表 2.7.4-13　TEAE の概要（OLP，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	Open-label Period (Open-label Population)						Any Inebilizumab Population		
	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213		AQP4-IgG sero+ N = 208	AQP4-IgG sero- N = 17	Total N = 225
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab / Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab / Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab / Inebilizumab N = 162			
At least one TEAE	34 (72.3%)	98 (64.9%)	3 (75.0%)	10 (90.9%)	37 (72.5%)	108 (66.7%)	176 (84.6%)	14 (82.4%)	190 (84.4%)
At least one IP related TEAE	14 (29.8%)	30 (19.9%)	1 (25.0%)	5 (45.5%)	15 (29.4%)	35 (21.6%)	70 (33.7%)	7 (41.2%)	77 (34.2%)
At least one TEAE of ≥ Grade 3 severity [b]	10 (21.3%)	14 (9.3%)	0	1 (9.1%)	10 (19.6%)	15 (9.3%)	34 (16.3%)	1 (5.9%)	35 (15.6%)
Death (Grade 5 severity [b])	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)	2 (1.0%)	0	2 (0.9%)
At least one TESAE [c]	8 (17.0%)	12 (7.9%)	0	1 (9.1%)	8 (15.7%)	13 (8.0%)	24 (11.5%)	3 (17.6%)	27 (12.0%)
At least one TESAE [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	11 (23.4%)	21 (13.9%)	0	1 (9.1%)	11 (21.6%)	22 (13.6%)	41 (19.7%)	3 (17.6%)	44 (19.6%)
At least one IP related TESAE [c]	1 (2.1%)	3 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	3 (1.9%)	5 (2.4%)	1 (5.9%)	6 (2.7%)
At least one TEAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	3 (1.4%)	0	3 (1.3%)
At least one TEAE leading to dose interruption	2 (4.3%)	0	0	1 (9.1%)	2 (3.9%)	1 (0.6%)	5 (2.4%)	1 (5.9%)	6 (2.7%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的．

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: Table 39, 1155 CSR.

2.7.4.2.1.1.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

試験 1155 のアジア人及び日本人における RCP の TEAE の概要を表 2.7.4-14 及び表 2.7.4-15 にそれぞれ示す．

アジア人において，本剤群の TEAE の発現割合はプラセボ群より高かった（本剤群 87.2%，プラセボ群 62.5%）．TESAE 及び/又は重症度がグレード 3 以上の TEAE の発現割合は治療群間で同程度であった．死亡例はなかった．本剤群では，1 名（2.6%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した．プラセボ群では投与中止に至った TEAE は認められなかった．両治療群において，治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった．

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

日本人において，本剤群の TEAE の発現割合は 7 名中 7 名（100.0%）であった．TESAE の発現及び死亡例はなかった．1 名に重症度がグレード 3 の TEAE（高血圧）が認められた．治験薬の投与中断又は中止に至った TEAE は認められなかった．プラセボ群 1 名において TEAE は認められ

なかった.

アジア人及び日本人における OLP の TEAE の概要を表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17 に，Any Inebilizumab 集団の TEAE の概要を表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 にそれぞれ示す.

OLP のアジア人において，44 名中 4 名（9.1%）に 1 件以上の TESAE 及び/又はグレード 3 以上の TEAE が認められた. 死亡例はなかった. 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した. 治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった.

OLP の日本人において，2 名に TESAE が認められた，うち 1 名の TESAE（ステロイド離脱症候群）の重症度はグレード 3 であった. 死亡例はなかった. 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した．治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった.

以上の RCP 及び OLP の TEAE プロファイルについて，RCP の本剤群における TEAE の発現割合は，全体集団に比べアジア人がわずかに高かった（全体集団 71.8%，アジア人 87.2%）．OLP の TEAE の発現割合は，全体集団とアジア人で同程度であった（全体集団 68.1%，アジア人 65.9%）. RCP 及び OLP における，TESAE 及び/又は重症度がグレード 3 以上の TEAE，治験薬の投与中止や中断に至った TEAE の発現割合は全体集団とアジア人で同程度であった．日本人については限られた被験者数での結果ではあるものの，日本人と全体集団で TEAE プロファイルに大きな差異は認められなかった.

表 2.7.4-14　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Subjects[a] with:	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
At least one event	5 (62.5%)	32 (86.5%)	NA	2 (100%)	5 (62.5%)	34 (87.2%)
At least one investigational product related event	1 (12.5%)	11 (29.7%)	NA	0	1 (12.5%)	11 (28.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (12.5%)	3 (8.1%)	NA	0	1 (12.5%)	3 (7.7%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	NA	0	0	0
At least one serious[c] event	1 (12.5%)	2 (5.4%)	NA	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	1 (12.5%)	3 (8.1%)	NA	0	1 (12.5%)	3 (7.7%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (2.7%)	NA	0	0	1 (2.6%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	1 (2.7%)	NA	0	0	1 (2.6%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	NA	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的．

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: Table 14.3.1.2.1.1.2, 1155 CSR.

表 2.7.4-15　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
At least one event	0	6 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	7 (100.0%)
At least one investigational product related event	0	3 (50.0%)	0	0	0	3 (42.9%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] event	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	0	0	0	0	0
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	0	0	0	0	0
At least one event leading to dose interruption	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的.

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.

Source: Table 14.3.1.2.1.1_J

表 2.7.4-16　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（OLP，アジア人，Open-label 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 42		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 44	
	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 35	Placebo/ MEDI551 N = 0	MEDI551/ MEDI551 N = 2	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 37
At least one event	7 (100.0%)	20 (57.1%)	0	2 (100.0%)	7 (100.0%)	22 (59.5%)
At least one investigational product related event	1 (14.3%)	8 (22.9%)	0	2 (100.0%)	1 (14.3%)	10 (27.0%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (14.3%)	2 (5.7%)	0	0	1 (14.3%)	2 (5.4%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] event	1 (14.3%)	2 (5.7%)	0	0	1 (14.3%)	2 (5.4%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	1 (14.3%)	3 (8.6%)	0	0	1 (14.3%)	3 (8.1%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的.

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.

Source: Table 14.3.1.2.1.2_A 改変

表 2.7.4-17　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（OLP，日本人，Open-label 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 6		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 7	
	Placebo/ MEDI551 N = 1	MEDI551/ MEDI551 N = 5	Placebo/ MEDI551 N = 0	MEDI551/ MEDI551 N = 1	Placebo/ MEDI551 N = 1	MEDI551/ MEDI551 N = 6
At least one event	1 (100.0%)	4 (80.0%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (83.3%)
At least one investigational product related event	0	2 (40.0%)	0	1 (100.0%)	0	3 (50.0%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0	0	0
At least one serious[c] event	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的.

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.

Source: Table 14.3.1.2.1.2_J 改変

表 2.7.4-18　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（アジア人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 44	AQP4-IgG sero- N = 2	Total N = 46
At least one event	41 (93.2%)	2 (100.0%)	43 (93.5%)
At least one investigational product related event	14 (31.8%)	2 (100.0%)	16 (34.8%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	5 (11.4%)	0	5 (10.9%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0
At least one serious[c] event	5 (11.4%)	0	5 (10.9%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	6 (13.6%)	0	6 (13.0%)
At least one investigational product related serious[c] event	2 (4.5%)	0	2 (4.3%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	2 (4.5%)	0	2 (4.3%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的.

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.

Source: Table 14.3.1.2.1.5_A

表 2.7.4-19　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（日本人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

Subjects[a] with:	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
At least one event	7 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (100.0%)
At least one investigational product related event	4 (57.1%)	1 (100.0%)	5 (62.5%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0
At least one serious[c] event	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
At least one investigational product related serious[c] event	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; IP = investigational product; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

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

b　グレード 3：重症，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：致死的.

c　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）.

Source: Table 14.3.1.2.1.5_J

2.7.4.2.1.1.2　試験 CP200

試験 CP200 では，Inebilizumab 群全体及びプラセボ群の被験者の大半に，1 件以上の TEAE が認められ（Inebilizumab 群全体 23 名［95.8%］及びプラセボ群 3 名［75.0%］），治験薬と関連性のある，急性で，グレード 3（重度）又はグレード 4（生命を脅かす）の，重症かつ致死的な TEAE は，Inebilizumab 群全体においてのみ発現した（詳細については CP200 CSR の第 12.2.1 項を参照）．3.0 mg/kg Inebilizumab 群の 1 名（被験者 [redacted]）が強皮症腎クリーゼにより死亡した（この被験者の詳細については第 2.7.4.2.1.3 項を参照）．

治験薬投与下で発現した SAE は 6/24 名（25.0%）に認められ，Day 1～85 に 4/24 名（16.7%）が，Day 85 以降に 2/24 名（8.3%）が発現した（これらについては第 2.7.4.2.1.4.2 項で考察する）．

2.7.4.2.1.1.3　試験 1102

試験 1102 では，Inebilizumab 群全体及びプラセボ群の被験者の大半に，1 件以上の TEAE が認められた．プラセボ群では，PT レベルで，MS 再発の TEAE のみが複数の被験者で発現した．Inebilizumab 群全体で最も高頻度（発現割合 14%以上）に認められた TEAE は，PT 別で，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，注入に伴う反応であった．プラセボ群の 7 名のうち 2 名（28.6%）及び Inebilizumab 群全体の 21 名のうち 7 名（33.3%）に重症の，生命を脅かす，又は致死的な TEAE が認められた（詳細については 1102 CSR の第 12.2.1 項を参照）．Inebilizumab 30 mg IV 投与群で，鎮静薬の過量投与による 1 名の死亡が認められた（この被験者の詳細については第 2.7.4.2.1.3 項を参照）．

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　試験 1155

RCP では，本剤群において PT 別で最も多く認められた TEAE は，尿路感染（11.5%），関節痛（9.8%），注入に伴う反応（9.2%）であった（表 2.7.4-20）．プラセボ群において最も多く認められた TEAE は，注入に伴う反応（10.7%），上咽頭炎（10.7%），尿路感染（8.9%），うつ病（8.9%），そう痒症（8.9%）であった（1155 CSR の第 12.2.3.1 項参照）．

Any Inebilizumab 集団においても，PT 別で最も多く認められた TEAE は，尿路感染（19.6%），上咽頭炎（12.9%），注入に伴う反応（11.6%），関節痛（10.2%）であった（表 2.7.4-21）．

重要な所見は以下のとおりであった（詳細については 1155 CSR の第 12.2.3.1 項, 表 14.3.1.2.2.1, 14.3.1.2.2.2, 14.3.1.2.2.5 を参照）．

1) 関節痛の発現割合は，RCP において，本剤群ではプラセボ群よりも数値的に高かった（9.8%対 3.6%）．関節痛の発現割合は，OLP では RCP よりも低かった（Inebilizumab/Inebilizumab 群 4.3%，プラセボ/Inebilizumab 群 5.9%）．本剤群において関節痛の発現割合を高める可能性のある生物学的機序は存在しない．

2) Inebilizumab は，プラセボと比較して，注入に伴う反応の発現割合を上昇させることはなかった（RCP において 9.2%対 10.7%）.
3) SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE が認められた被験者の割合は，RCP において両群間で同程度であった（本剤群 37.9%対プラセボ群 41.1%）. 重篤な感染症は，プラセボ群で 2 名（3.6%），本剤群で 3 名（1.7%）に認められた（1155 CSR の表 47 参照）.
4) リンパ球減少症は，Inebilizumab の作用機序と一致するもので，本剤群において低い割合で認められた（RCP において，1.7% 対 プラセボ 0%. Any Inebilizumab 集団では 1.3%）. 好中球減少症は，本剤群において低い割合で認められた（RCP において，2.3%対プラセボ 0%. Any Inebilizumab 集団では 2.2%）. 他の B 細胞減少モノクローナル抗体についても好中球数の減少が報告されており，クラスエフェクトである可能性がある（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書; OCREVUS USA PI, 2017 参照）.
5) そう痒症は，本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，本剤群 0.6%対プラセボ群 8.9%. Any Inebilizumab 集団では 2.2%）. そう痒症は，AQP4-IgG 陽性被験者において NMOSD 発作と関連していることから（Netravathi et al, 2017），これは，本剤群において疾患の活動性がより低いことを反映していると考えられる.
6) 四肢痛は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%. Any Inebilizumab 集団において 4.9%）. この差は，NMOSD 活動性がより低いことを反映していると考えられ，1155 CSR の第 11.4.3.2 項に要約した，数値評価スケールによって測定した下肢痛についてより良好な転帰が得られたという所見と一致している.
7) 嘔吐は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，0.6%対 7.1%. Any Inebilizumab 集団において 1.8%）. 嘔吐は，嘔吐中枢に影響する NMOSD 発作の一部として生じる可能性があるため，本剤群におけるより低い嘔吐の発現割合は，同群における NMOSD 発作の発現割合がより低い結果であると考えられる.

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

全体として，本剤群で認められた頻度の高い TEAE のプロファイルは，関節痛の事象における発現数の不均衡を除き，Inebilizumab の作用機序と一致している.

表 2.7.4-20　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上）（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Subjects with at least one TEAE with ≥ 5% in Total Inebilizumab group	37 (71.2%)	117 (72.7%)	4 (100%)	8 (61.5%)	41 (73.2%)	125 (71.8%)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	6 (11.5%)	12 (7.5%)	0	1 (7.7%)	6 (10.7%)	13 (7.5%)
Urinary tract infection	5 (9.6%)	18 (11.2%)	0	2 (15.4%)	5 (8.9%)	20 (11.5%)
Injury, poisoning and procedural complications						
Infusion related reaction	5 (9.6%)	15 (9.3%)	1 (25.0%)	1 (7.7%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	2 (3.8%)	16 (9.9%)	0	1 (7.7%)	2 (3.6%)	17 (9.8%)
Back pain	2 (3.8%)	11 (6.8%)	0	2 (15.4%)	2 (3.6%)	13 (7.5%)
Nervous system disorders						
Headache	4 (7.7%)	13 (8.1%)	0	0	4 (7.1%)	13 (7.5%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: Table 40, 1155 CSR.

表 2.7.4-21　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上）（Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 208	AQP4-IgG sero- N = 17	Total N = 225
Subjects with at least one TEAE with ≥ 5% in Total Inebilizumab group	176 (84.6%)	14 (82.4%)	190 (84.4%)
Gastrointestinal disorders			
Diarrhoea	13 (6.3%)	3 (17.6%)	16 (7.1%)
Nausea	12 (5.8%)	0	12 (5.3%)
Infections and infestations			
Influenza	14 (6.7%)	0	14 (6.2%)
Nasopharyngitis	26 (12.5%)	3 (17.6%)	29 (12.9%)
Upper respiratory tract infection	17 (8.2%)	0	17 (7.6%)
Urinary tract infection	41 (19.7%)	3 (17.6%)	44 (19.6%)
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion-related reaction	24 (11.5%)	2 (11.8%)	26 (11.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Arthralgia	22 (10.6%)	1 (5.9%)	23 (10.2%)
Back pain	18 (8.7%)	3 (17.6%)	21 (9.3%)
Nervous system disorders			
Headache	21 (10.1%)	1 (5.9%)	22 (9.8%)
Psychiatric disorders			
Insomnia	9 (4.3%)	3 (17.6%)	12 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	13 (6.3%)	0	13 (5.8%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．
Source: Table 41, 1155 CSR.

(1)　重症度別の有害事象

本剤群とプラセボ群のいずれにおいても，RCP 及び OLP 中に報告された TEAE の大半は，重症度が軽度又は中等度であった．重症（グレード 3）の事象が発現した被験者の割合は，プラセボ群でわずかに高かった（RCP において，本剤群 7.5%に対し 12.5%）（1155 CSR の表 42 及び表 43 を参照）．

本試験では，生命を脅かす（グレード 4）TEAE が 3 名で認められた（1155 CSR の第 12.2.3.2 項参照）．RCP において，1 名（被験者[redacted]，本剤群）にグレード 4 の異型肺炎が発現し，投与中止に至った．OLP において，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 1 名（被験者[redacted]）にグレード 4 の呼吸不全が認められ，1 名（被験者[redacted]，Inebilizumab/Inebilizumab 群）に重症度グレード 4 の 4 件の TEAE（CNS 感染，NMOSD，PML の可能性あり，心停止後症候群）が

報告された．CNS 感染，NMOSD，及び PML は，認められた新規脳病変による単一事象の鑑別診断であり，別の事象ではない．この被験者は致死的 TEAE である肺炎も経験した（第 2.7.4.2.1.3 項の被験者に関する叙述を参照）．

RCP において，致死的（グレード 5）TEAE は認められなかった．OLP において発現した 2 件の致死的 TEAE の詳細については，第 2.7.4.2.1.3 項の被験者に関する叙述を参照のこと．

(2)　治験薬との関連性

RCP において，治験薬との関連性ありと評価された TEAE は，本剤群（23.6%）とプラセボ群（25.0%）でおおむね均衡していた．2 件の TESAE が治験薬との関連性ありと評価された．いずれも本剤群で発現し，霧視（グレード 1），異型肺炎（グレード 4）であった．

OLP において，50 名の被験者が治験薬との関連性ありと評価された TEAE を 1 件以上発現し，そのうち 4 名は TESAE として報告された．その TESAE の内訳は，グレード 2 の注入に伴う反応が 1 名，グレード 2 の帯状疱疹が 1 名，グレード 3 の皮下組織膿瘍が 1 名，グレード 4 の CNS 感染，NMOSD，PML（報告された用語：PML の可能性）及び心停止後症候群の 4 件とそれに続く致死的 TESAE である肺炎が 1 名であった．

本試験で報告された TESAE の考察については第 2.7.4.2.1.4.1 項を，報告された治験薬に関連する TEAE の詳細については 1155 CSR の第 12.2.3.3 項を参照のこと．

2.7.4.2.1.2.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

1155 試験のアジア人の RCP において，多く認められた TEAE を表 2.7.4-22 に示す．

アジア人の本剤群において PT 別で多く認められた TEAE は，関節痛（20.5%），上咽頭炎（12.8%），注入に伴う反応（10.3%）であった．プラセボ群において多く認められた TEAE は，上咽頭炎（2 名，25.0%），そう痒症（2 名，25.0%）であった．

日本人の RCP において認められた TEAE を表 2.7.4-23 に示す．

日本人の RCP の本剤群（7 名）において PT 別で多く認められた TEAE は，関節痛（4 名，57.1%），皮膚乾燥（2 名，28.6%）であった．RCP のプラセボ群 1 名において TEAE は認められなかった．

アジア人の Any Inebilizumab 集団において，多く認められた TEAE を表 2.7.4-24 に示す．

アジア人において PT 別で多く認められた TEAE は，関節痛（21.7%），上咽頭炎（21.7%），注入に伴う反応（10.9%）であった．

日本人の Any Inebilizumab 集団において認められた TEAE を表 2.7.4-25 に示す．

日本人の Any Inebilizumab 集団（8 名）において PT 別で多く認められた TEAE は，関節痛（4 名，50.0%），末梢性浮腫（2 名，25.0%），上咽頭炎（2 名，25.0%），高脂血症（2 名，25.0%），背部痛（2 名，25.0%），皮膚乾燥（2 名，25.0%）であった．

重要な所見について，全体集団とアジア人及び日本人の比較は以下のとおりであった．

1) 関節痛の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 9.8%，アジア人 20.5%，日本人 57.1%（7 名中 4 名）であり，アジア人及び日本人の発現割合が数値的に高かった．Any Inebilizumab 集団における関節痛の発現割合は，全体集団 10.2%，アジア人 21.7%，日本人 50.0%（8 名中 4 名）であり，RCP の発現割合と同程度であった．Any Inebilizumab 集団のアジア人及び日本人において認められた関節痛の重症度は，グレード 1 又は 2 であった（グレード 1：アジア人 9 名，日本人 3 名；グレード 2：アジア人 1 名，日本人 1 名）．
2) 注入に伴う反応の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 9.2%，アジア人 10.3%，日本人 14.3%（7 名中 1 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．
3) SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 37.9%，アジア人 28.2%，日本人 28.6%（7 名中 2 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．重篤な感染症は，RCP の本剤群において全体集団 1.7%（3 名），アジア人 2.6%（1 名）に認められた．日本人において，重篤な感染症は認められなかった．
4) リンパ球減少症の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 1.7%（3 名），アジア人 2.6%（1 名），日本人 14.3%（7 名中 1 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人ともに少数で認められた．アジア人及び日本人において，OLP にリンパ球減少症の新たな発現は認められなかった．RCP 及び OLP を通して，アジア人及び日本人において好中球減少症は認められなかった．
5) アジア人におけるそう痒症の発現割合は，全体集団と同様に本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，本剤群 2.6%［1 名］対プラセボ群 25.0%［2 名］）．日本人において，そう痒症は認められなかった．
6) アジア人及び日本人において，四肢痛及び嘔吐は認められなかった．

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

以上のよく見られる TEAE プロファイルについて，関節痛の発現割合は全体集団に比べアジア人及び日本人が数値的に高かった．アジア人及び日本人において認められた関節痛はグレード 1 又は 2 であり，重症度は全体集団と同様であった．四肢痛及び嘔吐の事象における Inebilizumab の影響については，アジア人及び日本人において発現が認められなかったことから全体集団と比較できなかった．これらを除き，全体集団とアジア人の安全性プロファイルはおおむね同様であった．日本人については限られた被験者数での結果ではあるものの，日本人と全体集団で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった．

(1) 重症度別の有害事象

アジア人及び日本人においても，RCP 及び OLP 中に報告された TEAE の大半は，重症度が軽度又は中等度であった．アジア人における重症（グレード 3）の事象の発現割合は，全体集団と同様にプラセボ群でわずかに高かった．（RCP において，本剤群 5.1%［39 名中 2 名］，プラセボ群 12.5%［8 名中 1 名］）．日本人については限られた被験者数での結果であるため，同様の傾向は認められなかったが，重症の事象を発現した被験者はわずかであった（RCP において本剤群

14.3%［7 名中 1 名］，プラセボ群 0%［1 名中 0 名］）．

アジア人において，生命を脅かす（グレード 4）TEAE が 1 件認められた．RCP において，1 名（被験者 [redacted]，本剤群）にグレード 4 の異型肺炎が発現し，投与中止に至った．日本人において，生命を脅かす TEAE は認められなかった．アジア人及び日本人において，致死的（グレード 5）TEAE は認められなかった．

(2)　治験薬との関連性

アジア人の RCP において，治験薬との関連性ありと評価された TEAE の発現割合は，プラセボ群に比べ本剤群の方が高かった（本剤群 28.2%［39 名中 11 名］，プラセボ群 12.5%［8 名中 1 名］）．ただし，本剤群の発現割合は全体集団とおおむね同程度であった（全体集団 23.6%）．本剤群において，1 件の TESAE が治験薬との関連性ありと評価された．当該事象はグレード 4 の異型肺炎であった．

日本人の RCP において，治験薬との関連性ありと評価された TEAE の発現割合は，本剤群において 42.9%（7 名中 3 名）であり，全体集団及びアジア人に比べわずかに高かった．治験薬との関連性ありと評価された TESAE は認められなかった．

OLP において，アジア人の 11 名，日本人の 3 名が治験薬との関連性ありと評価された TEAE を 1 件以上発現した．そのうち日本人の 1 件は TESAE として報告された．当該事象は，グレード 2 の帯状疱疹であった．

表 2.7.4-22　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上）（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a]	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Subjects with at least one event with ≥5% in Total MEDI-551 group	5 (62.5%)	32 (86.5%)	0	2 (100.0%)	5 (62.5%)	34 (87.2%)
Infections and infestations	4 (50.0%)	11 (29.7%)	0	0	4 (50.0%)	11 (28.2%)
Influenza	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Nasopharyngitis	2 (25.0%)	5 (13.5%)	0	0	2 (25.0%)	5 (12.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	7 (18.9%)	0	0	0	7 (17.9%)
Infusion related reaction	0	4 (10.8%)	0	0	0	4 (10.3%)
Road traffic accident	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Hyperlipidaemia	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	9 (24.3%)	0	0	0	9 (23.1%)
Arthralgia	0	8 (21.6%)	0	0	0	8 (20.5%)
Back pain	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Nervous system disorders	2 (25.0%)	5 (13.5%)	0	0	2 (25.0%)	5 (12.8%)
Headache	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Psychiatric disorders	1 (12.5%)	3 (8.1%)	0	1 (50.0%)	1 (12.5%)	4 (10.3%)
Insomnia	0	1 (2.7%)	0	1 (50.0%)	0	2 (5.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3 (8.1%)	0	0	0	3 (7.7%)
Oropharyngeal pain	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (37.5%)	8 (21.6%)	0	0	3 (37.5%)	8 (20.5%)
Dry skin	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する.

Source: Table 14.3.1.2.5.1_A 改変

表 2.7.4-23　SOC 及び PT 別の TEAE（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a]	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Subjects with at least one event	0	6 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	7 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Lymphopenia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Malaise	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatobiliary disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatic function abnormal	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Immune system disorders	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (14.3%)
Seasonal allergy	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (14.3%)
Infections and infestations	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Infusion related reaction	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hyperlipidaemia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Arthralgia	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Back pain	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)

表 2.7.4-23　SOC 及び PT 別の TEAE（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class[a] / Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Oropharyngeal pain	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Dry skin	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Eczema	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Vascular disorders	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hypertension	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: Table 14.3.1.2.2.1_J

表 2.7.4-24　SOC 及び PT 別の TEAE（本剤群全体で 5%以上）（アジア人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 44	AQP4-IgG sero- N = 2	Total N = 46
Subjects with at least one event with ≥5% in Total MEDI-551 group	41 (93.2%)	2 (100.0%)	43 (93.5%)
Eye disorders	6 (13.6%)	1 (50.0%)	7 (15.2%)
Dry eye	2 (4.5%)	1 (50.0%)	3 (6.5%)
Gastrointestinal disorders	17 (38.6%)	0	17 (37.0%)
Diarrhoea	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)
Infections and infestations	20 (45.5%)	0	20 (43.5%)
Influenza	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)
Nasopharyngitis	10 (22.7%)	0	10 (21.7%)
Upper respiratory tract infection	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (25.0%)	1 (50.0%)	12 (26.1%)
Infusion related reaction	4 (9.1%)	1 (50.0%)	5 (10.9%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (9.1%)	0	4 (8.7%)
Hyperlipidaemia	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (34.1%)	1 (50.0%)	16 (34.8%)
Arthralgia	10 (22.7%)	0	10 (21.7%)
Back pain	3 (6.8%)	1 (50.0%)	4 (8.7%)
Nervous system disorders	6 (13.6%)	0	6 (13.0%)
Headache	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)
Psychiatric disorders	7 (15.9%)	1 (50.0%)	8 (17.4%)
Insomnia	3 (6.8%)	1 (50.0%)	4 (8.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (18.2%)	0	8 (17.4%)
Rhinorrhoea	3 (6.8%)	0	3 (6.5%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: Table 14.3.1.2.5.3_A 改変

表 2.7.4-25　SOC 及び PT 別の TEAE（日本人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
Subjects with at least one event	7 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Iron deficiency anaemia	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Lymphopenia	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Ear and labyrinth disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Vertigo	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Endocrine disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Steroid withdrawal syndrome	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Eye disorders	1 (14.3%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)
Dry eye	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)
Vitreous floaters	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Gastrointestinal disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Gastritis	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Stomatitis	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
General disorders and administration site conditions	2 (28.6%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)
Malaise	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Oedema peripheral	1 (14.3%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Hepatic function abnormal	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Immune system disorders	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)
Seasonal allergy	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)

表 2.7.4-25　SOC 及び PT 別の TEAE（日本人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
Infections and infestations	3 (42.9%)	0	3 (37.5%)
Herpes zoster	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Influenza	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Nasopharyngitis	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Upper respiratory tract infection	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Infusion related reaction	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Nail injury	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Hyperlipidaemia	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (57.1%)	1 (100.0%)	5 (62.5%)
Arthralgia	4 (57.1%)	0	4 (50.0%)
Back pain	1 (14.3%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)
Psychiatric disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Insomnia	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Panic disorder	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Reproductive system and breast disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Menstruation irregular	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Oropharyngeal pain	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)

表 2.7.4-25　SOC 及び PT 別の TEAE（日本人，Any Inebilizumab 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7	AQP4-IgG sero- N = 1	Total N = 8
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (57.1%)	0	4 (50.0%)
Dermatitis	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Dry skin	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
Eczema	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Pigmentation disorder	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Vascular disorders	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
Hypertension	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

Source: Table 14.3.1.2.2.5_J

2.7.4.2.1.2.2　試験 CP200

SOC「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する治験薬投与下で発現した有害事象は，プラセボ群で最も高頻度（25%を超える発現割合）であり，これらの SOC に加えて，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」は，Inebilizumab 群全体で最も高頻度であった（CP200 CSR の表 12.2.3.1-1 及び表 14.3.1.2.2.1［Days 1-85］参照）．プラセボ群において複数被験者に発現した TEAE はなく，Inebilizumab 群全体において，PT 別で最も高頻度（15%を超える発現割合）に認められた TEAE は，関節痛，疲労，四肢痛，注入に伴う反応，及び悪心であり，このうち，悪心と注入に伴う反応は Inebilizumab 群全体においてのみ発現した（CP200 CSR の表 12.2.3.1-2 参照）．

Day 85 以降，プラセボ群において TEAE は認められず，Inebilizumab 群全体では 24 名のうち 8 名に 23 件の TEAE が認められた．Day 85 以降に発現した TEAE の種類にパターンは認められなかったが，高用量コホートの B 細胞減少期間の方が長かったため，高用量コホートの被験者の試験期間は，低用量コホートの被験者よりも長かった点に留意すべきである（CP200 CSR の第 12.2.3.1 項）．

2.7.4.2.1.2.3　試験 1102

試験 1102 において，Inebilizumab 群全体で最も高頻度（発現割合 14%以上）に認められた TEAE は，PT 別で，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，注入に伴う反応であった．プラセボ群では，MS 再発の TEAE のみが複数の被験者で発現した．

注入に伴う反応は，Inebilizumab IV 群全体で 6/15 名（40.0%），プラセボ IV 群で 2/5 名（40.0%）に報告された．いずれも重症度はグレード 1 又はグレード 2 であった．SC 投与群の被験者のうち，Inebilizumab SC 群全体（300 mg）の 2/6 名（33.3%）に注射部位反応の TEAE が認められ，プラセボ SC 群では認められなかった．

2.7.4.2.1.2.4　注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.2.4.1　試験 1155

以下の AESI を解析した．

注入に伴う反応，アナフィラキシー反応，過敏症，感染症，肝機能異常，血球減少症，日和見感染症，PML

RCP（As-treated 集団）の AESI に関する重要な所見は以下のとおりである（表 2.7.4-26．詳細については 1155 CSR の第 12.2.3.4 項も参照）．

(1) アナフィラキシー反応又は過敏症又は PML の事象を発現した被験者はなく，AESI として評価はしなかったが，免疫複合体疾患は認められなかった．

(2) 注入に伴う反応を発現した被験者の割合は，本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 9.2%及び 10.7%）.
  1) Any Inebilizumab 集団において，最も多く認められた注入に伴う反応症状は，頭痛（6 名，2.7%）及び悪心（5 名，2.2%）であった.
  2) 注入に伴う反応はすべて，グレード 1 又はグレード 2 であった．注入に伴う反応の TESAE は 1 件のみであった．この事象は，Day 568 の投与中に発現した片頭痛であり，2 日後に当該被験者が片頭痛の治療のため 1 晩入院したため，重篤となった（1155 CSR の第 14.3.3.3 項に記載の被験者 [redacted] に関する叙述を参照）.
(3) 感染症が発現した被験者の割合は，両治療群において同等であった（本剤群全体 37.9%，プラセボ群 41.1%）．重篤な感染症は，プラセボ群 2 名（3.6%），本剤群 3 名（1.7%）で報告された．プラセボ群（10.7%）では，本剤群（2.9%）よりも日和見感染が認められた被験者の割合が高かった.
(4) 肝機能異常の発現頻度は，本剤群（4.6%）とプラセボ群（3.6%）で同程度であった．Any Inebilizumab 集団の 225 名のうち 2 名（0.9%）の被験者において，SOC「肝胆道系障害」のグレード 3 以上の TEAE が 3 件（急性胆管炎，急性胆嚢炎，及び肝機能異常）発現した．いずれも治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された．肝障害に関する Hy の法則を満たす症例はなかった.
(5) 血球減少症は，本剤群で 8 名（4.6%）に認められ，プラセボ群では認められなかった．好中球減少症が 4 名，リンパ球減少症が 3 名，リンパ球数減少症が 2 名，白血球減少症が 1 名で認められた．リンパ球減少症及びリンパ球数減少症は，B 細胞を減少させる作用機序と一致している．好中球減少症は，他の B 細胞減少モノクローナル抗体でも認められており（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書; OCREVUS USA PI, 2017 参照），クラスエフェクトである可能性がある.

全体として，RCP において認められた AESI プロファイルは，予想される Inebilizumab のリスクプロファイルと一致していた.

表 2.7.4-26　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象
（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

Category [a]	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Subjects with at least one event of special interest	26 (50.0%)	77 (47.8%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	27 (48.2%)	81 (46.6%)
Infusion-related reaction	5 (9.6%)	15 (9.3%)	1 (25.0%)	1 (7.7%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Anaphylactic reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	23 (44.2%)	63 (39.1%)	0	3 (23.1%)	23 (41.1%)	66 (37.9%)
Hepatic function abnormality	2 (3.8%)	8 (5.0%)	0	0	2 (3.6%)	8 (4.6%)
Cytopenia	0	8 (5.0%)	0	0	0	8 (4.6%)
Opportunistic infections	6 (11.5%)	5 (3.1%)	0	0	6 (10.7%)	5 (2.9%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)	0	0	0	0	0	0

AQP4-1 = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．
Source: Table 44, 1155 CSR.

OLP において，AESI の各カテゴリーの発現割合は RCP と同様であった（表 2.7.4-27）．注入に伴う反応の発現頻度は，Inebilizumab/Inebilizumab 群の方が低く，これは，初回投与時の方がその後の投与時よりも反応の発現頻度が高いことと一致している．OLP で報告された「PML の可能性」（報告された用語）/「進行性多巣性白質脳症」（PT）は 1 件であり，致死的 TESAE の肺炎と関連していた．この症例は，PML，急性散在性脳脊髄炎，非定型 NMOSD 発作などの鑑別診断を受けた新規脳病変を有する被験者であった．この被験者については，第 2.7.4.2.1.3 項で考察する．

表 2.7.4-27　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象
（OLP，Open-label 集団）（試験 1155）

Category [a]	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab / Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab / Inebilizumab N = 162
Subjects with at least one TEAE of special interest	26 (55.3%)	67 (44.4%)	2 (50.0%)	4 (36.4%)	28 (54.9%)	71 (43.8%)
Infusion Related Reaction	5 (10.6%)	7 (4.6%)	0	2 (18.2%)	5 (9.8%)	9 (5.6%)
Anaphylactic Reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	24 (51.1%)	62 (41.1%)	2 (50.0%)	3 (27.3%)	26 (51.0%)	65 (40.1%)
Hepatic Function Abnormality	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Cytopenia	2 (4.3%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Opportunistic Infections	2 (4.3%)	14 (9.3%)	0	0	2 (3.9%)	14 (8.6%)
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy [b]	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)

AQP4-IgG = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero+ = seropositive; sero- = seronegative; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する．
b　1 件の「PML の可能性」（報告された用語）/「進行性多巣性白質脳症」（PT）が報告された．確定診断は確立できなかったが，鑑別診断は PML，急性散在性脳脊髄炎，又は非定型 NMOSD 発作であった．
Source: Table 45, 1155 CSR.

2.7.4.2.1.2.4.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

アジア人及び日本人の RCP における AESI を表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-29 にそれぞれ示す．
全体集団とアジア人及び日本人の比較は以下のとおりである．

(1) 全体集団と同様にアジア人及び日本人においても，アナフィラキシー反応，過敏症，PML 又は免疫複合体疾患の事象は認められなかった．
(2) 注入に伴う反応の発現割合は，RCP の本剤群において全体集団 9.2%，アジア人 10.3%，日本人 14.3%（7 名中 1 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．
  1) Any Inebilizumab 集団において，多く認められた注入に伴う反応症状は，アジア人及び日本人ともに頭痛であった［アジア人 2 名（4.3%），日本人 1 名（12.5%）］．
  2) 注入に伴う反応はすべて，グレード 1 又はグレード 2 であった．注入に伴う反応の TESAE は認められなかった．
(3) 感染症が認められた被験者の割合は，RCP の本剤群において全体集団 37.9%，アジア人 28.2%，日本人 28.6%（7 名中 2 名）であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．重篤な感染症は，本剤群において全体集団 3 名（1.7%），アジア人 1 名（2.6%）で報告された．日本人において，重篤な感染症は認められなかった．日和見感

染が認められた被験者の割合は，本剤群において全体集団 5 名（2.9%），アジア人 2 名（5.1%）であり，プラセボ群の発現割合を上回ることはなかった［プラセボ群：全体集団 6 名（10.7%），アジア人 1 名（12.5%）］．日本人において，日和見感染は認められなかった．

(4) 肝機能異常の発現頻度は，RCP の本剤群において全体集団 4.6%，アジア人 5.1%であり，全体集団とアジア人は同程度であった．日本人の本剤群における発現は 7 名中 1 名（14.3%）であった．Any Inebilizumab 集団のうちアジア人 1 名（韓国）において，SOC「肝胆道系障害」のグレード 3 の TEAE が 2 件（急性胆管炎及び急性胆嚢炎）発現した．両事象ともに回復が確認され，治験薬との関連性なしと判断された．

(5) 血球減少症は，RCP の本剤群において全体集団 8 名（4.6%），アジア人 1 名（2.6%），日本人 1 名（14.3%）に認められた．アジア人かつ日本人の 1 名に認められた事象はリンパ球減少症（グレード 2）であった．

また，試験 1155 のアジア人及び日本人の OLP における AESI を表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 にそれぞれ示す．OLP の日本人 7 名中 1 名において，日和見感染が認められた．これ以外の AESI の各カテゴリーの発現割合は，RCP と同様であった．

全体として，RCP 及び OLP において認められた全体集団，アジア人及び日本人の AESI プロファイルは同程度であり，予想される Inebilizumab のリスクプロファイルと一致していた．

表 2.7.4-28　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

Category[a]	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Subjects with at least one event of special interest	4 (50.0%)	15 (40.5%)	0	0	4 (50.0%)	15 (38.5%)
Infusion Related Reaction	0	4 (10.8%)	0	0	0	4 (10.3%)
Infusion related reaction	0	4 (10.8%)	0	0	0	4 (10.3%)
Anaphylactic Reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	4 (50.0%)	11 (29.7%)	0	0	4 (50.0%)	11 (28.2%)
Atypical pneumonia	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Bronchitis	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Gingivitis	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Hordeolum	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Influenza	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Meningitis viral	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	0
Nasopharyngitis	2 (25.0%)	5 (13.5%)	0	0	2 (25.0%)	5 (12.8%)
Periodontitis	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	0
Rhinitis	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Septic shock	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Urinary tract infection	1 (12.5%)	1 (2.7%)	0	0	1 (12.5%)	1 (2.6%)
Hepatic Function Abnormality	0	2 (5.4%)	0	0	0	2 (5.1%)
Hepatic function abnormal	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Hepatic steatosis	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)

表 2.7.4-28　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）（続き）

Category[a] / Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Cytopenia	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Lymphopenia	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Opportunistic Infections	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Influenza	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)	0	0	0	0	0	0

AQP4-1 = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

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

Source: 14.3.1.4.1.1_A

表 2.7.4-29　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（RCP，日本人，As-treated 集団）（試験 1155）

Category[a] / Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Subjects with at least one event of special interest	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Infusion Related Reaction	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Infusion related reaction	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Anaphylactic Reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	0	2 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatic Function Abnormality	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Hepatic function abnormal	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Cytopenia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Lymphopenia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (14.3%)
Opportunistic Infections	0	0	0	0	0	0
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)	0	0	0	0	0	0

AQP4-1 = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

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

Source: 14.3.1.4.1.1_J

表 2.7.4-30　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（OLP，アジア人，Open-label 集団）（試験 1155）

Category[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 42 Placebo/ MEDI551 N = 7	 MEDI551/ MEDI551 N = 35	AQP4-IgG sero- N = 2 Placebo/ MEDI551 N = 0	 MEDI551/ MEDI551 N = 2	Total N = 44 Placebo/ MEDI551 N = 7	 MEDI551/ MEDI551 N = 37
Subjects with at least one event of special interest	4 (57.1%)	13 (37.1%)	0	1 (50.0%)	4 (57.1%)	14 (37.8%)
Infusion Related Reaction	0	2 (5.7%)	0	1 (50.0%)	0	3 (8.1%)
Hypersensitivity	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Infusion related reaction	0	1 (2.9%)	0	1 (50.0%)	0	2 (5.4%)
Anaphylactic Reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	4 (57.1%)	11 (31.4%)	0	0	4 (57.1%)	11 (29.7%)
Bacterial vaginosis	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
Bronchiolitis	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Conjunctivitis	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Gingivitis	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
Herpes zoster	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Influenza	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Nasopharyngitis	1 (14.3%)	7 (20.0%)	0	0	1 (14.3%)	7 (18.9%)
Otitis media	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Pyuria	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Rhinitis	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Urinary tract infection	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
Vaginal infection	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Hepatic Function Abnormality	0	0	0	0	0	0
Cytopenia	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-30　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（OLP，アジア人，Open-label 集団）（試験 1155）（続き）

Category[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 42 Placebo/ MEDI551 N = 7	 MEDI551/ MEDI551 N = 35	AQP4-IgG sero- N = 2 Placebo/ MEDI551 N = 0	 MEDI551/ MEDI551 N = 2	Total N = 44 Placebo/ MEDI551 N = 7	 MEDI551/ MEDI551 N = 37
Opportunistic Infections	0	3 (8.6%)	0	0	0	3 (8.1%)
Herpes zoster	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Influenza	0	2 (5.7%)	0	0	0	2 (5.4%)
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero+ = seropositive; sero- = seronegative; MEDI551 = Inebilizumab.

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

Source: Table 14.3.1.4.1.2_A

表 2.7.4-31　カテゴリー別の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（OLP，日本人，Open-label 集団）（試験 1155）

Category[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 6 Placebo/ MEDI551 N = 1	 MEDI551/ MEDI551 N = 5	AQP4-IgG sero- N = 1 Placebo/ MEDI551 N = 0	 MEDI551/ MEDI551 N = 1	Total N = 7 Placebo/ MEDI551 N = 1	 MEDI551/ MEDI551 N = 6
Subjects with at least one event of special interest	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
Infusion Related Reaction	0	0	0	0	0	0
Anaphylactic Reaction	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Infections	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
Herpes zoster	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Influenza	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Nasopharyngitis	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (33.3%)
Hepatic Function Abnormality	0	0	0	0	0	0
Cytopenia	0	0	0	0	0	0
Opportunistic Infections	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Herpes zoster	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Influenza	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)	0	0	0	0	0	0

AQP4-IgG = autoantibodies to AQP4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero+ = seropositive; sero- = seronegative; MEDI551 = Inebilizumab.
a　被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリーにつき 1 件として計上する.
Source: Table 14.3.1.4.1.2_J

2.7.4.2.1.2.4.2　試験 CP200

注入に伴う反応は，プラセボ群では認められず，Inebilizumab 群全体では 24 名のうち 4 名の被験者（16.7%）に認められた．1 名を除き，重症度はグレード 1 又はグレード 2 であり，重篤なものはなく，いずれも 2 日以内に回復した．治験薬投与前に，アセトアミノフェン又は等価用量のパラセタモールの経口投与，ジフェンヒドラミンの経口投与，メチルプレドニゾロン又は等価用量のグルココルチコイドの IV 投与の前投薬を受けた被験者では，注入に伴う反応は発現しなかった．

プラセボ群又は Inebilizumab 群全体のいずれにおいても，過敏症，免疫複合体疾患，血球減少症，重篤な感染症，又は PML などの TEAE は認められなかった．

詳細については，CP200 の第 12.2.3.5 項参照のこと．

2.7.4.2.1.2.4.3　試験 1102

プラセボ IV 投与群の 2/5 名（40.0%）及び Inebilizumab IV 投与群全体の 6/15 名（40.0%）に注入に伴う反応の TEAE が認められた．注入に伴う反応の TEAE はいずれも重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり，治験薬との関連性ありと判定された．SC 投与群の被験者のうち，注射部位反応の TEAE が発現した被験者は，プラセボ SC 群では認められず，Inebilizumab SC 群全体では 2/6 名（33.3%）であり，Inebilizumab 300 mg SC 群で発現した．

プラセボ群又は Inebilizumab 群全体のいずれにおいても，Inebilizumab の潜在的リスクと関連する，過敏症，免疫複合体疾患，重篤な感染症，又は PML などの TEAE は認められなかった．プラセボ群の 7 名のうち 1 名（14.3%）において貧血症の TEAE が認められた．プラセボ群又は Inebilizumab 群全体のいずれにおいても，好中球減少症，発熱性好中球減少症，又は血小板減少症の TEAE は認められなかった．

詳細については 1102 CSR の第 12.2.3.5 項を参照のこと．

2.7.4.2.1.3　死亡

Inebilizumab の 2 つの第 I 相試験及び 1 つの第 II/III 相試験において，計 4 件の死亡が報告されており，表 2.7.4-32 に一覧を示す．

以下に，これらの事象の簡潔な叙述を示す．

表 2.7.4-32　第 I 相及び第 II/III 相 Inebilizumab 臨床試験における死亡一覧

Study Subject	Treatment Group	Study Day of Death	IP Doses Received	Days Since Last Dose Until Death	Cause of Death	AE Contributing to Death	
						MedDRA Preferred Term	Relationship to IP
Study 1155							
[redacted]	Placebo/inebilizumab 300 mg IV	62	3	10	Disease under treatment	NMOSD	Not related
[redacted]	Inebilizumab 300mg IV/inebilizumab 300 mg IV	245	3	27	Other	Pneumonia	Related
Study CP200							
[redacted]	Inebilizumab 3 mg/kg IV [a]	109 [a]	1	109	Disease under treatment	Scleroderma renal crisis	Not related
Study 1102							
[redacted]	Inebilizumab 3 mg/kg IV	133	1	133	Other	Accidental overdose[b]	Not related

AE = adverse event; IP = investigational product; IV = intravenous; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders. MedDRA version is 21.0.

a　投与は Day 1 に実施した．AE の発現は Day 62 であり，47 日後に死亡した．被験者が重篤ではないグレード 3 の注入に伴う反応を発現した時点で単回 IV 投与を中断し，被験者は治験薬の一部（計 70.63 mg）の投与を受けた．

b　偶発的な混合薬物中毒事象．

Source: Table 46, 1155 CSR; Listing 16.2.7.4 and Section 14.3.3, CP200 CSR; Tables 14.3.2.4 and 14.3.2.5 and Section 12.3.2, 1102 CSR.

(1)　試験 1155

被験者 [redacted] は，致死的 NMOSD 事象を発現した．この被験者はポーランドの 3[redacted] 歳男性で，26 年間の NMOSD の病歴があり，ベースラインの EDSS は 7.0（車椅子使用）であった．同被験者はプラセボ群に無作為に割付けられた．同被験者は，EDSS が 8.0（寝たきり，車椅子使用）に上昇した NMOSD 発作の脊髄炎を発現し，レスキュー薬としてメチルプレドニゾロン IV 投与された．治験責任医師によると，レスキュー薬の投与後に被験者は改善しなかった．同被験者は OLP に移行し，Inebilizumab の投与を受けた．OLP Day 8 に，治験実施医療機関は被験者の母親に電話で連絡した．電話による評価において，母親は被験者が衰弱しており食欲不振であると報告した．また，新規の神経学的徴候又は症状はなく，発熱もないと報告した．OLP Day 10 に，母親は被験者が呼吸していないことを発見し，救急車を呼んだ．救急医は，被験者が睡眠中に自宅で死亡したと述べた．剖検は行われなかった．治験責任医師は，死亡は高位頚髄の NMOSD 病変に起因する可能性があると考えた．

治験責任医師は，当該事象と治験薬及び治験手順との間に関連性はないと判断した．治験依頼者は本症例を，脊髄炎発現の 1 ヶ月後に被験者が本質的に寝たきりの状態にある間に突然死したと評価した．剖検が行われていないため，正確な死因を知ることは不可能であったが，治験依頼者は，最も可能性の高い死因は呼吸中枢に影響を及ぼす高位頚髄の NMOSD 病変であるとして，治験責任医師と合意した．治験依頼者は，本事象は Inebilizumab との関連性は否定されたが，プ

ラセボの投与により NMOSD 脊髄炎発作の可能性が高まった可能性があり，NMOSD 発作が被験者の死亡に寄与した可能性があることから，治験手順との関連性があるかもしれないと考えた．詳細の叙述については，1155 CSR の第 14.3.3 項を参照のこと．

被験者[redacted]は，院内感染性の人工呼吸器関連肺炎の致死的事象を発現した．同被験者はメキシコの 6[redacted]歳女性で，試験登録前にアザチオプリン 50 mg/day を 21 ヶ月間投与された．被験者は本剤群に無作為に割付けられた．Day 177 に，被験者は視神経炎発作を発現し，メチルプレドニゾロン 1 日 1 g の IV 投与で治療された．被験者は OLP に移行し，Day 219 に 3 回目の Inebilizumab 投与を受けた．Day 228 に，被験者は，亜急性の失語症発症及び右片麻痺のために病院に入院した．頭部コンピュータ断層撮影（CT）により，左前頭 - 頭頂部に低吸収病変が認められ，脳卒中の診断が示唆された．入院時の臨床検査結果は，尿中に存在する細菌を除いて正常であった．被験者は入院を続け，この間に神経学的機能に変化は認められなかった．入院 10 日目，被験者は 2 回の全身発作を経験し，約 1 分間持続する心肺停止に至った．頭部 CT により，新たに右頭頂部白質低吸収病変を認めた．治療にあたった神経科医は，CT 病変が PML に関連している可能性があるとの疑いを持った．入院 12 日目に髄液（CSF）検査を実施した．初回分析では汚染物質であると疑われる少数の菌を除き異常所見は認められなかった．入院 15 日目に実施し，中央試験機関（[redacted]）が読影した MRI では，白質及び深部灰白質を侵す多発性の融合性 T2 高信号病変，4 つの数 mm のガドリニウム増強小領域が認められ，拡散制限は認められなかった．神経-放射線科医は，これらの病変は急性散在性脳脊髄炎においてより典型的であるが，病歴を考慮すると，鑑別診断において PML も考慮すべきであると結論付けた．CSF サンプルは，まず，John Cunningham ウイルス（JCV）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）分析のために 2 つの異なる検査機関に送付された．[redacted]（[redacted] USA;[redacted] USA）は JCV の DNA が「検出不能」であると報告されたが，現地の検査機関（[redacted] Mexico;[redacted] USA）は「検出可能」であると報告された．家族は脳生検に同意しなかった．3 つ目の CSF サンプルを米国[redacted]の米国国立衛生研究所に送付し，超高感度 JCV PCR 分析を実施した．このアッセイでは JCV DNA は「検出されなかった」．

被験者は，入院 18 日目（Day 245）に院内感染性の人工呼吸器関連肺炎により死亡した．被験者の家族が剖検に同意しなかったため，分析のために脳検体を採取することはできなかった．治験責任医師は，治験薬との関連性ありと判定した．多数の専門家による本症例のレビューの後，治験依頼者は，入手可能なデータでは被験者の脳病変の原因を確定できないとの見解に至った．

これらの脳病変の鑑別診断には，PML，急性散在性脳脊髄炎，非定型 NMOSD 再発が含まれた．治験依頼者は，当該事象が Inebilizumab と関連し，治験手順と関連しないとして，治験責任医師と合意した．

この被験者に関する詳細の叙述については，1155 CSR の第 14.3.3 項を参照のこと．

アジア人及び日本人において，死亡例はなかった．

(2)　試験 CP200

3.0 mg/kg Inebilizumab 群の被験者[redacted]は，Day 62 に強皮症腎クリーゼを発現し，47 日後に死亡した．また，グレード 3 の胃前庭部毛細血管拡張症が Day 62 に発現し，グレード 4 の呼吸不全が Day 67 に発現した．これらの TESAE のうち，治験責任医師が治験薬に関連すると評価したものはなかった（CP200 CSR の第 12.3.1.1 項を参照）．この被験者に関する叙述は，CP200 CSR の第 14.3.3 項に記載する．

(3)　試験 1102

Inebilizumab 30 mg IV 群の被験者[redacted]は，試験期間中に死亡した．治験薬の最終投与を受けてから 133 日後であった．剖検報告書によると，死因は，致死的な偶発的過量投与に至った複合薬剤中毒であった．治験責任医師は，当該死亡は治験薬との関連なしと判定した（1102 CSR の第 12.3.1 項を参照）．この被験者に関する叙述は，1102 CSR の第 12.3.2 項に記載する．

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　試験 1155

RCP において，計 13 名の被験者に 1 件以上の TESAE が認められ，このうち本剤群が 8 名（4.6%），プラセボ群が 5 名（8.9%）であった（表 2.7.4-33）．PT 別で特に多い事象は認められず，SOC による傾向は認められなかった．

OLP において，21 名に 1 件以上の TESAE が認められた（表 2.7.4-34）．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は，計 11 名の被験者に認められた．このうち，4 名の被験者が尿路感染，2 名が肺炎を発現し，うち 1 名は致死的であった．3 名の被験者に NMOSD TESAE が発現し，そのうち 1 名が致死的であった（2 件の致死的 TESAE については第 2.7.4.2.1.3 項を参照）．PT 別のその他のすべての TESAE は，それぞれ 1 名の被験者に発現した．

TESAE を有するすべての被験者の叙述については，1155 CSR の第 14.3.3 項を参照のこと．

表 2.7.4-33　SOC 及び PT 別の TESAE（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Subjects with at least one TESAE [b]	5 (9.6%)	6 (3.7%)	0	2 (15.4%)	5 (8.9%)	8 (4.6%)
Eye disorders	1 (1.9%)	0	0	1 (7.7%)	1 (1.8%)	1 (0.6%)
Vision blurred	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (0.6%)
Visual acuity reduced	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Diarrhoea	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Chest pain	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Hepatobiliary disorders	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.1%)
Cholangitis acute	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Cholecystitis acute	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Infections and infestations	2 (3.8%)	2 (1.2%)	0	1 (7.7%)	2 (3.6%)	3 (1.7%)
Atypical pneumonia	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Meningitis viral	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Myelitis [c]	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pneumonia	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Septic shock	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Urinary tract infection	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Burns third degree	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Hypoglycaemia	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Arthralgia	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0

表 2.7.4-33　SOC 及び PT 別の TESAE（RCP，As-treated 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Migraine	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0
Dyspnoea	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．
b　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．
c　その後，本事象は治験実施医療機関から非感染性脊髄炎として報告されたため，その旨を記録する．
Source: Table 47, 1155 CSR

表 2.7.4-34　SOC 及び PT 別の TESAE（OLP，Open-label 集団）（試験 1155）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab /Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab /Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab /Inebilizumab N = 162
Subjects with at least one TESAE [b]	8 (17.0%)	12 (7.9%)	0	1 (9.1%)	8 (15.7%)	13 (8.0%)
Endocrine disorders	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Steroid withdrawal syndrome	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Eye disorders	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Cataract	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	2 (4.3%)	1 (0.7%)	0	0	2 (3.9%)	1 (0.6%)
Constipation	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Umbilical hernia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)

表 2.7.4-34　SOC 及び PT 別の TESAE（OLP，Open-label 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab/Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab/Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab/Inebilizumab N = 162
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pyrexia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Infections and infestations	5 (10.6%)	6 (4.0%)	0	0	5 (9.8%)	6 (3.7%)
Appendicitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Central nervous system infection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Chorioretinitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Herpes zoster	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pneumonia	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pyelonephritis chronic	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Renal abscess	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Subcutaneous abscess	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Urinary tract infection	3 (6.4%)	1 (0.7%)	0	0	3 (5.9%)	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Foot fracture	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Infusion related reaction	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Investigations	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
International normalized ratio increased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.7%)	0	1 (9.1%)	0	2 (1.2%)
Back pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pain in extremity	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	1 (9.1%)	1 (2.0%)	3 (1.9%)

表 2.7.4-34　SOC 及び PT 別の TESAE（OLP，Open-label 集団）（試験 1155）（続き）

System Organ Class [a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
	Placebo/ Inebilizumab N = 47	Inebilizumab /Inebilizumab N = 151	Placebo/ Inebilizumab N = 4	Inebilizumab /Inebilizumab N = 11	Placebo/ Inebilizumab N = 51	Inebilizumab /Inebilizumab N = 162
Neuromyelitis optica spectrum disorder	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	1 (9.1%)	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Peripheral nerve palsy	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Post cardiac arrest syndrome	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	2 (4.3%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Delirium	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Depression	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Respiratory failure	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero+ = seropositive; sero- = seronegative; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

b　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: Table 48, 1155 CSR.

2.7.4.2.1.4.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

試験 1155 の RCP におけるアジア人の TESAE の SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.4-35 に示す．

アジア人において，3 名の被験者に 1 件以上の TESAE が認められた．このうち本剤群が 2 名（5.1%），プラセボ群が 1 名（12.5%）であった．SOC「肝胆道系障害」に属する TESAE は本剤群 1 名で 2 件（急性胆管炎及び急性胆嚢炎）発現した．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は本剤群 1 名で 1 件（異型肺炎），プラセボ群 1 名で 2 件（ウイルス性髄膜炎及び敗血症性ショック）発現した．日本人に TESAE は認められなかった．

OLP におけるアジア人の TESAE の SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.4-36 に示す．

アジア人において，3 名の被験者に各 1 件の TESAE が認められた．このうち 2 名は日本人であった．SOC「感染症および寄生虫症」に属する TESAE は 2 名で帯状疱疹及び尿路感染が発現した．SOC「内分泌障害」に属する TESAE は 1 名でステロイド離脱症候群が発現した．被験者

[redacted]（日本人）は，Day 427 に帯状疱疹（グレード 2，治験薬との関連性あり）を発症し 15 日後に回復した．被験者[redacted]（アジア人，台湾）は，Day 372 に尿路感染（グレード 2，治験薬との関連性なし）を発症し，7 日後に回復した．被験者[redacted]（日本人）は，Day 79 にステロイド離脱症候群（グレード 3，治験薬との関連性なし）を発症し，49 日後に回復した．

以上の RCP 及び OLP の TESAE プロファイルについて，アジア人と全体集団の間に大きな差異は認められなかった．日本人については限られた被験者数での結果ではあるものの，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた．

表 2.7.4-35　SOC 及び PT 別の TESAE（RCP，アジア人，As-treated 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a]	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Subjects with at least one serious event[b]	1 (12.5%)	2 (5.4%)	0	0	1 (12.5%)	2 (5.1%)
Hepatobiliary disorders	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Cholangitis acute	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Cholecystitis acute	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Infections and infestations	1 (12.5%)	1 (2.7%)	0	0	1 (12.5%)	1 (2.6%)
Atypical pneumonia	0	1 (2.7%)	0	0	0	1 (2.6%)
Meningitis viral	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	0
Septic shock	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

b　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: Table 14.3.1.3.1.1_A

表 2.7.4-36　SOC 及び PT 別の TESAE（OLP，アジア人，Open-label 集団）（試験 1155）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 42		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 44	
	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 35	Placebo/ MEDI551 N = 0	MEDI551/ MEDI551 N = 2	Placebo/ MEDI551 N = 7	MEDI551/ MEDI551 N = 37
Subjects with at least one serious event[b]	1 (14.3%)	2 (5.7%)	0	0	1 (14.3%)	2 (5.4%)
Endocrine disorders	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Steroid withdrawal syndrome	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Infections and infestations	1 (14.3%)	1 (2.9%)	0	0	1 (14.3%)	1 (2.7%)
Herpes zoster	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.7%)
Urinary tract infection	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.

a　事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上する．

b　重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の生んだ子）．

Source: Table 14.3.1.3.1.2_A

2.7.4.2.1.4.2　試験 CP200

プラセボ群では TESAE は認められず（0/4 名），Inebilizumab 群全体では被験者 24 名のうち 6 名（25.0%）に 1 件以上の TESAE が認められた（これらの被験者において TESAE は計 15 件）．2 件（上室性頻脈及び鎖骨下静脈血栓症）を除くすべての事象は，治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定され，当該 2 件については別の病因も考えられた．Day 1～Day 85 に 6 件の TESAE が発現し，Day 85 以降に 9 件の TESAE が発現した．これらの事象の各々の説明は，CP200 CSR の第 12.3.1.2 項に記載されている．

2.7.4.2.1.4.3　試験 1102

プラセボ群の 7 名のうち 1 名（14.3%）及び Inebilizumab 群の 21 名のうち 3 名（14.3%）に 1 件以上の TESAE が認められた．Inebilizumab 群全体では計 4 件の事象が発現し，治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された事象は 1 件（発熱）を除く全事象であった．治療期間の Week 24 までに 3 件の TESAE が発現し，LTFU B 細胞回復期に 1 件の TESAE が発現した．これらの事象の説明は，1102 CSR の第 12.3.1.2 項に記載されている．

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

試験 1155 では，いずれの治療期間においても，治験薬投与の永続的中止に至った TEAE を発現した本剤群被験者はわずかであった．RCP において，2 名の被験者に TEAE が発現し，治験薬投与が永続的に中止された．いずれの被験者も本剤群であり，1 名（被験者[redacted]，アジア人，韓国）に異型肺炎，もう 1 名（被験者[redacted]，白人）に重症筋無力症が認められた．重症筋無力症の被験者については，治験責任医師が試験中の併用薬として禁止されている経口コルチコステロイドによる治療を選択したため，投与を中止した．OLP において，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 1 名（被験者[redacted]，日本人）にステロイド離脱症候群の TEAE が発現し，治験薬投与の永続的な中止に至った．

これらの被験者に関する叙述は，1155 CSR の第 14.3.3 項に示す．

試験 CP200 及び 1102 においては，その他の重要な有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象については，第 2.7.4.2.1.2 項に記述している．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の TESAE，及びその他の重要な AE に関する叙述は，以下のように各 CSR に記載されている．

(1)　試験 1155 は 1155 CSR の第 14.3.3 項を参照のこと
(2)　試験 CP200 は CP200 CSR の第 14.3.3 項を参照のこと
(3)　試験 1102 は 1102 CSR の第 12.3.2 項を参照のこと

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　試験 1155

臨床検査値の経時的変化の要約については，1155 CSR の第 12.4.2.1 項を参照のこと．被験者の経時的変化の要約については，1155 CSR の第 12.4.2.2 項を参照のこと．

試験中のいずれかの時点における臨床的に重要な各異常の要約については，1155 CSR の第 12.4.2.3 項を参照のこと．

ヘモグロビン, ヘマトクリット, 好酸球, 好酸球/白血球 (%), 好塩基球, 好塩基球/白血球 (%), 赤血球，平均赤血球ヘモグロビン濃度，平均赤血球容積及び血小板の血液学的検査について，RCP 又は OLP におけるベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．RCP において，本剤群のリンパ球数がプラセボ群より少ないことは，治験薬の作用機序と一致している．平均好中球濃度は，本剤群全体では減少していなかった．好中球減少症の発現数は少ないものの，プラセボ群よりも本剤群で多かった．RCP において，グレード 2 の白血球減少症の TEAE は，本剤群で多かった（本剤群 3.3%，プラセボ群 0%，RCP Week 28 時点）．

RCP において，グレード 3 以上の白血球減少症の TEAE は認められなかった．

RCP における臨床検査値の各変化で注目すべきことは，以下の臨床検査パラメータでベースラインから 2 グレードの悪化が認められた被験者の割合が，プラセボ群よりも本剤群で高いことであった．なお，グレードは National Cancer Institute の Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した．

(1)　白血球　本剤群 6.4%対プラセボ群 1.8%
(2)　リンパ球（減少）　本剤群 20.2%対プラセボ群 8.9%
(3)　好中球　本剤群 5.2%対プラセボ群 0%

Ig 濃度は Inebilizumab 投与により低下し，IgM で最も顕著であった．これは第 I 相の結果と一致している（第 2.7.4.3.3 項）．ベースラインから RCP 終了時までの総 Ig 濃度の変化率の中央値は，本剤群-10%，プラセボ群+10%であり，IgG については，本剤群-7%，プラセボ群+9%であった．OLP において，Ig 濃度はおおむね経時的に低下する傾向を示した（1155 CSR の第 12.4.2.1 項を参照）．注目すべき点は，以下のとおりである．

(1)　RCP 開始から Inebilizumab を投与した被験者において，総 Ig 濃度の変化率の中央値は，OLP Week 0 では-12.42%，OLP Week 52 では-19.48%，OLP Week 104 では-28.59%，OLP Week 143 では-40.12%であった．
(2)　RCP 開始から Inebilizumab を投与した被験者において，IgG 濃度の変化率の中央値は，OLP Week 0 では-8.88%，OLP Week 52 では-16.69%，OLP Week 104 では-25.33%，OLP Week 143 では-36.12%であった．

ベースライン時に破傷風ワクチン力価が検出された被験者（抗破傷風トキソイド IgG）において，RCP 及び OLP 中に得られた結果から，2.5 年間の Inebilizumab 投与後に破傷風ワクチン力価

の低下は示唆されなかった（1155 CSR の第 12.4.2.4 項を参照）.

RCP 又は OLP において，いずれの血清生化学検査パラメータについても，ベースラインからの変化に臨床的に意義のある傾向は認められなかった.

NMOSD 被験者では予想されたとおり，試験期間中に何らかの臨床検査値異常が認められた.

2.7.4.3.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

RCP の本剤群について，白血球，リンパ球及び好中球においてベースラインから 2 グレードの悪化が認められたアジア人及び日本人の被験者の割合を以下に示す．全体集団，アジア人及び日本人において大きな差異は認められなかった.

(1) 白血球　全体集団 6.4%，アジア人 10.3%，日本人 0%（7 名中 0 名）
(2) リンパ球（減少）　全体集団 20.2%，アジア人 17.9%，日本人 28.6%（7 名中 2 名）
(3) 好中球　全体集団 5.2%，アジア人 5.1%，日本人 0%（7 名中 0 名）

アジア人及び日本人における総 Ig 濃度及び IgG 濃度を以下に示す. 全体集団と同様にアジア人及び日本人においても，Ig 濃度は Inebilizumab 投与により経時的に低下する傾向が認められた.

(1) ベースラインから RCP 終了時までの総 Ig 濃度の変化率の中央値は，全体集団-10%，アジア人-17%，日本人-11%であった.
(2) ベースラインから RCP 終了時までの IgG 濃度の変化率の中央値は，全体集団-7%，アジア人-9%，日本人-7%であった.
(3) RCP 開始から Inebilizumab を投与した被験者において，総 Ig 濃度の変化率の中央値は，OLP Week 0 では全体集団-12.42%，アジア人-13.85%，日本人-19.47%，OLP Week 52 では全体集団-19.48%，アジア人-26.27%，日本人-26.09%，OLP Week 104 では全体集団-28.59%，アジア人-20.94%，日本人-32.98%，OLP Week 143 では全体集団-40.12%，アジア人-23.49%であった．OLP Week 143 における日本人の結果はない.
(4) RCP 開始から Inebilizumab を投与した被験者において，IgG 濃度の変化率の中央値は，OLP Week 0 では全体集団-8.88%，アジア人-9.90%，日本人-17.95%，OLP Week 52 では全体集団-16.69%，アジア人-22.14%，日本人-21.89%，OLP Week 104 では全体集団-25.33%，アジア人-13.38%，日本人-30.77%，OLP Week 143 では全体集団-36.12%，アジア人-15.24%であった．OLP Week 143 における日本人の結果はない.

全体集団と同様にアジア人及び日本人においても Inebilizumab 投与後に破傷風ワクチン力価（抗破傷風トキソイド IgG）の低下は示唆されなかった.

その他の血液学検査及び血清生化学検査の結果について，臨床的意義のある傾向は認められなかった.

2.7.4.3.2　試験 CP200

試験 CP200 では，プラセボ群及び Inebilizumab 群全体のいずれにおいても，臨床検査値，又は，生化学検査値における異常値の発現頻度及び重篤度に，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．臨床検査値の評価の詳細については，CP200 CSR の第 12.4.2 項を参照のこと.

2.7.4.3.3　試験 1102

試験 1102 では，Ig 濃度を除き，血液学的検査，血清生化学検査及び尿検査の臨床検査値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．投与期間中及び LTFU に移行した全被験者において，総 Ig 濃度及び全 Ig サブタイプ（IgA，IgE，IgG，IgM）濃度について，Inebilizumab 投与群全体でベースラインからの低下が認められた．Inebilizumab 投与群においてベースラインから最も大きく低下したのは IgM であった．IgM 又は他の Ig サブタイプの減少について，明らかな臨床的意義は認められなかった．臨床検査値の評価の詳細については，1102 CSR の第 12.4.2 項を参照のこと．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　試験 1155

試験 1155 において，バイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（1155 CSR の第 12.5 項を参照）．

2.7.4.4.1.1　サブグループ解析（アジア人，日本人）

アジア人，日本人においてもバイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

2.7.4.4.2　試験 CP200

試験 CP200 において，Inebilizumab 投与後に認められたバイタルサイン及び ECG に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（CP200 CSR の第 12.5 項を参照）．

2.7.4.4.3　試験 1102

試験 1102 において，Inebilizumab 投与後に認められたバイタルサイン及び ECG に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（1102 CSR の第 12.5 項を参照）．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

試験中の性別，人種，抗薬物抗体（ADA）の血清反応性に基づき，試験 1155 の RCP において報告された TEAE をサブグループ解析することにより，内因性因子が Inebilizumab の AE プロファイルに及ぼす影響を評価した．要約を以下に示す．

(1)　性別（男性又は女性）

概要は 1155 CSR の表 14.3.1.2.1.1.1，SOC 及び PT 別の TEAE は 1155 CSR の表 14.3.1.4.5.1 及び表 14.3.1.4.5.2

(2) 人種（アメリカインディアン又はアラスカ原住民，アジア系，黒人又はアフリカ系アメリカ人，白人，その他）
概要は 1155 CSR の表 14.3.1.2.1.1.2，SOC 及び PT 別の TEAE は 1155 CSR の表 14.3.1.4.5.3

(3) ADA 血清反応性（陽性又は陰性）
SOC 及び PT 別の TEAE は 1155 CSR の表 14.3.1.4.6.1 及び表 14.3.1.4.6.2

注入に伴う反応を含む TEAE の発現割合について，ADA の血清反応性に基づく差は認められなかった．アメリカインディアン又はアラスカ先住民の被験者では TEAE の報告が少なかった（本剤群 28.6%対全集団 71.8%，プラセボ群 40.0%対全集団 73.2%）．性別及び人種別に解析した場合には，他に注目すべきサブグループ間の差は認められなかったが，一部のサブグループでは被験者数が少なすぎたため，不均衡が存在する可能性について結論を導き出すことはできなかった．

ピボタル試験 1155 を含む Inebilizumab の臨床試験において，65 歳以上の被験者の数は，若年被験者と異なる反応を示すかを判定するのに十分ではなかった．

母集団薬物動態（PK）解析の結果，性別，年齢，人種による Inebilizumab のクリアランスへの有意な影響は認められなかった．

Inebilizumab に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．軽度から中等度の糸球体濾過量減少及び軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者が臨床試験に含まれている．母集団 PK 解析に基づくと，Inebilizumab のクリアランスは，正常及び軽度/中等度の肝機能障害，並びに正常及び軽度/中等度の腎機能障害を有する NMOSD 被験者において同等であった．

2.7.4.5.2　外因性要因

地域（欧州・イスラエル，北米，環太平洋諸国・アジア，その他）別及び，NMOSD 発作予防のための治療歴（治療歴あり又は治療歴なし）別に，試験 1155 の RCP において報告された TEAE をサブグループ解析することにより，外因性要因が AE プロファイルに及ぼす影響を評価した．要約を以下に示す．

(1) 地域（欧州・イスラエル，北米，環太平洋諸国・アジア，その他）
概要は 1155 CSR の表 14.3.1.2.1.1.3，SOC 及び PT 別の TEAE は 1155 CSR の表 14.3.1.4.5.4

(2) NMOSD 発作予防のための治療歴（治療歴あり又は治療歴なし）
概要は 1155 CSR の表 14.3.1.2.1.1.4，SOC 及び PT 別の TEAE は 1155 CSR の表 14.3.1.4.5.5

本剤群内において，TEAE が 1 件以上報告された割合は，NMOSD 治療歴のあるサブグループの方が，NMOSD 治療歴のないサブグループよりも高かった（80.7%対 55.0%）．TEAE を地域別に解析したところ，注目すべき差は認められなかった．ただし，一部のサブグループでは被験者数が少なすぎたため，不均衡が存在する可能性について結論を導き出すことはできなかった．

2.7.4.5.3　薬物相互作用

Inebilizumab について薬物相互作用試験は実施していない.

ヒト化 IgG1κ mAb である Inebilizumab のクリアランスには，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合機序は関与しない．Inebilizumab の主要消失経路は，内因性 IgG のものと同じ様式の細網内皮系によるクリアランスである．そのため，Inebilizumab と他の薬物の間の PK 相互作用の潜在的リスクは小さいといえる．母集団解析に基づくと，NMOSD 患者がよく用いる低分子薬（パラセタモール，ジフェンヒドラミン，プレドニゾロン，及びメチルプレドニゾロン）は，Inebilizumab の PK に効果を示さない.

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

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

Inebilizumab の臨床試験から得られた妊婦への曝露に関するデータでは，薬物に起因したリスクに関する情報を提供するためには不十分である.

Inebilizumab 3 mg/kg 及び 30 mg/kg を投与したマウスを用いて実施した出生前及び出生後発生毒性試験の結果では，母動物，胚・胎児発生及び出生後発育への影響は認められなかった．F0 母動物，F1 出生児の全身及び生殖能，F2 の胚・胎児発生に関する無毒性量は，評価された最高用量である 30 mg/kg/dose と考えられた．F1 出生児では，Inebilizumab の両投与量で B 細胞数減少の回復後でもキーホールリンペットヘモシアニンに対する抗体産生能の減少が認められた．したがって，F1 出生児の発生及び免疫機能に対する無毒性量は決定できなかった.

huCD19 トランスジェニックマウスを用いて実施した受胎能及び胚・胎児発生毒性試験では，Inebilizumab の投与により受胎率及び妊娠マウス数/同居マウス数比の減少が認められたが，胚・胎児発生に対する Inebilizumab の影響は認められなかった．母動物への投与により胎児の肝臓において huCD19+ B 細胞の減少が認められたことから，Inebilizumab は胎盤を通過し，B 細胞を減少させることが示唆されたが, 胎児においてこの B 細胞減少による毒性所見は認められなかった.

ヒト乳汁中への Inebilizumab の移行性，母乳栄養児への影響，乳汁産生への影響に関するデータはない．また，マウスを用いた出生前及び出生後発生毒性試験における授乳マウスの乳汁中での Inebilizumab の有無に関するデータもない．抗体を含む多くの薬物がヒト乳汁中に移行するため，授乳中の女性には授乳中の乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため，治療中及び Inebilizumab 最終投与後少なくとも 6 ヶ月間（2×5 半減期）は授乳しないよう助言すべきである.

試験中に 1 件の妊娠が認められた．以下，概要を記述する．被験者 [redacted] はロシア連邦の2[redacted] 歳の白人女性であり，Inebilizumab に無作為に割付けられた．被験者は試験中に経口避妊薬（デソゲストレル/エチニルエストラジオール）を使用していた．妊娠が報告され，受胎日は Day 647 であると推定された．妊娠前の Inebilizumab の最終投与は，推定受胎日の 78 日前に実施した．治

験薬投与は中止され，被験者の最終来院は Day 771 であった．被験者は安全性追跡調査期間に組入れなかった．妊娠中，出産時の合併症はなく，乳児に先天異常はなかった．この被験者に関する叙述は，1155 CSR の第 14.3.3 項に記載する．

2.7.4.5.5　過量投与

試験 1102 では，Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab 600 mg を IV 投与したが，MS 被験者における安全性プロファイルは許容可能であった．

Inebilizumab の過量投与に対する特別な治療法はない．過量投与が生じた場合には，必要に応じて適切なモニタリングを行い，支持的に治療すること．

2.7.4.5.6　薬物乱用

Inebilizumab による患者の薬物乱用又は依存の可能性を示すエビデンスはなく，予測もされない．

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱又は反跳作用を評価するための試験は実施されていない．

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

Inebilizumab の作用機序に基づき，運転及び機械の使用能力に影響を及ぼさないか，又は無視できる程度であると予想される．

2.7.4.6　市販後データ

Inebilizumab は，いずれの国においても承認又は販売されていない．

2.7.4.7　長期安全性データ

OLP 継続中の試験 1155 について，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点における安全性データを Module 5.3.5.4-6「4-MONTH SAFETY UPDATE」に示す．更新されたデータのうち主な内容を以下に要約する．

新たに 3 名が OLP へ移行し，Open-label 集団の被験者数は 216 名，Any Inebilizumab 集団の被験者数は 225 名であった．Inebilizumab の総曝露人年は 476.27 年であった．死亡例の追加はなく，新たに 1 名で治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた．TEAE プロファイルに新たな懸念は認められず，アナフィラキシー反応，過敏症又は PML の TEAE は認められていない．OLP に

おいて新たに認められた TESAE は，SOC「血液およびリンパ系障害」に属する好中球減少症 1 名，SOC「肝胆道系障害」に属する急性胆嚢炎 1 名，SOC「感染症および寄生虫症」に属する尿路感染 2 名，菌血症 1 名，細気管支炎 1 名，蜂巣炎 1 名，椎間板炎 1 名，副鼻腔炎 1 名，SOC「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する結腸癌第 3 期 1 名，SOC「神経系障害」に属する痙攣発作 1 名，SOC「腎および尿路障害」に属する急性腎障害 1 名であった．これらのうち，治験薬との関連性ありと判断された TESAE は，細気管支炎，蜂巣炎，副鼻腔炎及び好中球減少症であった．また，新たに 1 名の被験者において妊娠が認められた．本被験者は OLP を中止し，安全性追跡調査期間へ移行した．臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に新たな安全性の懸念はなかった．

日本人において新たに 1 名が OLP へ移行し，Open-label 集団及び Any Inebilizumab 集団の被験者数は 8 名であった．日本人において新たに認められた TEAE はグレード 1 又は 2 であり，いずれも治験薬との関連性なしと判断された．日本人において新たな TESAE は認められなかった．全体集団と同様に，日本人においても臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見及び自殺念慮/自殺行動に新たな安全性の懸念はなかった．

以上の更新された安全性データより，全体集団及び日本人において安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えられた．

2.7.4.8　アジア人及び日本人における長期安全性データ

OLP 継続中の試験 1155 について，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点におけるアジア人及び日本人の安全性データを追加解析し，Module 5.3.5.4-9 に示す．更新された安全性データより，アジア人及び日本人において安全性上の新たな懸念は示されておらず，2018 年 10 月 26 日カットオフデータと同様，Inebilizumab の良好な安全性プロファイルが認められた．

2.7.4.9　最新の安全性データ

OLP 継続中の試験 1155 の最新の安全性データとして，Module 5.3.5.4-10「DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT（報告期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」から要約を以下に示す．

当該報告期間に治験薬を投与した試験は試験 1155 のみであり，治験薬の投与を新規開始した被験者はいなかった．なお，事象名は MedDRA ver.22.1 で示す．

当該報告期間中，4 名 5 件の重篤な副作用（臨床検査異常，肺炎，細菌性肺炎，インフルエンザ性肺炎及び尿路感染）が報告され，いずれも予測できない重篤な副作用（SUSAR）と判断された．このうち 4 件は SOC「感染症および寄生虫症」に属する事象であった．なお，5 件の SUSAR のうち 2 件（臨床検査異常及びインフルエンザ性肺炎）は，当該報告期間中に治験薬との因果関係が否定された．

当該報告期間中に報告された 4 名 5 件の重篤な副作用について詳細を示す．

(1) 5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]，日本）は，本剤投与開始から約 3 年後に細菌性肺炎を発現し，入院した．本事象は抗生物質治療により約 2 週間後に回復した．しかし，約 5 週間後に SUSAR である肺炎が発現し，被験者は再入院した．本事象も抗生物質治療により約 1.5 ヶ月後に回復した．
(2) 3[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]，米国）は，本剤投与開始から約 9 ヶ月後に尿路感染を発現し，入院した．本事象は抗生物質治療により約 1 ヶ月後に回復した．
(3) 5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]，チェコ共和国）は，本剤投与開始から約 4.5 年後にインフルエンザ性肺炎を発現し，入院した．本事象は抗生物質治療により約 2 週間後に回復した．当初，治験薬との関連性ありと報告したが，後に，事象名はインフルエンザに変更され，治験薬との因果関係は否定された．
(4) 5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]，コロンビア）は，SOC「臨床検査」に属する，グレード 1 の臨床検査異常が発現した．本剤投与開始から約 3 年後に，1～6 日間持続する黄疸，黄疸尿及び無胆汁症の症状を伴う医学的に重要な肝機能検査結果を示した．本被験者は，中止基準に適合したため投与を中止した．本事象は発現から 2 ヶ月後に臨床的に正常と報告され，臨床検査値はベースライン値に回復した．当初，治験薬との関連性ありと判断したが，後に，本事象は肝機能異常に変更され，治験薬との因果関係は否定された．

当該報告期間中，死亡は認められなかった．ただし，本 DSUR のデータロック以降に 1 名の死亡が報告された．臨床的に重要な安全性情報として，詳細を以下に示す．

6[redacted] 歳の女性に異型肺炎が発現した．本被験者は，本剤投与開始約 3 年 3 ヶ月後，軽度の不快感及び痰を伴う軽度の咳嗽が発現し，重度の呼吸窮迫となり入院した．胸部 X 線は両側の複数の肺胞浸潤を示し，迅速 COVID-19 検査結果は陰性であった．その後，COVID-19 の再検査は実施していない．入院後，急性腎不全を発症し，血行動態が不安定となったため，COVID-19 集中治療室に移り，人工呼吸器が装着された．胸部コンピュータ断層撮影は両肺野にすりガラス陰影を示した．治療を行ったが，本被験者は事象発現から 20 日後に死亡した．剖検は実施されなかった．治験担当医師は，治験薬との関連性なしと判断した．治験依頼者は当初，この評価に同意せず，治験薬との関連性ありと報告した．しかし，本事象は COVID-19 感染による可能性があるため，治験薬との関連性なしに変更された．

以上の最新の安全性データより，当該報告期間中に安全性上の理由により講じられた措置はなく，これまでの安全性リスクに変わりはない．

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 4

2.7.5　参考文献

Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. Mult Scler. 2019 Feb;25(2):235-45.

Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. Ann Neurol. 2008;63(3):395-400.

Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. Mult Scler. 2011;17(10):1225-30.

Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(3):e104.

Bretz, F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedure. Sat Med. 2009;28(4):586-604.

Browning JL. B cells move to centre state: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(7):564-76.

Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, 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 BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open-label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;64(7):1270-2.

Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, Cohen J, Hartung HP, Aktas O, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – Ethical and design considerations. Mult Scler. 2016;22(7):862-72.

Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016;36:205-212.

Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristis, course and prognosis of relapsing devic's neuromyelitis optica. J. Neurol. 2004;251(1):47-52.

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

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358(7):676-88.

Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damchroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.

Hey SP, Kimmelman J. The questionable use of unequal allocation in confirmatory trials. Neurology. 2014;82:77-9.

Huffstutter JE, Taylor J, Schechtman J, Leszczynski P, Brzosko M, Sedarati F, et al. Singleversus dual-infusion of B-cell-depleting antibody ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the Phase III FEATURE trial. Int J Clin Rheumatol. 2011;6(6):689-96.

Ip VH, Lau AY, Au LW, Fan FS, Chan AY, Mok VC, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci. 2013;324:38 9.

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinsky N, Kurpp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. Arch Neurol. 2008;65(11):1443-8.

Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elsone L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Aug;84(8):922-30.

Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol. 2010;6(7):383-92.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyletis optica: A multicenter study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.

Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet. 2011;378(9805):1779-87.

Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jan; 18(1):2.

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 Nov;68(11):1412-20.

Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. J Clin Neurol. 2011 Sept;7(3):115-27.

Kitley J, Leite NI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain. 2012 Nov;135:1834-49.

Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenny E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. Neurology. 2012 Sep;79(12):1273-7.

Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol. 2014;71(3):276-83.

Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Clin Transl Neurol. 2017 May 9;4(6):369-80.

Kubiak RJ, Zhang L, Zhang J, Zhu Y, Lee N, Weichold FF, et al. Correlation of screening and confirmatory results in tiered immunogenicity testing by solution-phase bridging assays. J Pharm Biomed Anal. 2013;74:235-245.

Lee JW, Weiner RS, Sailstad JM, Bowsher RR, Knuth DW, O'Brien PJ, et al. Method validation and measurement of biomarkers in nonclinical and clinical samples in drug development: a conference report. Pharm Res. 2005;22(4):499-511.

Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. J Neuroinflamm. 2011;8:184.

Marrie RA and Gryba C. The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Int J MS Care. 2013;15:113-8.

Millen B, Dmitrienko A. Chain procedures: a class of flexible closed testing procedures with clinical trial applications. Stat Biopharm Res. 2011; 3:14-30.

Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs, Ordinance of the Ministry of Health and Welfare No. 28 of 27 Mar 1997, as last amended by the Ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare No. 161 of 28 Dec 2012.

Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;65(9):1479-82.

Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, Hari-Krishna B, Yadav R, Pal PK, et al. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica? Mult Scler. 2017;23(6):810-7.

OCREVUS (ocrelizumab). US Prescribing information. Genentech, San Francisco, CA, USA; Approval 2017. [cited 2020 Mar 23]. Available from:
https://www.gene.com/download/pdf/Ocrevus prescribing.pdf

Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. Neurol Res Int. 2012;2012:460825.

Ohmachi K, Ogura M, Suehiro Y, Ando K, Uchida T, Choi I, et al. A multicenter phase I study of inebilizumab, a humanized anti-CD19 monoclonal antibody, in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma and multiple myeloma. J Hematology. 2019;109:657-64.

Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Mult Scler. 2015;21(7):845-53.

Perumal JS, Kister I, Howard J, Herbert J. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(1):e61.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an openlabel pilot study. Lancet Neurol. 2013;12(6):554-62.

Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Ann N Y Acad Sci. 2016 Feb; 1366(1): 20–39.

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gomez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1229-37.

Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2012 Sep;44(9):1519-30.

Streicher K, Morehouse CA, Groves CJ, Rajan B, Pilataxi F, Lehmann KP, et al. The plasma cell signature in autoimmune disease. Arthritis Rheumatol. 2014;66:173–84. doi: 10.1002/art.38194

Wingerchuk DM, Hoogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66:1485-9.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

今村久司, 田中正美, 北川尚之, 田原将行, 大野美樹, 田中恵子, 他. Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み. 臨床神経学. 2009;49(8):457-62.

多発性硬化症治療ガイドライン 2010 [Internet]．日本神経学会．[cited 2020 Dec 18] ．Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/msgl/sinkei_msgl_2010_11.pdf

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 [Internet]．日本神経学会．[cited 2020 Apr 3]．Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/msgl/koukasyo_onm_2017_03.pdf

千原典夫，山村隆．第 4 章 3　視神経脊髄炎（NMO）の治療：山村隆編．多発性硬化症（MS）診療のすべて．東京：診断と治療社; 2012. p. 181-7

リツキサン注 10 mg/mL 添付文書．2017 年 6 月改訂（第 22 版）．

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社