min, Max)	(36.0, 36.6)	(35.6, 36.9)	(35.6, 36.9)	(34.8, 37.1)	(35.6, 37.0)	(34.8, 37.1)
Respiratory rate (breaths/min)						
n	7	20	27	60	48	108
Mean	17.1	17.8	17.6	16.7	16.6	16.7
SD	1.5	3.4	3.0	2.5	2.5	2.5
Median	17.0	16.5	17.0	16.5	17.0	17.0
(Q1, Q3)	(16.0, 18.0)	(16.0, 19.0)	(16.0, 18.0)	(15.0, 18.5)	(15.0, 18.0)	(15.0, 18.0)
(Min, Max)	(16, 20)	(12, 28)	(12, 28)	(11, 23)	(12, 20)	(11, 23)

引用元：Table 14.1.6.2 of Study MITIGATE CSR

2.7.3.2.2　有効性の結果

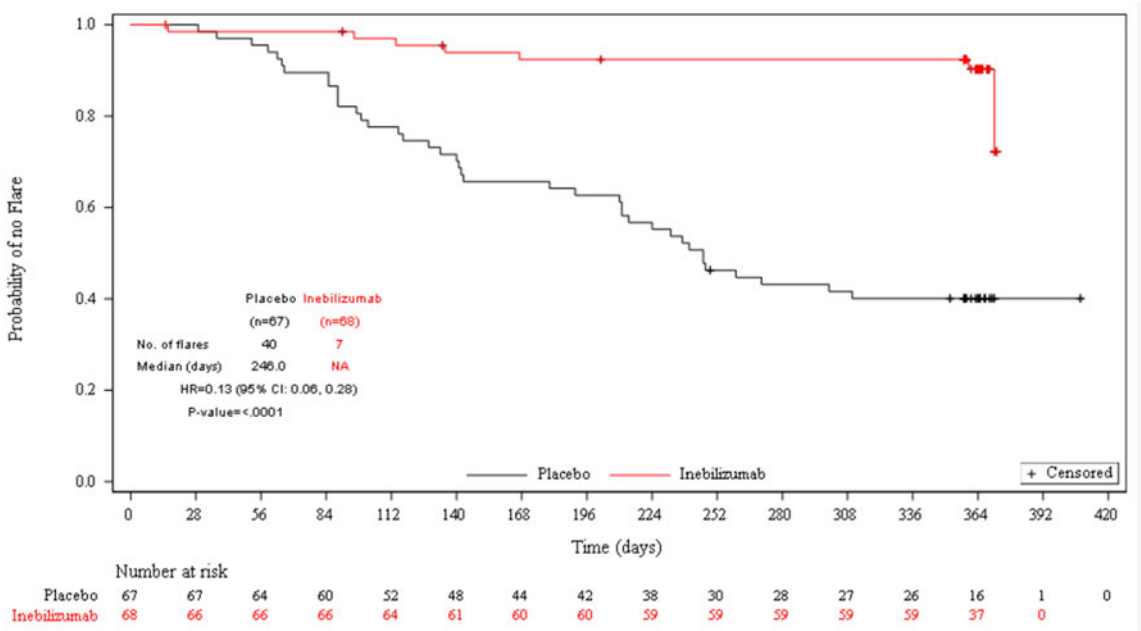
2.7.3.2.2.1　主要評価項目（全体集団）

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 中に有意に低下すると共に（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 246.0 日，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 2.7.3－4 ; 図 2.7.3－1）．本剤群 7 名（10.3%）及びプラセボ群 40 名（59.7%）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．MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1.505 には，本試験中に発現した全フレアに関する詳細な情報を示す．その中には，治験担当医師による治療が行われなかったフレアや AC で認定されなかったフレアのほか，治療が行われておらず，かつ AC で認定されなかったフレアも含まれている．

表 2.7.3－4　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 of Study MITIGATE CSR

図 2.7.3－1　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 Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）

2.7.3.2.2.1.1　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 4 つの追加解析の結果は，主要解析結果と一致していた．Inebilizumab は治療を要し AC が判定した IgG4 RD フレアの発現リスクをプラセボよりも低下させることが解析から示された（HR 0.13，4 つの解析すべてで名目上の p 値<0.0001）（MITIGATE 試験 CSR の第 10.1 項）．

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 Kaplain-Meier プロットを図 2.7.3－1 に示す．この図から，約 56 日（Week 8）以降，本剤群とプラセボ群との差が明確となることが認められた．そこで，プラセボと比較して Inebilizumab のベネフィットが有意に優れた最初の時点を特定するため，事後解析を行った．その結果，RCP 中に治療を要し 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し HR は Day 91 以降（Week 13，名目上の p 値=0.0143）有意となった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.b）．治療を要し AC が判定した IgG4 RD フレアを 1 回以上発現した被験者割合に有意な群間差が認められるのは，RCP の Day 70（Week 10）以降であった（名目上の p 値=0.0278）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.c）．以上より，Inebilizumab によるフレアリスク低下の治療効果が明らかになるのは，治療開始から 10～13 週以降であることが示される．

2.7.3.2.2.1.2　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 中に低下すると共に（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．フレア発現日までの日数の中央値は，プラセボ群では 246.0 日，本剤群ではフレアが発現しなかったために算出不能であった（表 2.7.3－5；図 2.7.3－2）．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 には，本試験中に発現した全フレアに関する詳細な情報を示す．その中には，治験担当医師による治療が行われなかったフレアや AC で認定されなかったフレアのほか，治療が行われておらず，かつ AC で認定されなかったフレアも含まれている．

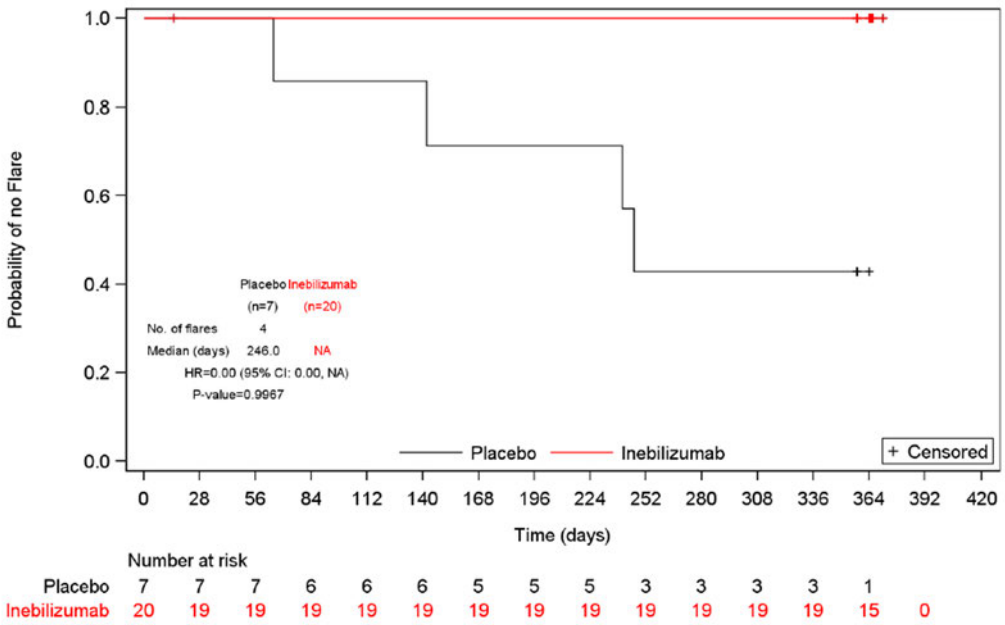
なお，日本人集団では計 27 名のうち，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが発現した被験者は 4 名のみであったことから，2.7.3.2.2.1.1 に記載した治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数に関する 4 つの追加解析は実施しなかった．

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．

表 2.7.3－5　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)（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 2.7.3－2　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 Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）（日本人集団）

2.7.3.2.2.2　主要な副次的評価項目（全体集団）

多重性の調整後，3 つの主要な副次的評価項目すべてで統計学的有意性を示した（表 2.7.3－6）．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，本剤群で有意に低下していた．加えて，プラセボ群と比較して，本剤群では，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．

表 2.7.3－6　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．

[c] 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．

[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．

引用元：Table 14.2.1.1 of Study MITIGATE CSR

治験担当医師が判定した，治療や AC 判定有無を問わない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，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と同様の結果が示された．本剤群 10 名，プラセボ群 42 名で，RCP 中に治験担当医師が判定したフレアが 1 回以上発現した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.d）．治験担当医師が判定したフレアの年間発現率は，本剤群では 0.16 であり，プラセボ群では 0.85 であった（発現率比 0.19 [95%CI: 0.10, 0.36]，名目上の p 値<0.0001）．

RCP Week 26 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は，本剤群の方がプラセボ群よりも有意に高かった（それぞれ，35.3%と 6.0%，名目上の p 値<0.0001）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.4.1.1.501）．RCP Week 26 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は，本剤群の方がプラセボ群よりも有意に高かった（それぞれ，35.3%と 6.0%，名目上の p 値<0.0001）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.4.3.501）．

2.7.3.2.2.2.1　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 2.7.3－7，表 2.7.3－8，表 2.7.3－9）．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，本剤群で低下した．加えて，プラセボ群と比較して，本剤群では，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．

表 2.7.3－7　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 2.7.3－8　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 2.7.3－9　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

治験担当医師が判定した，治療や AC 判定有無を問わない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，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と同様の結果が示された．本剤群 2 名，プラセボ群 4 名で，RCP 中に治験担当医師が判定したフレアが 1 回以上発現した（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.d_J）．治験担当医師が判定したフレアの年間発現率は，本剤群では 0.09 であり，プラセボ群では 0.70 であった（発現率比 0.13 [95%CI: 0.02, 0.64]）．

RCP Week 26 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は，本剤群とプラセボ群とで同程度であった．（それぞれ 6/20 名[30.0%]と 2/7 名[28.6%]）（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.4.1.503_J）．RCP Week 26 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は，本剤群とプラセボ群とで同程度であった（それぞれ 6/20 名[30.0%]と 2/7 名[28.6%]）（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.4.3.502_J）．

日本人集団では，RCP 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．

2.7.3.2.2.2.2　OLP の有効性を確認した追加エビデンス（全体集団）

MITIGATE 試験において任意参加型の OLP に高割合で参加者が得られたことから，未治療の被験者からなる別の集団に対する Inebilizumab のベネフィットを評価する機会が得られた．RCP にプラセボが投与された被験者では，OLP に移行した後に Inebilizumab の投与を開始した．これらの患者では，フレア発現率の低下や疾患の寛解などの臨床的ベネフィットが認められており，RCP の本剤群による所見に再現性が示された．これらの結果を以下に要約する．

プラセボ群 44 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．これらの被験者の曝露期間は，中央値で 279.0 日であった．

OLP のカットオフ日，2024 年 2 月 9 日時点で，プラセボ/Inebilizumab 群では，治療を要し AC が判定したフレアが新規に 3 件発現していた．年間フレア発現率（95%CI）は 0.07（0.02, 0.24）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1）．この発現率は，RCP のプラセボ群の発現率よりも低かった（RCP におけるプラセボ群年間フレア発現率［95% CI］は 0.71 [0.53, 0.94]）．

OLP のカットオフ日時点で，プラセボ/Inebilizumab 群 21 名は，OLP の Week 52 来院を完了，又は，当該来院前に試験を中止していた．これらの被験者のうち 7 名（33.3%）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を達成していた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.4.501）．この割合は，RCP Week 52 時点におけるプラセボ群の割合よりも高値であった（RCP のプラセボ群で両方の評価項目を達成した率は 22.4%）．

被験者当たりの総 GC 投与量の平均は，プラセボ/Inebilizumab 群において，RCP よりも OLP の方が低かった．OLP 中の被験者あたりの IgG4-RD の管理を目的として投与されたプレドニゾン換算総 GC 投与量の平均値（SD）は，プラセボ/Inebilizumab 群では 183.55 (374.94) mg で

あったのに対して（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6.501），RCP のプラセボ群では 1384.53 (1723.26) mg であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6）．プラセボ/Inebilizumab 群の 18 名（40.9%）で，OLP 中に疾患管理のために GC が使用された．これらの被験者では，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，448.68 (479.19) mg であったのに対して，RCP のプラセボ群では 2208.65 (1707.56) mg であった．

全体として，OLP から Inebilizumab を開始したプラセボ群の結果から，RCP に Inebilizumab の投与が行われた被験者とは異なる患者グループにおいて有効性の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 の投与を開始するとベネフィットが認められたことから，RCP における所見を追認するエビデンスとなっている．

2.7.3.2.2.2.2.1　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．これらの被験者の曝露期間は，中央値で 278.5 日であった．

OLP のカットオフ日，2024 年 2 月 9 日時点で，プラセボ/Inebilizumab 群では，治療を要し AC が判定したフレアは発現しなかった．年間フレア発現率は 0.00 であった（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.3.2.1_J）．この発現率は，RCP のプラセボ群の発現率よりも低かった（RCP におけるプラセボ群年間フレア発現率［95% CI］は 0.67 [0.22, 2.07]）．

OLP のカットオフ日時点で，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）．

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．OLP 中の被験者あたりの IgG4-RD の管理を目的として投与されたプレドニゾン換算総 GC 投与量の平均値（SD）は，プラセボ/Inebilizumab 群では 102.25 (120.29) mg であったのに対して（Module 5.3.5.4-3, Table 14.2.1.6.501_J），RCP のプラセボ群では 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/Inebilizumab 群の 3 名（50.0%）で，OLP 中に疾患管理のために GC が使用された．これらの被験者では，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, 204.50 (69.36) mg であったのに対して，RCP のプラセボ群では 2490.63 (1112.17) mg であった．

日本人集団でも，全体集団と同様に，OLP から Inebilizumab を開始したプラセボ群の結果から，RCP に Inebilizumab の投与が行われた被験者とは異なる患者グループにおいて有効性の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 の投与を開始するとベネフィットが認められたことから，RCP における所見を追認するエビデンスとなっている．

2.7.3.2.2.3　その他の副次評価項目

2.7.3.2.2.3.1　AC によるフレアの判定にかかわらず，疾患活動性の新規発現又は悪化に対する初回治療を開始するまでの時間（全体集団）

AC がフレア判定基準に該当すると判定したかにかかわらず，IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対して 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 7 名（10.3%）及びプラセボ群 42 名（62.7%）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（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.5）．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 0.12（95% CI: 0.05, 0.26; 名目上の p 値 <0.0001）であった．

2.7.3.2.2.3.1.1　AC によるフレアの判定にかかわらず，疾患活動性の新規発現又は悪化に対する初回治療を開始するまでの時間（日本人集団）

AC がフレア判定基準に該当すると判定したかにかかわらず，IgG4-RD の新規発症又は症状悪化に対して 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．

2.7.3.2.2.3.2　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（全体集団）

治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアに関する主要な副次的評価項目の結果と同様に，RCP 中のフレアの治療が行われたか否かを問わない 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 の方が優れていた（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．

2.7.3.2.2.3.2.1　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（日本人集団）

治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアに関する主要な副次的評価項目の結果と同様に，RCP 中のフレアの治療が行われたか否かを問わない 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.

2.7.3.2.2.3.3　グルココルチコイドの使用（全体集団）

RCP 中の被験者あたりの IgG4-RD 管理のための総 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. 被験者当たりの総プレドニゾン換算 GC 用量の平均値（SD）はそれぞれ，118.25 (438.97) mg と 1384.53 (1723.26) mg であり，名目上の p 値は 0.0001 であった（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.

2.7.3.2.2.3.3.1　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.

2.7.3.2.2.4　部分集団解析の結果

主要評価項目及び副次的評価項目の結果は，ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性に基づいて事前に定めた部分集団においておおむね一貫していた. Inebilizumab は，主要評価項目に関し，全部分集団に対して方向性が一致した有効性を示すと共に（図 2.7.3－3），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も同様であった（MITIGATE 試験 CSR の図 14.2.5.2.2.1 及び MITIGATE 試験 CSR の図 14.2.5.2.2.2）. また，Inebilizumab は，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も，プラセボと比較して，US 地域群及び RCP 中の任意の時点における ADA 発現陽性群を除く全部分集団に対して方向性が一致した有効性を示した（MITIGATE 試験 CSR の図 14.2.5.2.3.1，図 14.2.5.2.3.2，図 14.2.5.2.4.1 及び図 14.2.5.2.4.2）. しかし，上記の 2 つの部分集団では被験者数が少ないことから，結果の解釈は限定的である.

本試験では，いずれの部分集団に対しても有効性を示すための検出力が不足していた. US 部分集団の点推定値からは，Inebilizumab が優れていることが示されるが，主要評価項目である，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や主要な副次的評価項目である年間フレア発現率については，非 US 部分集団よりも治療効果が低かった.

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 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．

US 部分集団と非 US 部分集団とで PK 曝露量に差がないことは，実測値に基づく累積血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）及びモデルから推定された定常状態における AUC の両方により確認されている．同様に，US 部分集団と非 US 部分集団とで，RCP における CD20 陽性 B 細胞数のベースラインからの減少率や IgG4 濃度（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）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 地域部分集団について更に調べるために，RCP ではプラセボ群に割付けられ，OLP に初めて 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 の治療上の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，申請者は，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認識していない．

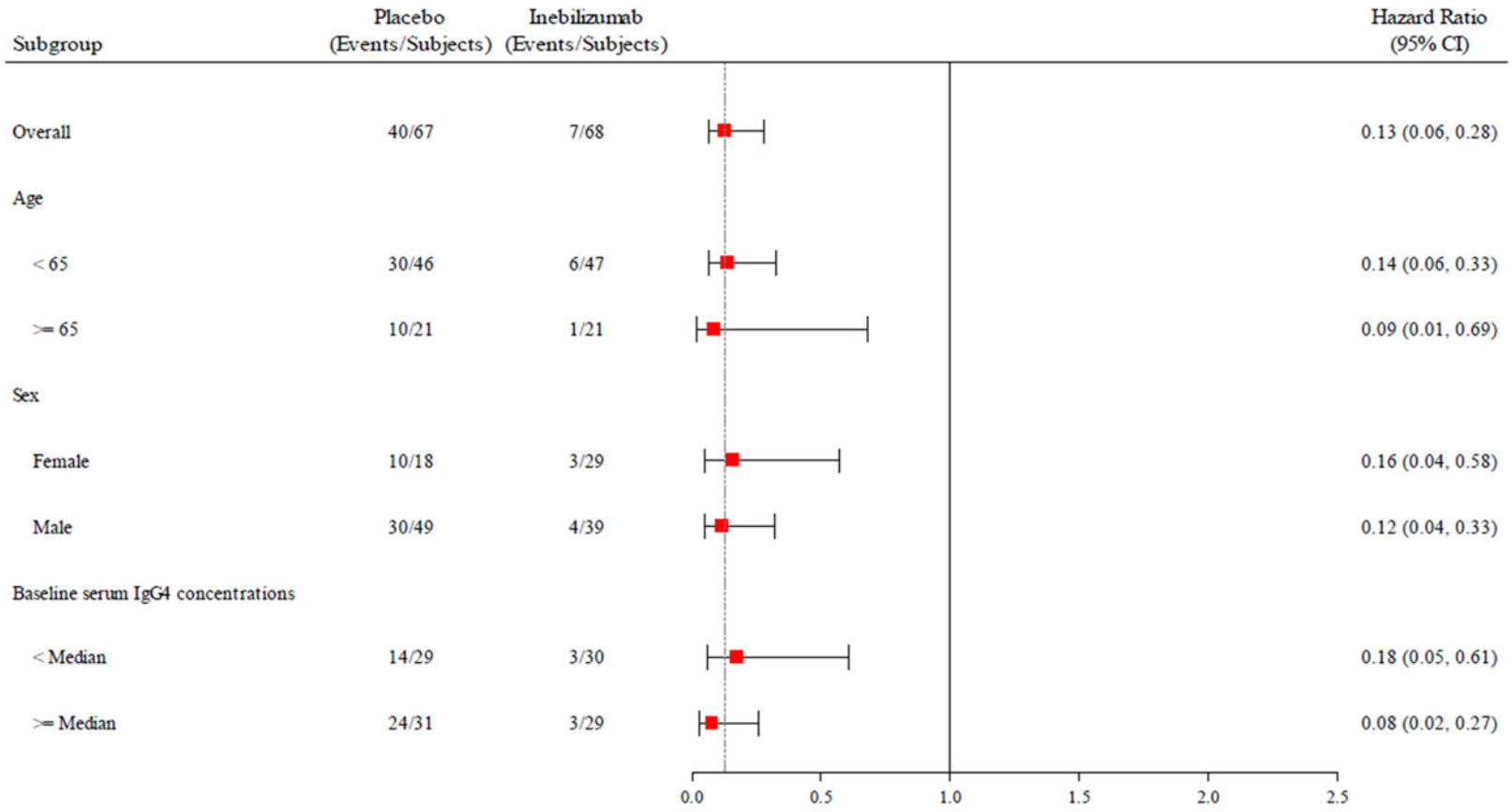


図 2.7.3－3　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）

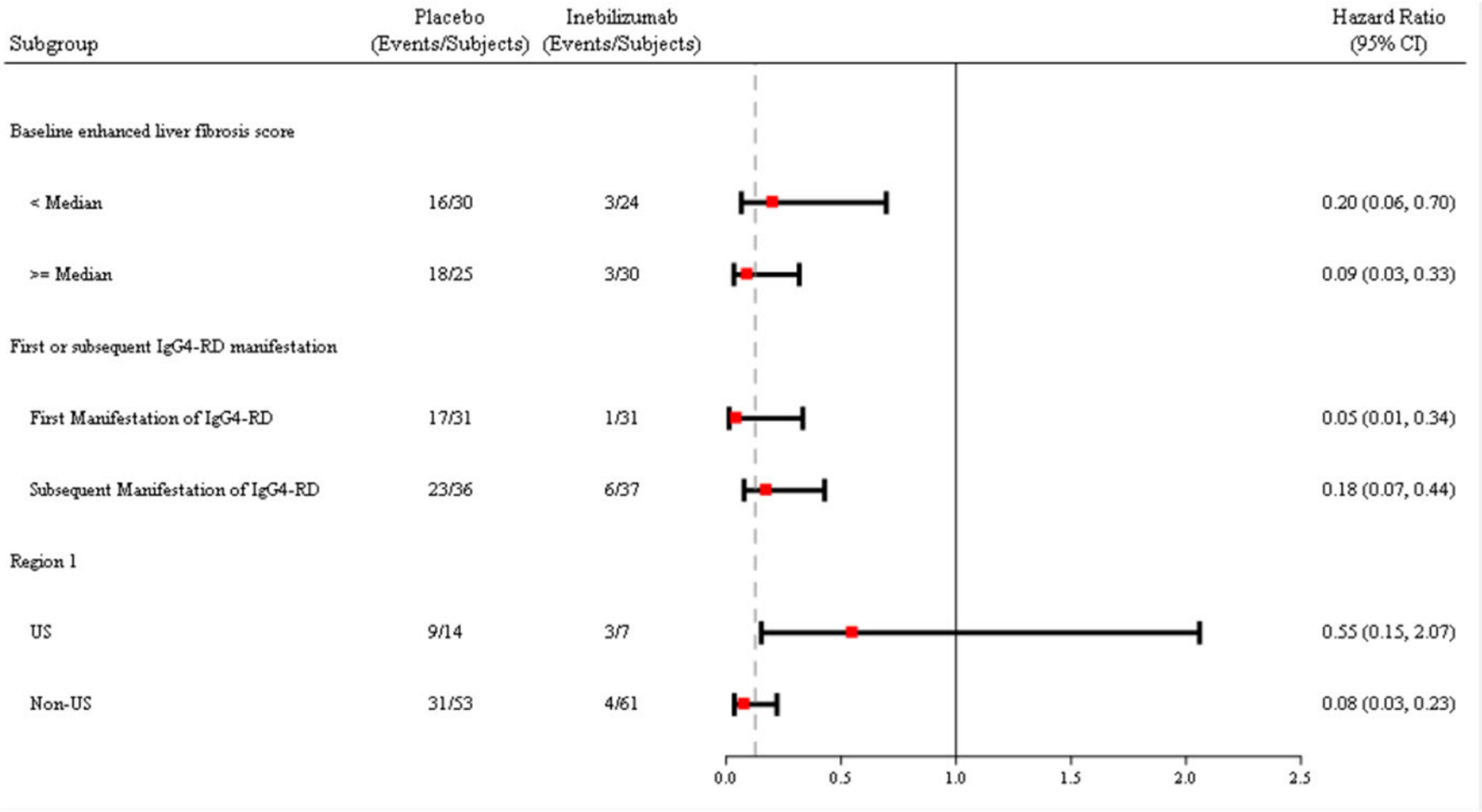
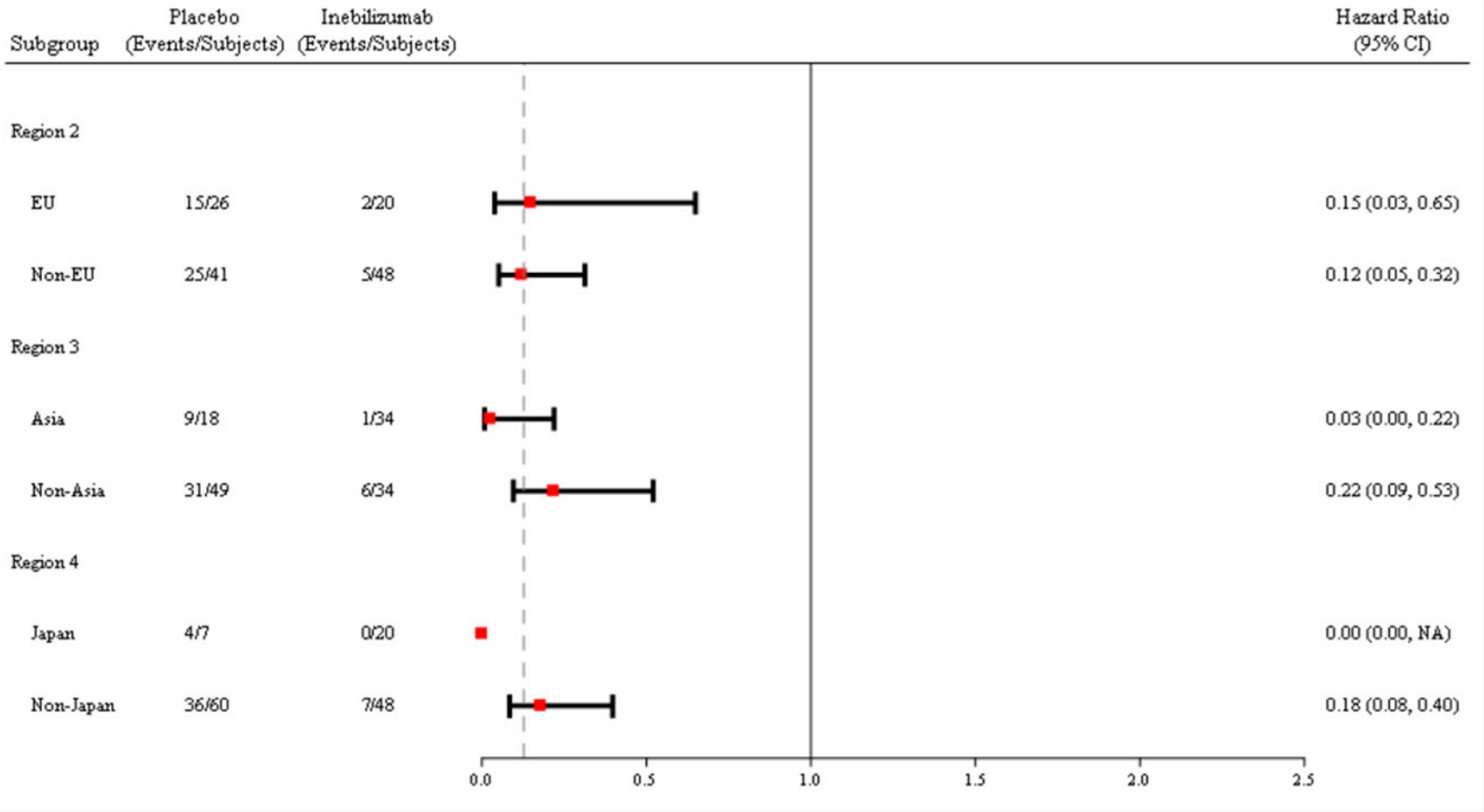


図 2.7.3－3　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）（続き）



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 2.7.3－3　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主要解析（RCP，FAS）（続き）

2.7.3.2.3　結論（全体集団）

MITIGATE 試験の主要解析結果により，Inebilizumab の投与は IgG4-RD 患者集団に対してプラセボよりも統計学的に優れ，かつ臨床的に意義のあるベネフィットを持つことが示された．Inebilizumab により，IgG4-RD のフレアリスクはプラセボよりも統計学的に有意な低下を示したことから，本試験の主要評価目的は達成された．また，3 つの主要な副次的評価項目すべてに関し，Inebilizumab は，多重性調整後プラセボに対して統計学的有意差を示しており，Inebilizumab は年間フレア発現率を低下すると共に，鎮静期を含む，フレアのない完全寛解を Week 52 時点で達成する可能性を高めることが確認された．また，Inebilizumab は，プラセボと比較して，IgG4-RD の管理を目的として使用する GC 投与量を大きく低減した．部分集団解析では，Inebilizumab のベネフィットがおおむね一貫して認められた．OLP においても有効性が持続して認められた．

2.7.3.2.3.1　結論（日本人集団）

MITIGATE 試験の解析結果より，日本人集団においても IgG4-RD のフレアリスクはプラセボよりも低下を示したことから，全体集団と同様に Inebilizumab の投与は IgG4-RD 患者集団に対してプラセボよりも優れ，かつ臨床的に意義のあるベネフィットを持つことが示された．また，3 つの主要な副次的評価項目に関しても全体集団と同様に，日本人集団で Inebilizumab は年間フレア発現率を低下すると共に，鎮静期を含む，フレアのない完全寛解を Week 52 時点で達成する可能性を高めることが確認された．IgG4-RD の管理を目的として使用する GC 投与量についても，全体集団と同様に日本人集団において，Inebilizumab はプラセボと比較して，GC 投与量を大きく低減した．OLP においても有効性が持続して認められた．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請に係る有効性データは，単一のピボタル試験から得られたものであることから，有効性に関する結果はすべて 2.7.3.2 に記載している．

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Day 1，Day 15 に続いて Week 26 以降は 6 ヶ月毎に 300 mg の固定用量の Inebilizumab の IV 投与が行われたが，このレジメンは IgG4-RD 被験者に対して 6 ヶ月の間末梢血 B 細胞の除去を達成・維持する目的を検証するために選択したものである．この投与レジメンは，NMOSD に対して用いたものと同様である．CD19 陽性 B 細胞を除去させるために Day 1 に初回投与を行った後，Day 15 には 2 回目の Inebilizumab 投与を行う．この投与タイミングは，リンパ組織から新たに循環する B 細胞を除去させるように設定されたものである．その後は 6 ヶ月間隔で投与を行うが，このタイミングは B 細胞除去を適切に維持するためのものである．

IgG4-RD 患者に投与した用量は，NMOSD 患者と同等な PK 曝露量となり（Module 2.7.2.2.1.1），B 細胞除去の強度や持続性も同程度であった．52 週間の RCP で Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg の Inebilizumab を IV 投与することによって，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フ

レアの発現リスク（主要評価項目，2.7.3.2.2.1）が有意に低下した．この結果は，事前に設定したすべての感度分析及び部分集団解析により一貫して認められた（それぞれ，2.7.3.2.2.1.1 及び 2.7.3.2.2.4）．また，Inebilizumab には，プラセボよりも優れた統計的に有意な改善が 3 つの主要な副次的評価項目によっても示された他（2.7.3.2.2.2），その他の副次的評価項目によっても認められた（2.7.3.2.2.3）．

300 mg 用量は，有効性のプラトーに位置するものであり（報告書 159314 [Module 5.3.4.2-1]），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確実にもたらした．2.7.3.2 に示した有効性データ及び Module 2.7.4（臨床的安全性）に示した安全性データに基づいて，IgG4-RD 患者におけるリスク-ベネフィットの総合的な評価を行うほか，主要な副次的評価項目に関する曝露-反応解析を更に行った（Module 2.7.2.3.3）．その結果，Day 1，Day 15 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．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性（全体集団）

OLP の結果より，RCP に Inebilizumab の投与を受けた被験者に認められた治療上のベネフィットは，OLP に Inebilizumab の投与を継続しても持続するというエビデンスが示された．

OLP で得られたデータを用いて，以下の追加解析を行った．

- 治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率
- 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被験者の割合
- 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維持した被験者の割合
- 総 GC 投与量の平均

OLP 中に本剤群の計 46 名に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われ，OLP 集団に含めた．OLP 集団の平均曝露期間（SD）は，Inebilizumab/Inebilizumab 群で 320.9（173.7）日であった．14 名の被験者は，曝露期間が 2 年以上であった．

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（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.3.2.1）．Inebilizumab/Inebilizumab 群で OLP 中の年間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（年間フレア発現率：0.10 [95%CI: 0.05, 0.21]；表 2.7.3－6）であったことと一致しており，かつ数値的には一層低かった．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 群の 11 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．これらの 11 名全員（100.0%）が，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（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 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，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への 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 の管理を目的として使用された平均 (SD) 総プレドニゾン換算 GC 用量は，RCP の本剤群では 118.25 mg であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6）のに対し，OLP の Inebilizumab/Inebilizumab 群では 5.33 (36.12) mg であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.2.1.6.501）．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．

以上のデータより，OLP で Inebilizumab の投与を継続した被験者では Inebilizumab の有効性が 2 年間維持されたことが示される．

2.7.3.5.1　効果の持続，耐薬性（日本人集団）

日本人集団においても，OLP から得られたデータを用いて以下の追加解析を実施した。

- 治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率
- 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被験者の割合
- 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維持した被験者の割合
- 総 GC 投与量の平均

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．OLP 集団の平均曝露期間（SD）は，Inebilizumab/Inebilizumab 群で 297.9（142.2）日であった．6 名の被験者は，曝露期間が 2 年以上であった．

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）

以上のデータより，全体集団と同様に日本人集団で OLP に Inebilizumab の投与を継続した被験者では Inebilizumab の有効性が 2 年間維持されたことが示された.

2.7.3.6　付録

付録 1　MITIGATE 試験の要約

Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product; Dosage Regimens; Route of Administration	Number of Subjects	Subject Population	Maximum Treatment Duration	Study Status
5.3.5.1, Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication							
VIB0551.P3.S2 (MITIGATE; (20230068)	Primary: Efficacy Secondary: Safety and tolerability, efficacy	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled	RCP: 300 mg inebilizumab or placebo IV on day 1, day 15, and week 26. OLP: 300 mg inebilizumab IV on day 1, blinded 300 mg inebilizumab or placebo on day 15, then inebilizumab 300 mg IV every 6 months thereafter	135 randomized: • 68 to inebilizumab • 67 to placebo	Adults who had recently active IgG4-RD (initial diagnosis or recurrent disease) that required glucocorticoid treatment, had multiorgan disease, and who met the 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria	RCP: 52 weeks OLP: 3 years	Ongoing

ACR = American College of Rheumatology; EULAR = European League Against Rheumatism; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; OLP = open label period; RCP = randomized-controlled period

2.7.3.7　参考文献

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

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;95(26):e4002.

Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1171-1177.

Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(9):3701-6.

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.

Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):968-981.e14.

Greenberg BM, Graves D, Remington G, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. Mult Scler. 2012;18(7):1022-6.

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

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.

Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. 2011;68(11):1412-20.

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, Stone JH. Roles of plasmablasts and B cells in IgG4 related disease: Implications for therapy and early treatment outcomes. In: Okazaki K (eds) IgG4-Related Disease. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer, Cham. 2016;401:85-92.

Liu H, Perugina 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.

Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, 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.

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.

Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma WJ, et al. Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76:543-546.

Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. J Gastroenterol. 2022;57:225–245.

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. Rheumatol. 2020;59:718-726.

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.

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

Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol. 2020;32(2):146-51.

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

Tanaka Y, Stone J. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4 related disease. Modern Rheumatology. 2023;33(2):229-236.

Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4 related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017;27(3):381 391.

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. 2023;82(7):957.

Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. ACR/EULAR IgG4 Related Disease Classification Criteria Working Group. 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, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of 2 international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):406 412.

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):1671-78.

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.

Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):65.

Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):52-60.

Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. Sci Rep. 2017;7(1):6195.

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