目次

略語・略号一覧.....4
2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　強皮症患者を対象とした試験（MEDI-551MI-CP200）.....6
2.7.6.1.1　試験概要.....6
2.7.6.1.2　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）.....19
2.7.6.2　再発型多発性硬化症患者を対象とした試験（CD-IA-MEDI-551-1102）.....27
2.7.6.2.1　試験概要.....27
2.7.6.2.2　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）.....41
2.7.6.3　視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした試験（CD-IA-MEDI-551-1155）.....44
2.7.6.3.1　試験概要.....44
2.7.6.3.2　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）.....68

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
AE	Adverse Event	有害事象
AESI	adverse events of special interest	注目すべき有害事象
AQP4-IgG	autoantibodies to aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
ECG	electrocardiogram	心電図
EDSS	(Kurtzke) Expanded Disability Status Scale	（Kurtzke）総合障害度評価尺度
HR	hazard ratio	ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-To-Treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
LTFU	long-term follow-up	長期追跡
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-Label Period	非盲検期間
PC	plasma cell	形質細胞
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
RCP	Randomized-Controlled Period	無作為化比較期間
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下（投与）
SDMT	symbol digit modalities test	符号数字モダリティー検査
SFP	Safety Follow-up Period	安全性追跡調査期間
SOC	system organ class	器官別大分類
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

2.7.6　個々の試験のまとめ

Study ID Design	Diagnosis of Enrolled Subjects	Test Product Dosage regimen, Route of Administration, and Duration of treatment	Number of Subjects	Study Objectives
Phase 1 Safety, Tolerability, PK, and PD				
MI-CP200 Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy	Cohort 1: 0.1 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Cohort 2: 0.3 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Cohort 3: 1.0 mg/kg single IV inebilizumab or Placebo Cohort 4: 3.0 mg/kg single IV inebilizumab or Placebo Cohort 5: 10.0 mg/kg single IV inebilizumab or placebo Randomized period: Single dose + 84 days follow-up	28 randomized Cohort 1 (n = 1) Cohort 2 (n = 4) Cohort 3 (n = 6) Cohort 4 (n = 6) Cohort 5 (n = 7) Placebo (n = 4)	Evaluate the safety and tolerability of escalating single IV doses of inebilizumab in adult subjects with SSc who had at least moderate skin thickening in an area suitable for repeat biopsy.
CD-IA-MEDI-551-1102 Phase 1, multicenter, multinational, randomized, blinded, placebo-controlled, dose-escalation study	Subjects with relapsing forms of MS	Fixed IV dose on Day 1 and Day 15: Cohort 1: 30 mg IV inebilizumab or placebo Cohort 2: 100 mg IV inebilizumab or placebo Cohort 5: 600 mg IV inebilizumab or placebo Single SC dose: Cohort 3: 60 mg SC inebilizumab placebo Cohort 4: 300 mg SC inebilizumab or placebo Treatment/ follow-up period: 169 days	28 subjects randomized IV: Cohort 1 (n = 5 [a]) Cohort 2 (n = 4 [a]) Cohort 5 (n = 6) Placebo (n = 5) SC: Cohort 3 (n=3) Cohort 4 (n = 3) Placebo (n = 2)	Evaluate the safety and tolerability of ascending IV and SC doses of inebilizumab in adult subjects with relapsing forms of MS.
Phase 2/3 Efficacy and Safety				
CD-IA-MEDI-551-1155 A multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension	Adults with active NMOSD	Randomized-controlled period: 300 mg IV inebilizumab or placebo on Day 1 and Day 15 (3:1 ratio) Open-label period: 300 mg IV inebilizumab on OLP Day 1, blind 300 mg IV inebilizumab (or placebo) on OLP Day 15, then 300 mg IV inebilizumab Q26W thereafter RCP (197 days) OLP (minimum 1 year, maximum of 3 years from date of last subject into the OLP)	231 randomized inebilizumab, n = 175 (174 treated) Placebo, n = 56	Compare the efficacy of inebilizumab versus placebo in reducing the risk of an NMOSD attack in subjects with NMOSD.

AQP4-IgG = aquaporin-4-antibody; IV = intravenous, NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; OLP= open-label period; P = placebo; PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, Q26W = once every 26 weeks; RCP = randomized, controlled period; SC = subcutaneous.

a　試験 1102 では，6 名の被験者がコホート 1 の Inebilizumab 30 mg 投与に無作為割付されたが，1 名の被験者が 30 mg ではなく 100 mg の投与を受けた.

2.7.6.1　強皮症患者を対象とした試験（MEDI-551MI-CP200）

［添付資料：5.3.4.2-1］評価資料

2.7.6.1.1　試験概要

項目	内容
試験課題名	強皮症患者における Inebilizumab の安全性及び忍容性を検討する第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験
試験番号	MEDI-551MI-CP200
試験実施施設	3 ヶ国（米国，カナダ，英国）の 13 施設
治験実施期間	2010 年 3 月 19 日～2014 年 3 月 19 日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的は，反復して生検を行える部位に少なくとも中等度の皮膚の肥厚を認める強皮症（全身性強皮症；SSc）成人被験者を対象に，静脈内（IV）投与による Inebilizumab の単回投与，用量漸増試験で安全性及び忍容性を評価することであった． 副次的目的 (1) Inebilizumab の薬物動態（PK）を評価すること (2) 血液中の B 細胞数に対する Inebilizumab の作用を検討することによって，Inebilizumab の薬力学を評価すること (3) Inebilizumab の免疫原性を評価すること 探索的目的 (1) Inebilizumab が疾患活動性の指標及び患者報告アウトカム（PRO）に及ぼす作用を評価すること (2) Inebilizumab が遺伝子発現，B 細胞数及び他の細胞成分，並びに細胞外基質を含め，皮膚病変部に及ぼす作用を評価すること (3) 血液中及び/又は血清中の Inebilizumab が，コラーゲンの代謝回転のマーカー，自己抗体，遺伝子発現，細胞成分，及び炎症性たん白質に及ぼす作用を評価すること (4) DNA 多型と Inebilizumab の安全性との間に関連性があるかどうかを評価すること
治験方法	5 名から 7 名の被験者からなる 5 つのコホート（0.1 mg/kg コホートは 1 名）に対し，5 段階の Inebilizumab 用量（0.1，0.3，1.0，3.0，又は 10.0 mg/kg）のうち 1 用量又はプラセボを単回 IV 投与した．3.0 mg/kg コホートの最初の被験者において，治験薬投与中に中等度の注入に伴う反応が発現したため，治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書の改訂 [redacted]），それ以降のすべての被験者においては，注入に伴う反応を最小限に抑えるために，Inebilizumab 投与の 30～60 分前に，前投薬としてアセトアミノフェン又はパラセタモール経口投与（500～650 mg），ジフェンヒドラミン経口投与（25～50 mg），及びメチルプレドニゾロン（100 mg）又は等価のグルココルチコイドを IV 投与した．Day 1 に Inebilizumab 又はプラセボを単回 IV 投与し，Day 85 まで追跡調査した．被験者は本治験に約 105 日間参加する予定であった（スクリーニング期間最長 21 日間，治験薬の最終投与後の追

項目	内容
治験方法（続き）	跡調査期間 84 日間）．B 細胞数の回復の観察が必要な被験者は，1 年以上の期間の延長が可能な長期追跡調査（LTFU）期間に移行して引き続き治験を続行した.
被験者数（計画時及び解析時）	少なくとも被験者 27 名の無作為化/組入れを予定していた．28 名の被験者が治験への参加に同意し，無作為化された．安全性及び有効性に関して被験者 28 名を対象に解析を行った.
対象	アメリカリウマチ協会（American Rheumatism Association［American College of Rheumatology］）の SSc 予備分類基準を満たし，スクリーニング時点で 18 歳以上の成人で，反復して生検を行える部位の少なくとも 1 ヶ所に中等度の皮膚の肥厚（modified Rodnan Total Skin Score［mRTSS］による評価スコアが少なくとも 2 点）を認めた患者.
被験薬	被験薬：Inebilizumab 用量及び剤型：[redacted] 投与方法：IV
対照薬	対照薬：プラセボ 用量及び剤型：[redacted] 投与方法：IV
試験期間	本治験は約 105 日間（スクリーニング期間最長 21 日間，治験薬の最終投与後の追跡調査期間 84 日間）で構成された．また，B 細胞数の回復の観察が必要な被験者は，1 年以上の期間の延長が可能な長期追跡調査（LTFU）期間に移行して引き続き治験を続行した.
評価項目	安全性 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE），バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査値（血清生化学検査，血液学的検査，尿検査） 薬力学 血液中の B 細胞数に対する Inebilizumab の作用を, フローサイトメトリーを用いて評価する 薬物動態/免疫原性 血清中 Inebilizumab 濃度；個々の血清中濃度及び平均血清中濃度-時間曲線プロファイル；ノンコンパートメントモデルによる PK データ解析；血清中抗 Inebilizumab 抗体の有無 疾患活動性 肺機能検査（PFT），mRTSS，及び European Disease Activity Index（EDAI）

項目	内容
評価項目（続き）	患者報告アウトカム Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）と SSc 数値評価スケール（NRS）を併用 バイオマーカー 形質細胞の遺伝子発現
統計手法	主要変数 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（version 17.0）器官別大分類，基本語，重症度，及び治験薬との関連性によって，TEAE 及び TESAE を要約した．National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events，Version4.0（version 4.0）に従って重症度を分類した．安全性の要約は治療群別に示し，As-treated 集団に基づいてまとめた Inebilizumab 用量群全体に関しても示した．安全性の評価を目的として治療群を比較するための統計学的検定は実施しなかった． 各治療群及び Inebilizumab 全用量複合群に関して，ベースライン及びベースライン後の各規定来院時に実施した血清生化学検査，血液学的検査，及び尿検査を含む臨床検査パラメータに関する記述統計を示す．ベースライン後の規定来院時のベースラインからの変化を治療群別に要約する．各治療群と Inebilizumab 全用量複合群のベースラインからの毒性グレードの変化は，ベースライン後の規定来院時期別に示す．心電図検査の結果（正常，異常だが臨床的意義なし，及び異常かつ臨床的意義あり）は，来院時期別，治療群別に頻度数及び割合（%）を用いて要約した．収縮期血圧，拡張期血圧，体温，及び呼吸数を含むバイタルサインは，臨床検査パラメータと同様に As-treated 集団に関して治療群別に要約した． 副次変数 薬物動態 Inebilizumab の血清中濃度データはコホート別に集計し，記述統計を併せて示した．Inebilizumab の個々の血清中濃度及び平均血清中濃度-時間曲線プロファイルをコホート別に作成した．ノンコンパートメントモデルによる PK データ解析を実施し，記述統計を示した． 薬力学 血液中の B 細胞数に対する Inebilizumab の作用を，フローサイトメトリーを用いて評価した．B 細胞数は，治験期間中の各時点の CD20 陽性 B 細胞の絶対数によって評価した． 免疫原性 血清中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体（ADA）の有無を評価した．免疫原性の結果は，検出可能な ADA が出現した被験者数とその割合（%）を治療群別に要約した．

項目	内容
統計手法（続き）	探索的変数 疾患活動性及び患者報告アウトカム 疾患活動性の指標（PFT, mRTSS, EDAI 及び患者報告アウトカム［PRO］）だけでなく，これら各指標の各来院時期のベースラインからの変化を治療群別に，Inebilizumab 全用量複合群及びプラセボ群についても記述的に要約した.
結果の要約	被験者 MI-CP200 試験は，反復して生検できる部位に少なくとも中等度の皮膚の肥厚を認める SSc 成人患者に対して，Inebilizumab の単回 IV 投与，用量漸増試験で安全性及び忍容性を評価するための多施設共同，国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．被験者 28 名を無作為に治験に組み入れ，プラセボ群 4 名，Inebilizumab 群 24 名（0.1 mg/kg コホート 1 名，0.3 mg/kg コホート 4 名，1.0 mg/kg コホート 6 名，3.0 mg/kg コホート 6 名，10.0 mg/kg コホート 7 名）であった．被験者 28 名が Day 85 までの治験を終え, 被験者 24 名が治験を完了した．治験を完了できなかった被験者のうち，1 名は死亡，1 名は追跡不能，2 名が同意撤回であった．被験者 28 名に対して治験薬（Inebilizumab 又はプラセボ）を投与した．Inebilizumab の増量は本治験で評価する最高用量（10.0 mg/kg）で完了した. プラセボ群と Inebilizumab 群のベースラインの人口統計学的特性はおおむね類似していた．被験者集団の年齢（中央値）は 48.5 歳（範囲は 21～64 歳）で，大部分の被験者は女性（67.9%）であり，非ヒスパニック系/ラテン系（96.4%），及び白人（85.7%）であった. Inebilizumab 群とプラセボ群のベースラインの疾患の特性はおおむね類似していた．すべての被験者は，mRTSS スコアが 9 点以上であり，少なくとも中等度の皮膚の肥厚を伴う SSc に罹患していた．大部分の被験者の病態はびまん皮膚硬化型 SSc であり，すべての被験者にレイノー現象を認めた．EDAI スコアの中央値は 4.75，HAQ-DI スコアの中央値は 0.875 であった．ベースラインの PFT スコアの中央値は，努力肺活量（FVC）の絶対値で表した場合は 3.365 L，一酸化炭素肺拡散能（DL_{CO}）の絶対値で表した場合は 17.690 mL/min/mmHg であった．CD19 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 B 細胞の絶対数の中央値は，それぞれ 108.0 個/μL 及び 107.5 個/μL であり（CD19 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 B 細胞の細胞数範囲：22～626 個/μL），プラセボ群及び Inebilizumab 用量群間に大きなばらつきを認めた. 安全性 被験者 28 名に治験薬（Inebilizumab 又はプラセボ）を投与したが，Inebilizumab 全用量複合群の 3 名の被験者（1.0 mg/kg 群の 2 名及び 3.0 mg/kg 群の 1 名）においては，TEAE である注入に伴う反応が発現したために IV 投与を完了できなかった.

項目	内容
結果の要約（続き）	Day 1 から Day 85 までの間に発現した大部分の TEAE は，Inebilizumab の用量が 1.0 mg/kg 以上の場合に発現しており，半数をやや上回る事象が本治験で検討した最高用量（10.0 mg/kg）の投与時に発現した．最もよく見られた（発現割合 15%超）TEAE（基本語）は，関節痛，疲労，四肢痛，注入に伴う反応，及び悪心であり，これらのうち悪心及び注入に伴う反応は Inebilizumab 全用量複合群にのみ発現した．Inebilizumab 全用量複合群において発現した大部分の TEAE の重症度はグレード 1 又はグレード 2 であり，治験薬との関連性はなく，治験薬投与後 2 日以内には発現していなかった．安全性に関する重要な所見は注入に伴う反応であり，この事象は Inebilizumab の投与の際のリスクとして認識されている．本治験においては，後に Inebilizumab の IV 投与の前に前投薬を行うことによってこのリスクの緩和を図った．TEAE 及び副作用の内訳はそれぞれ表 2.7.6-1 及び表 2.7.6-2 に示した． プラセボ群には TESAE が発現しなかったのに対し，Inebilizumab 全用量複合群では 24 名のうち 6 名（25.0%）に 15 件の TESAE が発現し，6 件の TESAE が Day 1 から Day 85 までの間に発現していた．これには，強皮症腎クリーゼのために治験期間中に死亡した Inebilizumab 3.0 mg/kg 群の 1 名の被験者が含まれていたが，治験責任医師はこの事象と治験薬と関連性はないと評価した．2 件の TESAE が Inebilizumab 0.3 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群に発現し（上室性頻脈及び鎖骨下静脈血栓症），治験責任医師はこれらの事象は治験薬と関連性があったと評価した．しかし，どちらの症例についても別の病因の情報も提供された．そのほかすべての TESAE については，治験責任医師が治験薬との関連性はないと評価した． プラセボ群又は Inebilizumab 全用量複合群のいずれについても，血清生化学的検査，血液学的検査，若しくは尿検査の結果，バイタルサイン，又は ECG 所見に臨床的意義のある傾向を認めなかった． Inebilizumab 用量群全体において，又は Day 85 までの治療後の各来院時期若しくは B 細胞数の回復を目的とする LTFU までの治療後の各来院時期において，免疫グロブリン（Ig）M，IgG，IgA，又は IgE レベルに関して臨床的意義のある傾向は認められなかった． プラセボ群の被験者においては Inebilizumab に対する ADA は検出されず，Inebilizumab 全用量複合群の 24 名のうち 4 名の被験者（16.7%）において Inebilizumab に対する ADA が検出された．ADA 陽性の 4 名すべての被験者において，同じ用量群の ADA 陰性被験者に比べて Inebilizumab 血清中濃度が低下しており，速やかなクリアランス（CL）を示していた．しかし，ADA の存在は CD20 陽性 B 細胞の減少又は回復に影響を及ぼさなかった． 有効性 血液中の B 細胞数に対する Inebilizumab の作用 Inebilizumab は，0.3～10.0 mg/kg 用量の Inebilizumab を単回 IV 投与後，すべての被験者において循環 B 細胞の急速な減少を引き起こし，この減少状態を維持した．すべての用量群で Day 57 までに B 細胞の減少率

項目	内容
結果の要約（続き）	が約 90%となり，2 つの高用量群（Inebilizumab 3.0 mg/kg 群及び 10.0 mg/kg 群）においては更に顕著な減少を認めた．また，この 2 つの高用量群は低用量群に比べて早い時期に減少率が 90%に達した（Day 29 対 Day 57）．B 細胞減少の持続期間は用量依存的であった． 形質細胞の遺伝子発現に対する Inebilizumab の作用 Inebilizumab は，統計学的に有意で，用量依存的な全血中の形質細胞（PC）の遺伝子発現の抑制を引き起こし，最大の抑制率は高用量コホート（3.0 及び 10.0 mg/kg）の約 97%～98%であり，低用量コホート（0.1，0.3，及び 1.0 mg/kg）では抑制率の中央値は 80%であった．Inebilizumab の作用による PC 減少の持続期間も用量依存的であった. Day 85 の時点で，低用量コホートにおいて PC の遺伝子発現の明らかな回復を認め，0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 用量コホートにおいてはベースラインの約 65%まで回復，1.0 mg/kg コホートではベースラインの 30%まで回復したのに対し，3.0 mg/kg 及び 10.0 mg/kg 用量コホートでは抑制状態が持続していた．Day 365 までに Inebilizumab 全用量複合群に PC の遺伝子発現の回復を示す何らかの証拠を認め，0.3 mg/kg 群の被験者は Day 800 までに 100%の回復を示し，1.0 mg/kg 群の被験者は Day 550 までに 50%～100%の回復を示し，10.0 mg/kg 群の被験者は Day 360 までに 25%～100%の回復を示した．PC の遺伝子発現の回復は，用量依存的又は時間依存的ではなく，むしろ被験者特異的であった．回復の程度には差があったものの，LTFU 時間点における PC の遺伝子発現の回復は，B 細胞数の回復（フローサイトメトリーで計測）と正の相関関係を示した． 肺機能検査 FVC 及び DL_{CO} による PFT 評価に関して，Inebilizumab 用量群又はプラセボ群のいずれの来院においても，ベースラインから Day 85 までに機能の悪化又は改善を示唆する臨床的意義のある変化はなかった． Modified Rodnan Total Skin Score Day 85 の時点で, すべての Inebilizumab 用量群においてプラセボ群と比較したとき，ベースラインからの mRTSS 平均スコアの減少が認められた． European Disease Activity Index Inebilizumab 用量群又はプラセボ群のいずれにおいても，ベースラインから Day 85 までに EDAI 合計スコアの平均値に臨床的意義のある変化はなかった． 患者報告アウトカム： Health Assessment Questionnaire-Disability Index 及び数値評価スケール Inebilizumab 用量群又はプラセボ群のいずれにおいても，HAQ-DI 平均要約スコア又は 6 つの SSc NRS カテゴリーの平均スコアに臨床的意義のある変化はなかった．

項目	内容
結果の要約（続き）	薬物動態 Inebilizumab は低用量（1.0 mg/kg 未満）を投与した場合に速やかな CL を示した．用量 1.0 mg/kg 以上の Inebilizumab において直線的な PK が認められ，CL 及び $t_{1/2}$ の値の範囲はそれぞれ 3.49～5.31 mL/kg/day 及び 11.3～13.5 日であった．
結論	(1) Inebilizumab の投与量の増量は本治験で評価する最高用量（10.0 mg/kg）まで完了した．Inebilizumab は用量 0.1，0.3，1.0，3.0，及び 10.0 mg/kg の IV 投与において，良好な忍容性を示した． (2) 治験薬の投与の前に前投薬を行わなかった 3 分の 1 の被験者において，Inebilizumab のリスクとして認識されている注入に伴う反応が発現したが，Inebilizumab 投与の前に前投薬を行った被験者には発現しなかった． (3) Inebilizumab を投与したすべての被験者において循環 B 細胞の減少が認められた． (4) Inebilizumab は，低用量（1.0 mg/kg 未満）を投与した場合、CL は速やかであった． (5) 用量 1.0 mg/kg 以上の Inebilizumab において直線的な PK が認められ，CL 及び $t_{1/2}$ の値の範囲はそれぞれ 3.49～5.31 mL/kg/day 及び 11.3～13.5 日であった． (6) 1.0 mg/kg 以上の Inebilizumab 用量においては，同様の終末相及び同等の半減期（$t_{1/2}$；11.3～13.5 日）が認められた．Inebilizumab の終末相の半減期 $t_{1/2}$ は低用量において短縮した（0.1 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群でそれぞれ 6.79 日及び 7.11 日）． (7) IV 投与後の Inebilizumab の免疫原性は低く，被験者全体の発現割合は 16.7%であった（24 名のうち 4 名の被験者）． (8) ADA 陽性被験者においては，同用量群の ADA 陰性被験者と比較して Inebilizumab の血清中濃度が低下し，CL 速度が増加した． (9) Inebilizumab の単回投与後に，ADA 陽性被験者の B 細胞の減少又は回復に影響はなかった． (10) Inebilizumab は，統計学的に有意で，用量依存的な全血中の PC の遺伝子発現の抑制を引き起こし，最大の抑制率は高用量コホートの約 97%～98%であり，低用量コホートでは抑制率の中央値は 80%となった．Inebilizumab の作用による PC 抑制の持続期間も用量依存的であった． (11) プラセボ群の mRTSS の平均スコアはベースラインから Day 85 までの期間に増加したが，Inebilizumab 全用量複合群の平均スコアはベースラインから Day 85 までの期間で減少し，Inebilizumab が皮膚の厚さに対する臨床活性を有することを示唆していた． (12) EDAI 及び HAQ-DI と SSc NRS の組み合わせを含むその他の PRO について，又は PFT については，いずれの Inebilizumab 用量群においても臨床的意義のある変化は認められなかった．

表 2.7.6-1　TEAE の内訳（AS-treated 集団）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 17)	PLACEBO (N=4)	MEDI-551 0.1 MG/KG (N=1)	MEDI-551 0.3 MG/KG (N=4)	MEDI-551 1.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 3.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 10.0 MG/KG (N=7)	MEDI-551 TOTAL (N=24)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	14	6	6	32	27	56	127
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	3 (75.0%)	1 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	7 (100%)	23 (95.8%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
CARDIAC DISORDERS	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (16.7%)
ATRIAL FIBRILLATION	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
PERICARDIAL EFFUSION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (57.1%)	11 (45.8%)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
ABDOMINAL PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
COLITIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
COLITIS ISCHAEMIC	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
CONSTIPATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
DIARRHOEA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
DYSPHAGIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
FLATULENCE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (8.3%)
HAEMORRHOIDS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
LIP SWELLING	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
NAUSEA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
TONGUE ULCERATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
VOMITING	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
FATIGUE	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
NON-CARDIAC CHEST PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
OEDEMA PERIPHERAL	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PYREXIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)

表 2.7.6-1　TEAE の内訳（AS-treated 集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 17)	PLACEBO (N=4)	MEDI-551 0.1 MG/KG (N=1)	MEDI-551 0.3 MG/KG (N=4)	MEDI-551 1.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 3.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 10.0 MG/KG (N=7)	MEDI-551 TOTAL (N=24)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (50.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (57.1%)	11 (45.8%)
CELLULITIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
CONJUNCTIVITIS	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
GASTROENTERITIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
GASTROINTESTINAL BACTERIAL INFECTION	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
HELICOBACTER INFECTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
HERPES SIMPLEX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
INFECTED SKIN ULCER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (8.3%)
NASOPHARYNGITIS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
ORAL HERPES	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
WOUND INFECTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (25.0%)
INFUSION RELATED REACTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)
PROCEDURAL PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
PROCEDURAL SITE REACTION	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
THERMAL BURN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
INVESTIGATIONS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
BLOOD POTASSIUM INCREASED	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	4 (16.7%)
HYPERGLYCAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
HYPOKALAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
HYPOMAGNESAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
VITAMIN D DEFICIENCY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	4 (57.1%)	10 (41.7%)
ARTHRALGIA	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
BACK PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
BONE SWELLING	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
COSTOCHONDRITIS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
GROIN PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)

表 2.7.6-1　TEAE の内訳（AS-treated 集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 17)	PLACEBO (N=4)	MEDI-551 0.1 MG/KG (N=1)	MEDI-551 0.3 MG/KG (N=4)	MEDI-551 1.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 3.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 10.0 MG/KG (N=7)	MEDI-551 TOTAL (N=24)
LUMBAR SPINAL STENOSIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
MUSCLE SPASMS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
MUSCULAR WEAKNESS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
MYALGIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
PAIN IN EXTREMITY	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
PAIN IN JAW	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
PROSTATE CANCER	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
THYROID NEOPLASM	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
CERVICAL MYELOPATHY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
HEADACHE	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (12.5%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	3 (12.5%)
DEPRESSION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
INSOMNIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
RENAL FAILURE ACUTE	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SCLERODERMA RENAL CRISIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (57.1%)	7 (29.2%)
COUGH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	3 (12.5%)
OROPHARYNGEAL PAIN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
PNEUMONITIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
RALES	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
RESPIRATORY FAILURE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
RHINITIS ALLERGIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
RHINORRHOEA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (42.9%)	7 (29.2%)
NIGHT SWEATS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (8.3%)

表 2.7.6-1　TEAE の内訳（AS-treated 集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 17)	PLACEBO (N=4)	MEDI-551 0.1 MG/KG (N=1)	MEDI-551 0.3 MG/KG (N=4)	MEDI-551 1.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 3.0 MG/KG (N=6)	MEDI-551 10.0 MG/KG (N=7)	MEDI-551 TOTAL (N=24)
PRURITUS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
RASH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	3 (12.5%)
RASH ERYTHEMATOUS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SKIN EXFOLIATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SKIN SWELLING	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SKIN ULCER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
VASCULAR DISORDERS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (16.7%)
FLUSHING	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
HOT FLUSH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
SUBCLAVIAN VEIN THROMBOSIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)

TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI-551 = Inebilizumab.
As-Treated 集団は治験薬を 1 回以上投与された被験者とし，二重盲検期間に投与された用量群に従って解析した.
［1］被験者は事象の回数にかかわらず，SOC 及び PT 別に 1 件として計上した.
Source: Table 14.3.1.2.2.2，CP200 CSR.

表 2.7.6-2　副作用の内訳（As-treated 集団）

MedDRA Version 17.0 System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N = 4	MEDI-551					
		0.1 mg/kg N = 1	0.3 mg/kg N = 4	1.0 mg/kg N = 6	3.0 mg/kg N = 6	10.0 mg/kg N = 7	Total N = 24
Total number of events	0	0	2	5	6	7	20
Total subjects reporting one or more adverse events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (57.1%)	14 (58.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
Supraventricular extrasystoles	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (12.5%)
Diarrhea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Lip swelling	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Tongue ulceration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Fatigue	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)
Infusion related reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Hyperglycemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Headache	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)