表 2.7.6-2　副作用の内訳（As-treated 集団）（続き）

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
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (8.3%)
Cough	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (8.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
Night sweats	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)
Flushing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
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%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.
注：治験薬との因果関係ありは，治験責任（分担）医師により可能性あり，おそらく関連あり，又は関連ありと判定された TEAE とした.
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 12.2.3.3-1，CP200 CSR.

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）

2.7.6.1.2.1　死亡

(1) 被験者[redacted]，Inebilizumab 3.0 mg/kg

1) 叙述区分：死亡及び TESAE
2) 有害事象名：強皮症腎クリーゼ，胃前庭部毛細血管拡張症，呼吸不全
3) 被験者背景：4[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.
4) 病歴

被験者の病歴には過去 1 年の急速進行性のびまん性皮膚病変を伴う全身性硬化症，レイノー現象，労作時の呼吸困難，指・膝・足首に影響を及ぼす関節拘縮，指の間欠性蜂巣炎，朝のこわばり，近視，季節性アレルギー，甲状腺機能低下症，うつ病，片頭痛，両足部浮腫，子宮摘出，消化不良，悪心，口内乾燥，疲労，食欲不良，約 28 ポンドの体重減少があった.

5) 現在の医学的状態

併用薬には，レボチロキシン，メロキシカム，ヒドロコドン，エソメプラゾールマグネシウム，テマゼパム，ロラタジン，ニフェジピン XL があった.

被験者は，Inebilizumab 3.0 mg/kg のコホートに無作為に割付けられた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵され，被験者は Inebilizumab の投与を受けたことが判明した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Inebilizumab の静脈内（IV）投与を受けた．非重篤のグレード 3 の注入に伴う反応を発現して，注入を中断した．被験者には治験薬の一部，総量で 70.63 mg が投与された.

6) 有害事象の記述：強皮症腎クリーゼ，胃前庭部毛細血管拡張症，呼吸不全

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に主治医の診察を受けた．被験者には，過去 1 年間に急速に進行したびまん性皮膚病変（皮膚肥厚スコアの 26/51 の減少など）を伴う全身性硬化症，貧血（ヘモグロビンが，20[redacted] 年[redacted] 月の 14.2 g/dL から 9.7 g/dL に減少），微熱，28 ポンドの体重減少の病歴があった．主治医は，引き続き診察するために入院するよう要請した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62），グレード 5 の強皮症腎クリーゼ及びグレード 3 の胃前庭部毛細血管拡張症のために入院した. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）に状態は悪化した．グレード 4 の呼吸不全を発現し，集中治療室（ICU）で人工呼吸器を装着した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に人工呼吸器は外された．しかし，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関は，状態が悪化し，気管に人工呼吸器をつけ，継続的な透析を受けていたと報告した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験実施医療機関は ICU の看護師から被験者の状態が安定しているとの連絡を受けたが，他の情報は提供されなかった．状態は改善し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の週にリハビリに行く予定であった.

Day 108*，強皮症腎クリーゼを発現して死亡した. 剖検の実施は不明であった．死亡時に事象は継続中であった.

治験責任医師は本事象と Inebilizumab は関連なしと評価した．他の病因は基礎疾患の強皮症であった．治験依頼者は，本事象は Inebilizumab と関連なしと評価し，強皮症が他の病因であると考えられた.

2.7.6.1.2.2　重篤な有害事象

(1) 被験者[redacted]，Inebilizumab 0.1 mg/kg

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：虚血性大腸炎，急性腎不全，心房細動，前立腺癌.
3) 患者背景：5[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人男性.

*新薬承認情報提供時に置き換え

4) 病歴

被験者の病歴には，拡散性皮膚全身性強皮症，レイノー現象，そう痒症，脱毛，脂漏性及び接触皮膚炎，高脂血症，高血圧，頸部痛，貧血，音響外傷，浮腫，関節痛，全身性硬化症，筋痙縮，疲労，病的な肥満，筋脱力，口角びらん，関節硬直，良性前立腺肥大，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，下痢，腹部膨満感，便秘，早期満腹，アレルギー（カビ，樹木，及びダニ類，メトプロロール XL，カルビドパ-レボドパに対する）があった．

5) 現在の医学的状態

併用薬にはテトリゾリン塩酸塩点眼剤及び抗生物質点眼剤（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日），クロベタゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止），局所ニトログリセリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止），シンバスタチン，アムロジピン，シクロベンザプリン，リシノプリル，ミノサイクリン，オメプラゾール，トラマドール，ヒドロクロロチアジド，ならびに 23 種以上の市販サプリメント［総合ビタミン剤，イエロードックの根，スピルリナ，ビタミン A，B6 複合剤，C，D，E，Garden of Life Perfect Food のサプリメント，ムラサキウマゴヤシ，ノコギリヤシ，フローラグロールテイン，Garden of Life Perfect Food の CO-Q 10 酵素サプリメント, 好酸性乳酸菌, Osteomatrix, Ocutabs，パパイヤ酵素プラス，β カロチン，ニンニク，マグネシウム，アマニ油，メチルスルフォニルメタン，グルコサミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）］があった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は Inebilizumab 0.1 mg/kg の単回 IV 投与を受けた．

6) 有害事象の記述：虚血性大腸炎

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 331），タール様便，腹痛，心窩部不快感，脱力，疲労を訴えて ED に入院した．便潜血検査が陽性，胃腸出血のために入院した．胸部 X 線検査では心拡大が認められたが，急性の病態はなかった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床検査結果は，次のとおりであった．血中尿素窒素 23 mg/dL，クレアチンキナーゼ 189 U/L，クレアチンキナーゼ MB 4.6 ng/mL，トロポニン T<0.01 ng/mL，クレアチニン 0.98 mg/dL，糸球体濾過率（GFR）>60，ヘマトクリット値 36.3%，ヘモグロビン 12.7 g/dL，プロトロンビン時間 10.8 秒，INR 1.0，血小板数 272 k/μL，カリウム 5.5 mmol/L，ナトリウム 135 mmol/L，白血球数 11.83 k/μL．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床検査結果は，クレアチンキナーゼ 269 U/L，ヘマトクリット 36.0%，ヘモグロビン 12.3 g/dL，アラニンアミノトランスフェラーゼ 59 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 48 U/L などであった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に ECG 異常がみられ，洞性頻脈，低電圧 QRS，T 波異常，前壁虚血の可能性が認められた．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の食道胃十二指腸鏡検査では裂孔ヘルニアが認められ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された結腸内視鏡検査では貧血の疑いが濃厚な左側大腸炎がみられ，生検で虚血性大腸炎と確認された．入院中の治療には，IV 輸液，カリウム，マグネシウム，ジルチアゼムがあった．追加された薬剤には経口パラセタモール；舌下ニトログリセリン；モルヒネ，フェンタニル，オンダンセトロン，ミダゾラム IV；ドキサゾシン；ビサコジルがあった．　Day 333*　に退院し，本事象は回復したと判断された．虚血性大腸炎の回復後，20[redacted]年[redacted]月及び[redacted]月に，それぞれオキシコドン/パラセタモール及びテストステロンの追加併用を開始した．

治験責任医師は，虚血性大腸炎の事象は Inebilizumab と関連なしと評価した．他の病因として全身性硬化症が治験責任医師から提供された．治験依頼者は，虚血性大腸炎の事象は Inebilizumab と関連なしと評価した．

7) 有害事象の記述：急性腎不全

20[redacted]年[redacted]月，クレアチニン値が上昇し，下痢に関連した血液量減少症を発現した．積極的に補液を行ったが，クレアチニン値は上昇し続けた．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 491），急性腎障害で腎クリニックを受診し，クレアチニン値は 3.7 mg/dL（ベ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ースライン 1.0 mg/dL）であった．本事象は治療後の期間中の Inebilizumab 投与 491 日後に発現した．　Day 496*　に強皮症腎疾患を除外するための腎生検のために入院した．生検の結果から，巣状糸球体硬化症，軽度～中等度の間質線維化及び軽度～中等度の動脈硬化症を伴う軽度～中等度の慢性尿細管間質性腎炎が認められた．本事象に対して，強皮症関連の腎疾患ではないと判定された．入院中の治療には，IV 塩化ナトリウム持続注入，エノキサパリン，エルゴカルシフェロール，パントプラゾール，トラマドール，タムスロシン，カプトプリルがあった．

Day 498* に退院し，急性腎不全の事象は回復したと判断された．

治験責任医師は，急性腎不全の事象と Inebilizumab は関連なしと評価した．他の病因として脱水が治験責任医師から提供された．治験責任医師は，急性腎障害エピソードの病態生理は，アンギオテンシン変換酵素阻害剤併用下で非ステロイド性抗炎症薬を服用していたことによると考えた．被験者は，アセチルサリチル酸，カフェイン，サリチルアミド+パラセタモール（週に 1～2 回），リシノプリルと共にナプロキセンナトリウム（月に 1～2 回）を服用していることを治験実施医療機関に報告しなかった．治験依頼者も，急性腎不全の事象と Inebilizumab は関連なしと評価した．

8) 有害事象の記述：心房細動

心房細動の事象が，Inebilizumab 最終投与 812 日後の治療後期間中に報告された．

Day 812*　入院を必要とする頻拍性の心房細動［基本語（PT）：心房細動］を新規に発症した．　Day 815*　に本事象は回復した．その他の詳細は提供されなかった．治験責任医師は本事象と Inebilizumab は関連なしと評価した．

9) 有害事象の記述：前立腺癌

前立腺癌の事象が，Inebilizumab 最終投与 907 日後の治療後期間中に報告された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日前立腺特異抗原（PSA）値は 5.32 mg/mL（正常：0～4 mg/mL）で，診断のために泌尿器科医に紹介された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に前立腺生検を実施し，結果から前立腺腺癌が明らかになった．泌尿器科医は，被験者に積極的な経過観察，放射線治療，根治的前立腺切除術の 3 つの治療選択肢を提示した．報告時点で，前立腺癌の事象は継続中であり，治療に関する決定は行われていない．本事象は重要な医学的事象と考えられた．治験責任医師は Inebilizumab と関連なしと評価した．

(2) 被験者[redacted]，　Inebilizumab 0.3 mg/kg

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：上室性頻脈
3) 患者背景：5[redacted] 歳，非ヒスパニック系/ラテン系の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性．
4) 病歴

被験者の病歴には，限定的な皮膚の全身性強皮症，レイノー現象，動悸，上室性頻脈，緊張性頭痛，両側肺底瘢痕化，胃食道逆流性疾患，ヘリコバクター・ピロリの治療，便秘，軽微な非出血性内痔核，良性小型直腸ポリープ切除，卵管結紮，子宮摘出，右脛骨プラトー骨折の観血的内固定整復，胸椎骨折に対する後弯形成術，C5～C6 の変性変化及び椎間板腔狭窄，上部胸骨骨折，不安発作，毛細血管拡張症，強指症，尋常性白斑，軽度の貧血，軽度の骨減少症があった．被験者はまた，リウマチ因子，抗核抗体，SCL-70 抗体 IgG の検査陽性であった．

5) 現在の医学的状態

併用薬には，ロプレッサー（頓用），リシノプリル，ニフェジピン XL，オメプラゾール，総合ビタミン剤，オメガ 3 脂肪酸，ビタミン E，カルシウム+ビタミン D，オオバコ食物繊維，カルシウムがあった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 被験者は Inebilizumab 0.3 mg/kg の単回 IV 投与を受けた. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開鍵され，被験者が Inebilizumab の投与を受けたことが判明した.

6) 有害事象の記述：上室性頻脈

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2），被験者は Day 3 の経過観察のために治験実施医療機関に来院した．心拍数は 151 拍/分（bpm），症状はなく，血圧は 115/85 mmHg であった．ECG で上室性頻脈がみられ，心拍数は 158 bpm であった．被験者は，心臓専門医から頻脈に対する頓用として処方されたメトプロロール酒石酸塩 50 mg が投与された.

メトプロロールの投与から 2 時間後, 被験者はモニタリング及び必要に応じて心拍リズムを整える追加治療を受けるために緊急治療部門（ED）に移った．ED に到着した時，パルスオキシメーターによる心拍数は 100 bpm であり，洞調律は正常であった．ED に入院せずに，クリニックに戻った．再度，ECG がクリニックで行われ，正常な洞調律が認められた．抗不整脈薬の追加は必要なかった．被験者のメトプロロールは頓用から 50 mg/day に変更された．本事象は　　Day 2*　　に回復したと判断した.

治験責任医師は，上室性頻脈の事象と Inebilizumab を関連の可能性ありと評価した．しかし，他の病因として既存の上室性頻脈が提供された．治験依頼者は上室性頻脈の事象と Inebilizumab を関連ありと評価した.

(3) 被験者[redacted]，Inebilizumab 1.0 mg/kg

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：鎖骨下静脈血栓症，頚髄症
3) 被験者背景：5[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.
4) 病歴

被験者の病歴には，びまん性皮膚全身性強皮症，レイノー現象，息切れを伴う強皮症関連肺疾患（20[redacted] 年），間質性肺疾患，元喫煙者，高血圧，胃腸障害，胃食道逆流性疾患，バニオン切除及びハンマー趾手術，石灰沈着，左膝半月板裂傷，左膝の整形外科手術，頸傍及び傍脊椎筋痙攣，変形性関節症，骨減少症，両腕のニューロパチー，指潰瘍，そう痒症，顔面の毛細血管拡張症，貧血，閉経後 2 年，心エコー像でみられた既存の拡張機能障害，尿路感染，サルファ剤アレルギーがあった．20[redacted] 年の心臓カテーテル検査及び 20[redacted] 年の心負荷エコー検査では肺動脈性肺高血圧症はみられなかった．ループスの家族歴はなかった.

5) 現在の医学的状態

併用薬には，プレドニゾン，ミコフェノール酸モフェチル，ニフェジピン，エソメプラゾールマグネシウム，メナキノン，総合ビタミン剤，シクロベンザプリン，ヒドロキシジン，パロキセチン塩酸塩，エストラジオールがあった．被験者はプロゲステロンを服用しておらず, エストラジオールを開始する前にパロキセチン塩酸塩で症状の軽減はなかった. 前年には他の生物学的製剤の投与は受けていなかった. 20[redacted] 年にリシノプリルを服用したが，これは 1 年以上前から中止していた．血圧が安定していると考えられていたため，高血圧に対する投薬を受けていなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Inebilizumab 1.0 mg/kg の単回 IV 投与を受けた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開鍵され，Inebilizumab の投与を受けたことが判明した.

6) 有害事象の記述：鎖骨下静脈血栓症，頚髄症

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に，被験者は起床時に左上肢重感及び腫脹があった．左前腕測定は直径 13.8 インチと報告された．紅斑，疼痛，腋窩リンパ節症，又は息切れの増加は認められなかった．橈骨動脈脈拍はみられた．事象の 2 日前に，治験薬の IV 投与を受け，右腕の部位で生検が実施された．左上肢の静脈ドップラー

*新薬承認情報提供時に置き換え

検査から，腋窩静脈に達する左鎖骨下静脈の血栓症が明らかになったが，腋窩静脈の閉塞は認められなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，ループス抗凝固剤スクリーニングは 29.8 秒で陰性であった（正常範囲，25.2～35.6 秒）．抗カルジオリピン検査結果は次の通りであった．APL 抗体 2 単位，GPL 抗体 2 単位，及び AMPL 抗体 6 単位．血圧は，収縮期が 110～120 mmHg 及び拡張期が 80 mmHg であった．治験責任医師は，閉経に伴うほてりのために婦人科医が処方した併用薬のエストラジオール 0.5 mg 及びビタミン K が本事象に寄与したと考えた．これらは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された．エノキサパリン皮下（SC）投与及びワルファリン経口投与が開始された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，経過観察のためにクリニックを受診した．状態は安定しており，軽快し，左腕の腫脹は直径が 13.2 インチに減少した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，切断酵素を用いたインベーダー反応によるプロトロンビン変異及び第 V 因子ライデンの遺伝学的検査を行った．被験者には，正常対立遺伝子が 1 つ，突然変異対立遺伝子が 1 つあり，変異はプロトロンビン遺伝子の[redacted]のヘテロ接合体である．この[redacted] の突然変異を有する個体は，静脈血栓症のリスクが増加する．被験者は，第 V 因子遺伝子の正常な対立遺伝子の両方を有する．　Day 28*　，事象は回復した．

治験責任医師は，左鎖骨下静脈血栓症の事象が Inebilizumab と関連の可能性ありと評価し，エストロゲン療法，ビタミン K 療法，プロトロンビン突然変異と関連ありと評価した．治験依頼者も，左鎖骨下静脈血栓症の事象と Inebilizumab は関連ありと評価した．

鎖骨下静脈血栓症の回復後に追加した併用薬には，スピロノラクトン，カンレノ酸カリウム，パラセタモール，ヒドロコドン，ニトロフラントインがあった．被験者はまた，左腕及び肩の動きが制限されていたために，理学療法にも参加していた．

20[redacted] 年[redacted] 月下旬，左手のしびれ感及びピリピリ感があり，物を落としてしまうと訴え始めた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，右手にしびれ感及びピリピリ感を感じ始めた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 238），下肢の両側に脱力及びしびれを発現し，異常歩行があった．ED に搬送され，亜急性の運動失調及び脱力のために入院した．脳の磁気共鳴画像（MRI）は正常であった．入院時の臨床検査所見は正常範囲内であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，頸椎の MRI により，C4～C5 のレベルでわずかに高強度の脊髄 T2 信号が示され，頸椎中央部に重度の多レベルの椎間板変性疾患，重度の管狭窄が示唆された．デキサメタゾン IV による治療を開始した．目標国際標準化比（INR）を 2～3 としてワルファリン服用で維持された．被験者には重大な問題はなかった．しかし，左胸部及び左肩に顕著な静脈模様を発現した．左腕に持続的な痛み，又は腫脹はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，再度の超音波検査で残存血栓はみられなかったが，mild 鎖骨下静脈及び内頸静脈の重度の狭窄が検出された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，頚椎の減圧のために椎間板切除術及び前-後部頚椎融合術を受けた．術後のエノキサパリン（80 mg，1 日 1 回）投与は，被験者がもはや術後出血のリスクがなく，再開することが安全であると考えられた時に再開されることになった．入院中の他の治療には，疼痛管理（ヒドロコドン，ヒドロモルフォン塩酸塩，フェンタニルパッチ，モルヒネ CR），デキサメタゾンの継続があった．鎖骨下静脈にかなりの狭窄があるので，ワルファリンによる長期の抗凝固療法（INR の目標値 2～3）が考慮されることになった．　Day 250*　，頚髄症，前-後方融合後状態の診断を受けて退院した．頸部カラーを 6 週間着用するように指示され，自宅で医療サービス及び理学療法を受けた．本事象は回復したが、後遺症ありと判断された．

治験責任医師は，頚髄症は Inebilizumab 及び治験実施計画書と関連なしと評価した．他の病因として椎間板変性疾患が示された．治験依頼者は本事象と Inebilizumab は関連なしと評価した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

(4)　被験者[redacted]，Inebilizumab 3.0 mg/kg

1)　叙述区分：TESAE

2)　有害事象名：強皮症腎クリーゼ，呼吸不全，胃前庭部毛細血管拡張症

3)　被験者背景：4[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.

詳細は第 2.7.6.1.2.1 項の死亡症例と同一である.

(5)　被験者[redacted]，Inebilizumab 3.0 mg/kg

1)　叙述区分：TESAE

2)　有害事象名：下痢

3)　被験者背景：4[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.

4)　病歴

被験者の病歴には，びまん性皮膚全身性強皮症，大動脈石灰化，胃食道逆流性疾患，臍ヘルニア，嚥下障害，関節痛，関節腫脹，筋脱力，両手の両側腫脹，痙攣発作，視覚障害，両手のしびれ感及びピリピリ感，浮動性めまい，慢性頭痛，片頭痛，頚部痛，動静脈奇形，両大腿部及び頸部の皮膚痛，色素沈着亢進，近位皮膚肥厚，脱毛症，筋炎，寝汗，弛緩歯，卵巣嚢胞，疲労があった.

5)　現在の医学的状態

併用薬には，エソメプラゾールマグネシウム，トピラマート，ジフェンヒドラミン塩酸塩，メチルプレドニゾロン，アモキシシリン ＋クラリスロマイシン ＋ ランソプラゾールがあった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Inebilizumab 3.0 mg/kg の単回 IV 投与を受けた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵され，Inebilizumab の投与を受けたことが判明した.

6)　有害事象の記述：下痢

Day 254*　，入院を必要とし 3 日間持続した重度の下痢を発現した.

Day 256* に本事象は回復した．治験責任医師は本事象と Inebilizumab は関連なしと評価した.

(6)　被験者[redacted]，Inebilizumab 10.0 mg/kg

1)　叙述区分：TESAE

2)　有害事象名：皮膚潰瘍，大腸炎，皮膚潰瘍，非心臓性胸痛

3)　被験者背景：4[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.

4)　病歴

被験者の病歴には，びまん性皮膚全身性強皮症，レイノー現象，変性関節障害，片頭痛，扁桃摘出，強皮症関連間質性肺疾患，大動脈二尖弁，頻脈，運動誘発肺高血圧症，心血管雑音，胃食道逆流性疾患，食道運動障害，帝王切開 2 回，両側膝関節痛，手根管症候群，不眠症，酒さ，貧血，骨減少症，閉経後 3 年，指潰瘍の病歴，ならびにコデイン及び dilaudid に対するアレルギーがあった.

5)　現在の医学的状態：併用薬には，プレドニゾン，ゾルピデム，パロキセチン塩酸塩，ゾルミトリプタン，シルデナフィル，ニフェジピン，オメプラゾール，エナラプリル，総合ビタミン剤，カルシウム，ビタミン D，olmitriptan，グアイフェネシン，イオヘキソール，メチルプレドニゾロン酢酸エステル，リドカイン塩酸塩，ヒドロコドン酒石酸水素塩，メタキサロンがあった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Inebilizumab 10.0 mg/kg の単回 IV 投与を受けた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，開鍵され，被験者が Inebilizumab の投与を受けたことが判明した.

6)　有害事象の記述：皮膚潰瘍

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，右手第 2 指の指潰瘍（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始，Day 37，PT：皮膚潰瘍）が 1 週間持続のためにクリニックで診察を受けた．抗生物質 IV 療法に

*新薬承認情報提供時に置き換え

病院のベッドは利用できず，外来患者として治療された．低用量アスピリン（81 mg/day)，ペントキシフィリン（400 mg, 3 回/day［tid］)，トラマドール（50 mg, tid）ならびに増量したニフェジピン（30 mg，tid）の投与を開始し，初期は反応良好であった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，経過観察のためクリニックを受診し，症状の改善を報告したが，指潰瘍部に断続的な痛みがあった．最も重度の疼痛スコアは 5/10 で，指を伸ばすと痛みが悪化すると言及した．身体所見で，右の第 2 指の遠位部分に約 0.9×0.5 cm の閉塞性の黒色の潰瘍が認められた（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日よりも着色が暗い可能性があると認められた)．周囲に排液や紅斑はなかった．ニフェジピンの投与量を 30 mg（朝に 1 錠，昼に 1 錠，夜に 2 錠）に増量した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜，被験者は指から少量の黄緑色の膿が排出されていることに気づいた．Day 52* に，潰瘍悪化及び排液を伴う右第 2 指の激しい疼痛のため，再度受診した．被験者は疼痛強度を 10/10 と評価し，アルプロスタジル IV 及びイロプロストのために入院した．疼痛のためにヒドロモルフォンの投与も受けた．身体所見では，複数の潰瘍がみられ，右第 2 指の先端が最も顕著で潰瘍サイズは増大し，少量の黄色がかった分泌物があり，指の腫脹は以前の診察時より増大していた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，右第 2 指創傷の培養でペア/群において多数のグラム陽性球菌が認められた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の臨床検査から，12.7×10^3/mm^3 の白血球数がみられ，ステロイド使用に起因すると考えられた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヒドロモルフォン，ビサコジル，docusate に続発したそう痒症に対してジフェンヒドラミンによる治療を開始した．ヒドロモルフォンはアレルギー反応のために中止され，セファレキシン及びモルヒネの投与を開始した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，予備創傷培養により，エリスロマイシン耐性，テトラサイクリンに中等度感受性の黄色ブドウ球菌が多数検出された．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，右手の X 線検査で第 2 指遠位指骨の遠位先端に軽度の骨減少症の疑いがみられた．入院中，発熱を発症した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した胸部 X 線から，肺野に慢性間質性変化があり得るとみられたが，硬化した明確な新規部位はなかった．同日に採取した血液培養は陰性であった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，アルプロスタジル IV が中止され，低マグネシウム血症のために酸化マグネシウム投与が開始された．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数は 8.3×10^3/mm^3 であった．

Day 56* に退院した．疼痛は劇的に改善され，指潰瘍は安定していた．本事象は Day 150* に回復した．

治験責任医師は皮膚潰瘍の事象と治験薬は関連なしと評価した．治験責任医師は被験者の基礎疾患の強皮症疾患を他の病因と考えた．治験依頼者もまた，Inebilizumab と関連なしと評価した．

7) 有害事象の記述：大腸炎

この被験者について大腸炎の事象が，Inebilizumab 最終投与 408 日後の治療後期間中に報告された．Day 408* ，入院を必要とする 3 日間持続した大腸炎を発現した．Day 410* に本事象は回復した．本事象のその他の詳細は提供されなかった．治験責任医師は大腸炎と Inebilizumab は関連なしと評価した．

8) 有害事象の記述：皮膚潰瘍

この被験者について皮膚潰瘍（指潰瘍と報告された）の事象が，Inebilizumab 最終投与 505 日後の治療後期間中に報告された．Day 505* ，入院を必要とする 5 日間持続した指潰瘍を発現した．Day 509* に本事象は回復した．本事象のその他の詳細は提供されなかった．治験責任医師は，皮膚潰瘍は Inebilizumab と関連なしと評価した．

9) 有害事象の記述：非心臓性胸痛

この被験者について非心臓性胸痛の事象が，Inebilizumab 最終投与 562 日後の治療後期間中に報告された．Day 562* ，入院を必要とする 2 日間持続した非

*新薬承認情報提供時に置き換え

心臓性胸痛を発現した．　Day 563*　に本事象は回復した．その他の詳細は提供されなかった．治験責任医師は，非心臓性胸痛は Inebilizumab と関連なしと評価した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）

［添付資料：5.3.4.2-2］評価資料

2.7.6.2.1　試験概要

項目	内容
試験課題名	再発型多発性硬化症患者を対象とした Inebilizumab の第 I 相無作為化試験
試験番号	CD-IA-MEDI-551-1102
試験実施施設	4 ヶ国の 14 施設（米国 7 施設；ポーランド 3 施設；スペイン 3 施設；ウクライナ 1 施設）
治験実施期間	2012 年 7 月 [redacted] 日～2016 年 6 月 [redacted] 日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的 再発型多発性硬化症（MS）成人被験者における Inebilizumab の静脈内（IV）及び皮下（SC）に漸増投与した場合の安全性及び忍容性を評価すること． 副次的目的 (1) 被験者集団における Inebilizumab の薬物動態（PK）及び免疫原性を評価すること． (2) 末梢血中の B 細胞の減少/回復を評価することによって，Inebilizumab の薬力学的（PD）作用を明らかにすること． 探索的目的 (1) Inebilizumab が，MRI 関連パラメータ，符号数字モダリティー検査（SDMT），再発，及び総合障害度評価尺度（EDSS）関連評価項目に及ぼす作用を評価すること． (2) 末梢血及び脳脊髄液（CSF）中の B 細胞サブセット並びに疾患関連性マーカー及びメカニズム関連性マーカーの経時的変化を評価すること．これらには，他の免疫細胞種，サイトカイン，ケモカイン，オリゴクローナルバンド，限定はされないが抗破傷風トキソイド抗体及び抗肺炎球菌抗体などの抗体力価，その他のバイオマーカーなどが含まれるが，これらに限定はされない．
治験方法	本治験は，再発型 MS 成人被験者において Inebilizumab を IV 投与又は SC 投与した場合の安全性及び忍容性を評価するための，第 I 相，多施設共同，国際共同，無作為化，盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった．本治験では合計 28 名の被験者の組入れを計画し，Day1 及び Day15 に Inebilizumab IV 投与する群（30，100，又は 600 mg）若しくはプラセボ群，又は Day1 に Inebilizumab を単回 SC 投与する群（60 又は 300 mg）若しくはプラセボ群が 3 : 1 の割合で無作為に割付，4 名または 8 名の被験者からなる 5 つのコホートを設定した．

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）	被験者合計 28 名の無作為化/組入れを行う予定であった．被験者 56 名が治験への参加に同意し，このうち 28 名をスクリーニング不適格症例と判定し，被験者 28 名が無作為化され治験薬を投与した．有効性解析被験者数が 28 名，安全性解析被験者数が 28 名であった．
対象	本治験の対象は，スクリーニング時点で 18～65 歳の成人男女の再発型 MS（すなわち再発寛解型 MS，二次進行型 MS，再発進行型 MS，又は clinically isolated syndrome［RRMS，SPMS，PRMS，又は CIS］）とした．被験者を本治験に適格と判定するためには，スクリーニング時の頭部磁気共鳴画像（MRI）検査の T1 強調像において，ガドリニウム増強を示す脳病変が 20 ヶ所を超えないこととした．
被験薬	被験薬：Inebilizumab 用量及び剤型：30，100，又は 600 mg（IV）；又は 60 又は 300 mg（SC）；又はプラセボ 投与方法：IV 又は SC
対照薬	対照薬：プラセボ 用量及び剤型：[redacted] 投与方法：IV 又は SC
試験期間	本治験は，スクリーニング期（Day -28 から Day -1），Day1 及び Day15 に単回 IV 投与又は Day1 に単回 SC 投与し Day169 まで追跡する投与/追跡調査期（Day 1 から Day 169），B 細胞数の回復のための LTFU 期（Day 170 から 18 ヶ月以上）の 3 つの期間で構成されていた．すべての被験者を 24 週間（Day 1 から Day 169）にわたって追跡調査し，Day 169 以降は被験者の安全性を評価するために，被験者は B 細胞数の回復を目的とした LTFU 期に移行した．
評価項目	安全性 安全性及び忍容性は，主として治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）を含む治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）によって評価した．治験完了時点まで重篤な有害事象のデータを収集した．臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査，及び尿検査），バイタルサイン測定値（体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数），身体検査所見，及び心電図（ECG）所見のデータを収集した． PK Inebilizumab の PK として，IV 投与時の血清中濃度及び SC 投与時のバイオアベイラビリティデータを評価した． PD Inebilizumab が B 細胞数に対する作用を，フローサイトメトリーを用いて評価することによって，PD の評価を行った． 免疫原性 検出可能な ADA の評価を行い，ADA 力価と PK 及び PD との潜在的な関連性を評価することによって免疫原性の評価を行った．

項目	内容
評価項目（続き）	探索的 探索的評価項目は，MRI 関連パラメータ，SDMT，再発，EDSS，sustained accumulation disability（SAD），B 細胞サブセットの変化，及びメカニズム関連バイオマーカーの経時的変化などとした.
統計手法	安全性及び忍容性 各投与経路において発現した TEAE 及び TESAE を要約することによって，Inebilizumab の安全性及び忍容性を評価した．TEAE 及び TESAE の発現は，治験薬の初回投与以降の期間のデータから要約した．治験薬の非投与下で発現した有害事象は，同意書の取得後，被験者に治験薬投与前に発現した新たな徴候又は症状，疾患，又はその他好ましくない医療上の事象とした．急性 TEAE は，治験薬投与後 2 日以内に発現したあらゆる有害事象とした．TEAE は，発現頻度，治験薬との関連性，及び重症度別に示した．重篤な有害事象のデータは治験終了時点まで収集した．すべての TEAE は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA®, version 19.0），器官別大分類，及び基本語に従って要約した．National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events に従って重症度のグレードを分類した．臨床検査値及び各データ収集時点におけるベースラインからの変化，また該当する場合はベースラインからのシフトは，記述統計によって要約した．意義のある身体検査所見及びバイタルサイン測定値も記述的解析を用いて要約した. PK 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，報告書に示した．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，PK パラメータの記述統計を示した．SC 投与についてはバイオアベイラビリティを評価した. PD 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．ベースラインからの変化を記述し，用量別及び投与経路別に PD を評価した. 免疫原性 免疫原性の結果は，検出可能な抗薬物抗体（ADA）が出現した被験者数と割合（%）を治療別及びコホート別に要約した．ADA 力価と PK 及び PD との潜在的な関連性を評価した.

項目	内容
統計手法（続き）	探索的解析 臨床アウトカムの探索的評価項目として, B 細胞数の変化を記述統計により要約した．これらには，MRI 関連評価，Inebilizumab が SDMT，再発，EDSS，及び SAD に及ぼす作用，並びにバイオマーカー（他の免疫細胞種，サイトカイン，ケモカイン，オリゴクローナルバンド，限定はされないが抗破傷風トキソイド抗体及び抗肺炎球菌抗体などの抗体力価，その他のバイオマーカーなどが含まれるが，これらに限定はされない．）などを含めた．
結果の要約	被験者 14 施設においてこれらの被験者の無作為化を実施した被験者 28 名のうち 27 名（96.4%）が，治験実施計画書が定めた投与期間の終了時点（Day 169）で治験を完了した．治験を完了できなかった被験者 1 名は偶発的過量投与による死亡であり，治験責任医師はこの事象と治験薬との関連性はないと評価した． 治験実施計画書が定めた追跡調査が終了した時点（Day 169）で治験を完了した被験者のうち，IV-SC プラセボ群の被験者 1 名（14.3%）及び Inebilizumab 群の被験者 20 名（95.2%）（30 mg IV 群 5 名；60 mg SC 群，100 mg IV 群，及び 300 mg SC 群の各 3 名；600 mg IV 群 6 名）が，B 細胞数の回復観察期間である LTFU 期に移行した．Inebilizumab 群のうち，被験者 2 名が B 細胞数の回復期間である LTFU 期の間に同意を撤回し，被験者 1 名が治験責任医師の判断により治験を中止した．プラセボ群 7 名（100%）及び Inebilizumab 群 17 名（81.0%）が治験を完了した． 被験者集団の年齢（中央値）は 44.0 歳（範囲 21～65 歳）であり，大部分の被験者は女性（67.9%）で，非ヒスパニック系/ラテン系（96.4%），及び白人（82.1%）であった．すべての被験者が MS に罹患しており，症状発現時の年齢（中央値）は 29.7 歳（範囲 14～60 歳），MS 診断時の年齢（中央値）は 32.7 歳（範囲 17～63 歳）であった． EDSS スコア（中央値）は 4.0（範囲 0.0～6.5）であった．大部分の被験者の EDSS スコアは，中等度/重度の機能障害（EDSS スコア 3.0～4.0, 39.3%）又は「歩行に制限がある状態」（EDSS スコア 4.5 以上；39.3%）のカテゴリーに含まれていた．SDMT スコアの中央値は 42.0（スコア範囲 4～63），調整 T スコア（中央値）は 26.1（範囲 10～44）であった．すべての被験者 28 名がスクリーニング前に少なくとも 1 回の MS の再発を経験しており，ガドリニウム増強を示した脳病変の合計数は 0～4 個であった．CD19 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 B 細胞の絶対数（中央値）は, それぞれ 215.5 個/μL 及び 172.1 個/μL（範囲 83.5～649.3 個/μL）であり，CD19 陽性 B 細胞の比率の中央値は 11.55%であった． 安全性 Inebilizumab は，30，100，及び 600 mg の IV 投与においても，60 及び 300 mg の SC 投与においても良好な忍容性を示した．プラセボ群及び Inebilizumab 全用量群の大部分の被験者において，治験期間中に少なく

項目	内容
結果の要約（続き）	とも 1 件の TEAE が発現した．プラセボ群においては，PT に基づいて分類した場合，2 名以上の被験者に TEAE である再発型多発性硬化症のみが発現しており，Inebilizumab 全用量群に最もよく見られた（発現割合 14%以上）TEAE（PT）は，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，及び注入に伴う反応であった．Inebilizumab 全用量群及びプラセボ群に発現した大部分の TEAE の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった．プラセボ群 7 名のうち 2 名（28.6%），Inebilizumab 全用量群 21 名のうち 7 名（33.3%）に，重度の，生命を脅かす，又は致死的な TEAE が発現した． IV プラセボ群 5 名のうち 2 名（40.0%）及び IV Inebilizumab 全用量群 15 名のうち 6 名（40.0%）に，TEAE である注入に伴う反応が発現した．TEAE と判定したすべての注入に伴う反応の重症度はグレード 1 又はグレード 2 であり，治験薬との関連性があると評価した．SC 用量群の被験者のうち，SC プラセボ群の被験者には TEAE である注射部位反応は発現せず，SC Inebilizumab 全用量群の 6 名のうち 2 名（33.3%）に注射部位反応が発現し，これらは 300 mg Inebilizumab SC 群の被験者に発現していた． Inebilizumab の潜在的なリスクである過敏症，免疫複合体疾患，好中球減少症，発熱性好中球減少症，血小板減少症，重篤な感染症，又は進行性多巣性白質脳症の TEAE は，プラセボ群又は Inebilizumab 全用量群のいずれにも発現しなかった．グレード 3 の TEAE である貧血 1 件がプラセボ群 1 名に発現したが，治験薬との関連性はないと評価した． TEAE 及び副作用の内訳はそれぞれ表 2.7.6-3 及び表 2.7.6-4 に示した． プラセボ群 7 名のうち 1 名（14.3%），Inebilizumab 群 21 名のうち 3 名（9.5%）に少なくとも 1 件の TESAE が発現した．Inebilizumab 全用量群には 4 件の事象が発現し，治験責任医師は 1 件の事象（発熱）を除き，その他すべての事象を治験薬との関連性はないと評価した．Week 24 までに 3 件の TESAE が発現し，1 件の TESAE が B 細胞数の回復期である LTFU 期に発現した．治験期間中に 1 名が死亡（偶発的過量投与）したが，治験責任医師はこの事象と治験薬とに関連性はないと評価した． Inebilizumab の投与後に，血液学的検査，血清生化学検査，又は尿検査の検査値，バイタルサイン，又は ECG に臨床的意義のある傾向は認められなかった． 投与/追跡調査期間は，すべての Inebilizumab 用量群において総 Ig 及びすべての Ig サブタイプ（IgA，IgE，IgG，IgM）のベースライン値からの減少が見られ，LTFU 期に移行したすべての被験者においても同様の所見を認めた． Inebilizumab 用量群において，ベースラインから最も顕著に減少したのは IgM であった．IgM 又はその他の Ig サブタイプの減少に，明らかな臨床的意義はなかった．

項目	内容
結果の要約（続き）	有効性 MRI 関連パラメータ Week 24 までに，被験者 13 名（46.4% ; プラセボ群 1 名［14.3%］及び Inebilizumab 全用量群 12 名 ［57.1%］）において再発を認めず，T1 又は T2 強調像上にガドリニウム増強を示す新規脳病変は出現せず, EDSS の悪化を認めなかった．Week 24 までの MRI T1 強調像上の新規ガドリニウム増強脳病変の累積総数の平均値（SD）はプラセボ群が 1.3（1.38），Inebilizumab 全用量複合群が 0.10（0.30）であった．Week 24 までの T2 強調像上の新規脳病変数及び新規拡大病変数の平均値（SD）はプラセボ群が 2.4（3.26），Inebilizumab 全用量複合群が 0.4（0.94）であった． 符号数字モダリティー検査 Week 24 までに，プラセボ群又は Inebilizumab 用量群のいずれにおいても，SDMT 生スコアのベースラインからの意義のある変化は認められなかった． MS の再発 Week 24 の時点で，プラセボ群の 1 名（14.3%）に治験実施計画書が定めた再発を認めたが，Inebilizumab 全用量複合群の被験者には再発を認めなかった． EDSS Week 24 までに，プラセボ群又は Inebilizumab 用量群のいずれにおいても，意義のある EDSS 又は機能別障害度スケール（FSS）の変化は認められなかった． 薬力学 末梢血中の B 細胞数に対する Inebilizumab の作用 すべての Inebilizumab 群にほぼ完全な B 細胞数の減少（99%超）が認められた．Inebilizumab を 2 回 IV 投与又は単回 SC 投与したすべての被験者において，循環 B 細胞の減少の持続が認められた．プラセボ群ではベースライン値付近で値の変動を示したが，一貫性のある B 細胞の減少は認められなかった．ベースラインから 90%以上 B 細胞の減少を持続させた期間及び回復の兆候を示すまでの期間は用量依存的であった．Day 15 の 2 回目の IV 投与前のすべての IV コホート，及び高用量 SC コホート（300 mg）において，ベースラインからの B 細胞の減少率が約 90%に達した．しかし，低用量の SC 投与（60 mg）被験者では，B 細胞の減少率が 90%以上になるまでに更に長い期間を要した（中央値 : 88 日）．被験者が回復の兆候を示した後は，すべての IV 投与群において基準値下限（LLN）まで細胞数が回復するのに要した時間は同等であった．30，100，及び 600 mg IV 用量コホートが LLN を達成するまでの期間の中央値は，それぞれ 250 日，277 日，及び 237 日であり，300 mg SC 用量コホートでは 196 日であった．

項目	内容
結果の要約（続き）	形質細胞の遺伝子発現に対する Inebilizumab の作用 Inebilizumab は，本治験において評価したすべての投与群において，全血中の形質細胞（PC）の遺伝子発現をほぼ完全に抑制した．プラセボを投与した被験者においては，PC の遺伝子発現の経時的変化は認められなかった．Inebilizumab を SC 投与した被験者では，Inebilizumab を IV 投与した被験者に比べて PC の遺伝子発現が緩やかに抑制されたが，PC の遺伝子発現の抑制の程度に関して用量依存的な関係性は認められなかった．本治験で評価した最新の時点において，最低用量コホート（30 mg IV）は PC の遺伝子発現がベースライン値まで回復したのに対し，最高用量コホート（600 mg IV）ではこの時点においても完全な抑制状態が続いており，Inebilizumab の用量と PC の遺伝子発現の回復との間に何らかの関係性が存在することを示唆していた． 薬物動態 Inebilizumab の IV 投与（30，100，及び 600 mg）後の血清中濃度は，急速な分布相とそれに続く緩やかな消失相の 2 相性の消失が現れるのが特徴であった． Day 1，Day 15 の 2 回の IV 投与後又は単回 SC 投与後の Inebilizumab の PK は，本治験で検討した用量範囲（30～600 mg）においては直線性を示した．CL 及び $t_{1/2}$ は用量に依存しなかった．すべての IV コホートにおける平均 CL は 173 mL/day（範囲 120～254 mL/day）であり，平均 $t_{1/2}$ は 18 日（範囲 13～25 日）であった．SC 投与群（60 及び 300 mg）においては緩やかな吸収に続いて緩やかな消失が認められ，投与の約 6 日後（範囲 3～8 日）に C_{max} となった．2 つの SC コホート群の CL/F 及び $t_{1/2}$ の値は同等であった．この 2 つの SC コホート全体の平均 CL/F は 404 mL/day で，範囲は 205～653 mL/day であり，平均 $t_{1/2}$ は 14 日で，範囲は 11～20 日であった．Inebilizumab を SC 投与した場合のバイオアベイラビリティの推定値は 52%であった． 免疫原性 プラセボ群又は Inebilizumab のいずれの用量群においても，Inebilizumab に対する ADA が検出された被験者はいなかった．
結論	(1) 本治験において，30，100，若しくは 600 mg の 2 回 IV 投与，又は 60 又は 300 mg の単回 SC 投与において，Inebilizumab は良好な忍容性を示し，許容可能な安全性プロファイルを示した． (2) プラセボ群及び Inebilizumab IV 群の両群の被験者において，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． (3) Inebilizumab 全用量群に最もよく見られた TEAE は，上咽頭炎，上気道感染，血圧上昇，発熱，尿路感染，尿路の炎症，及び注入に伴う反応であった．大部分の TEAE の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった． (4) 治験期間中に，混合薬物中毒の結果として生じた偶発的過量投与により 1 名が死亡したが，治験薬と関連性はなしであった． (5) LTFU 期に移行した被験者において意義のある有害事象は報告されなかった．

項目	内容
結論（続き）	(6) 治療期において，及び LTFU 期に移行したすべての被験者において，総 Ig 及びすべての Ig サブタイプ（IgA，IgE，IgG，IgM）の減少が認められた．最も顕著な減少を認めたのは IgM であった．臨床的意義は不明である． (7) いずれの Inebilizumab 用量群のいずれの被験者にも，Inebilizumab に対する ADA は検出されなかった． (8) Inebilizumab を 2 回 IV 投与又は単回 SC 投与したすべての被験者において，循環 B 細胞の持続的な減少が認められた．すべての Inebilizumab 投与コホートにほぼ完全な B 細胞数の減少（99%超）が認められた．回復の兆候を認めた後の B 細胞回復期間は用量コホート間で同等であった． (9) Inebilizumab は，本治験において評価したすべての投与群において，全血中の PC の遺伝子発現をほぼ完全に抑制した．これらの所見は，Inebilizumab が 2 つ以上の疾患において PC を減少させることができ，ベースラインの PC レベル及び/又は Inebilizumab 治療後の減少の度合い/持続期間が臨床的有効性につながるかどうかを判断するのに役立つことを示している．プラセボを投与した被験者においては，PC の遺伝子発現の経時的変化は認められなかった． (10) Day 1，Day 15 の 2 回の IV 投与後又は単回 SC 投与後の Inebilizumab の PK は，本治験で検討した用量範囲（30～600 mg）において直線性を示した． (11) SC 投与群（60 及び 300 mg）において緩やかな吸収に続いて緩やかな消失が認められた．Inebilizumab を SC 投与した場合のバイオアベイラビリティの推定値は 52%であった． (12) Week 24 までに，プラセボ群又は Inebilizumab 用量群において，意義のある EDSS 又は機能別障害度スケール（FSS）の変化は認められなかった． (13) Week 24 までに，プラセボ群又は Inebilizumab 用量群のいずれにおいても，SDMT 生スコアのベースラインからの意義のある変化は認められなかった． (14) Week 24 までに，プラセボ群の 1 名（14.3%）に治験実施計画書が定めた再発を認めたが，Inebilizumab 全用量複合群の被験者には再発を認めなかった． (15) Week 24 までに，被験者 13 名（プラセボ群 7 名のうち 1 名[14.3%]及び Inebilizumab 群 21 名のうち 12 名[57.1%]）において再発を認めず，T1 又は T2 強調像上にガドリニウム増強を示す新規脳病変は出現せず，EDSS の悪化を認めなかった． (16) Week 24 までの MRI T1 強調像上の新規ガドリニウム増強脳病変の累積総数の平均値（SD）はプラセボ群が 1.3（1.38），Inebilizumab 全用量複合群が 0.10（0.30）であった．Week 24 までの T2 強調像上の新規脳病変数及び新規拡大病変数の平均値（SD）はプラセボ群が 2.4（3.26），Inebilizumab 全用量複合群が 0.4（0.94）であった．

表 2.7.6-3　TEAE の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERED TERM[1] (MedDRA VERSION 19.0)	PLACEBO-IV-SC (N=7)	MEDI-551 30 MG-IV (N=5)	MEDI-551 60 MG-SC (N=3)	MEDI-551 100 MG-IV (N=4)	MEDI-551 300 MG-SC (N=3)	MEDI-551 600 MG-IV (N=6)	TOTAL MEDI-551 (N=21)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	30	20	15	35	10	26	106
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING AT LEAST ONE EVENT	6 (85.7%)	5 (100%)	3 (100%)	3 (75.0%)	3 (100%)	6 (100%)	20 (95.2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Angina pectoris	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Vertigo	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
EYE DISORDERS	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (14.3%)	1 (20.0%)	0	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	3 (14.3%)
Acquired oesophageal web	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Aphthous ulcer	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Diarrhoea	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Toothache	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (28.6%)	1 (20.0%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (16.7%)	8 (38.1%)
Asthenia	0	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	2 (9.5%)
Fatigue	1 (14.3%)	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Feeling hot	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Gait disturbance	1 (14.3%)	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Influenza like illness	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Malaise	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Pain	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Pyrexia	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	3 (14.3%)

表 2.7.6-3　TEAE の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERED TERM[1] (MedDRA VERSION 19.0)	PLACEBO-IV-SC (N=7)	MEDI-551 30 MG-IV (N=5)	MEDI-551 60 MG-SC (N=3)	MEDI-551 100 MG-IV (N=4)	MEDI-551 300 MG-SC (N=3)	MEDI-551 600 MG-IV (N=6)	TOTAL MEDI-551 (N=21)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (28.6%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	3 (100%)	2 (33.3%)	13 (61.9%)
Candida infection	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Cystitis	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Gingivitis	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.8%)
Nasopharyngitis	0	1 (20.0%)	0	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (23.8%)
Oral herpes	1 (14.3%)	0	0	2 (50.0%)	0	0	2 (9.5%)
Respiratory tract infection viral	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	0	1 (20.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	2 (9.5%)
Sinusitis bacterial	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Tonsillitis	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.8%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (20.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	0	0	4 (19.0%)
Urinary tract infection	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (14.3%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	3 (42.9%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	9 (42.9%)
Accidental overdose	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Contusion	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Fall	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Head injury	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Injection related reaction	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.8%)
Laceration	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	0	2 (33.3%)	6 (28.6%)
Blood pressure decreased	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Blood pressure increased	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)	3 (14.3%)
Liver function test increased	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
White blood cell count decreased	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)

表 2.7.6-3　TEAE の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERED TERM[1] (MedDRA VERSION 19.0)	PLACEBO-IV-SC (N=7)	MEDI-551 30 MG-IV (N=5)	MEDI-551 60 MG-SC (N=3)	MEDI-551 100 MG-IV (N=4)	MEDI-551 300 MG-SC (N=3)	MEDI-551 600 MG-IV (N=6)	TOTAL MEDI-551 (N=21)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Hyponatraemia	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Increased appetite	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (28.6%)	0	2 (66.7%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	6 (28.6%)
Arthralgia	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Back pain	1 (14.3%)	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	2 (9.5%)
Joint swelling	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Muscular weakness	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Myalgia	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Pain in extremity	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
Spinal pain	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (28.6%)	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (19.0%)
Dizziness	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Headache	1 (14.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Multiple sclerosis relapse	2 (28.6%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Muscle spasticity	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	2 (40.0%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	6 (28.6%)
Affect lability	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.8%)
Depression	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Insomnia	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Mood altered	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Nervousness	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Sleep disorder	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)

表 2.7.6-3　TEAE の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERED TERM[1] (MedDRA VERSION 19.0)	PLACEBO-IV-SC (N=7)	MEDI-551 30 MG-IV (N=5)	MEDI-551 60 MG-SC (N=3)	MEDI-551 100 MG-IV (N=4)	MEDI-551 300 MG-SC (N=3)	MEDI-551 600 MG-IV (N=6)	TOTAL MEDI-551 (N=21)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (42.9%)	0	0	1 (25.0%)	0	3 (50.0%)	4 (19.0%)
Dysuria	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Incontinence	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Micturition urgency	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Urinary incontinence	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Urinary tract inflammation	0	0	0	1 (25.0%)	0	2 (33.3%)	3 (14.3%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	2 (9.5%)
Cough	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	2 (9.5%)
Rhinorrhoea	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (28.6%)	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Erythema	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Hyperhidrosis	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
Swelling face	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (4.8%)
Urticaria	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Hot flush	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
Phlebitis	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)

IV = intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population; SC = subcutaneous; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI-551 = Inebilizumab.

注：被験者数は各投与群（又は MEDI-551 全用量複合群）の安全性解析対象集団の被験者数とした．TEAE は初回投与以降に発現した有害事象と定義した．Infusion related reaction（IRR）が発現した被験者は，発現件数及び少なくとも 1 件の事象を発現と報告している被験者数の合計に含めた．IRR の要約は 1102 CSR の表 14.3.1.3.9 を参照のこと．

［1］被験者は事象の回数にかかわらず 1 件として計上した．

Source: Table 14.3.1.2.1.1，1102 CSR.

表 2.7.6-4　副作用の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）

MedDRA Version 17.1 System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N = 7	MEDI-551					
		30 mg IV N = 5	60 mg SC N = 3	100 mg IV N = 4	300 mg SC N = 3	600 mg IV N = 6	Total MEDI-551 N = 21
Total number of events	4	3	6	17	4	7	37
Total number of subjects reporting at least one event	3 (42.9%)	2 (40.0%)	3 (100%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	13 (61.9%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Tachycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	4 (19.0%)
Feeling hot	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Gait disturbance	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Malaise	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Pyrexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	4 (19.0%)
Candida infection	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Nasopharyngitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Oral herpes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (28.6%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	7 (33.3%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Investigations	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (14.3%)
Blood pressure decreased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Blood pressure increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Increased appetite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

表 2.7.6-4　副作用の内訳（Week24 まで，安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Version 17.1 System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N = 7	MEDI-551					
		30 mg IV N = 5	60 mg SC N = 3	100 mg IV N = 4	300 mg SC N = 3	600 mg IV N = 6	Total MEDI-551 N = 21
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
Back pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Myalgia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Nervous system disorders	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (9.5%)
Dizziness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Headache	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Swelling face	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

IV = intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population; SC = subcutaneous; SOC = system organ class; MEDI-551 = Inebilizumab.
注: 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 12.2.3.3-1，1102 CSR.

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）

2.7.6.2.2.1　死亡

(1) 被験者[redacted]，Inebilizumab 30 mg IV

1) 叙述区分：死亡及び TESAE
2) 有害事象名：偶発的過量投与；死亡
3) 被験者背景：3[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.
4) 病歴

被験者の病歴には，再発寛解型多発性硬化症，不安，うつ病，過去の処方薬剤の過量投与による自殺企図，壊死性肺臓炎，痙攣発作，2 回の左人工股関節置換を伴う両股関節の虚血性骨壊死，肺塞栓症，軽度喘息，高脂血症，子宮摘出，変形性関節症，第 V 因子ライデン欠乏，胃食道逆流性疾患，片頭痛，尿路感染，季節性アレルギーがあった. 被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 1 回, 重大な MS の再発を発現し，治験の Day 56 に既存のオピオイド過量投与を発現した（第 2.7.6.2.2.2 項（1）を参照）.

5) 現在の医学的状態

被験者は死亡している. 併用薬には, オメプラゾール, イプラトロピウム臭化物, サルブタモール，ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル及びオキシコドン，パラセタモールがあった．試験非特異的薬剤には，モルヒネ硫酸塩，シクロベンザプリン塩酸塩，ワルファリンナトリウム，セルトラリン塩酸塩，ヒドロコドン，トラゾドン塩酸塩があった．被験者は，ペニシリン，ゾフラン，サルファ剤，エリスロマイシン，Compazine，ヨウ素を含む薬物アレルギーを有していた.

6) 有害事象の記述：偶発的過量投与；死亡

被験者は, 結果として治験薬の最終投与の 133 日後に偶発的な致死的過量投与に至る，グレード 5（致死的）の混合薬物中毒事象を発現した．治験実施医療機関は，被験者の家族から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の夜，被験者が睡眠中に死亡したと通知を受けた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された剖検で，死因は致死的な偶発的過量投与に至った混合薬物中毒とされた. 現場で回収された処方薬にはヒドロコドン, トラゾドン, シクロベンザプリン，ワルファリン，モルヒネ，セルトラリン塩酸塩があった．剖検の血液検体の検査結果は，continine，ニコチン，テオブロミン，モルヒネ（遊離型, 250 ng/mL），ヒドロコドン（遊離型, 15 ng/mL），oxydocone（遊離型, 87 ng/mL），シクロベンザプリン（300 ng/mL），セルトラリン（＜10 ng/mL），デスメチルセルトラリン（48 ng/mL），トラゾドン（3.6 mcg/mL）が陽性であった.

モルヒネ及びシクロベンザプリンの血中濃度はやや上昇していることも指摘された. 錠剤数に基づくと被験者は処方の指示を超えてこれらの薬剤を服用したと考えられる. しかし, 血中濃度及び残りの錠剤数は故意の過量投与を示唆しておらず, 偶発的な死亡であると判定された．治験責任医師は，死亡と治験薬は関連なしと評価した.

治験責任医師は, 被験者が過去にアルコール及び薬物乱用のため入院したことがあり，疼痛耐性が低く，おそらく異なる供給源で処方された大量の麻薬を服用したと考えた．被験者はまた，試験の早期に，虚血性骨壊死由来の股関節痛を管理するために父親のモルヒネ 160 mg を服用した後，偶発的オピオイド過量投与（SAE）のために入院した．本 SAE により入院が必要となり，SAE の期間は 7 日間であった．治験責任医師は，この事象と治験薬は関連なし，モルヒネによると評価した.

2.7.6.2.2.2　重篤な有害事象

(1) 被験者[redacted]，Inebilizumab 30 mg IV

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：偶発的過量投与
3) 被験者背景：3[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.
4) 病歴

被験者の病歴には，再発寛解型多発性硬化症，不安，うつ病，過去の処方薬剤の過量投与による自殺企図，壊死性肺臓炎，痙攣発作，2 回の左人工股関節置換を伴う両股関節の虚血性骨壊死，両側股関節痛，部分的臀部裂傷，肺塞栓症，軽度喘息，高脂血症，子宮摘出，変形性関節症，第 V 因子ライデン欠乏，胃食道逆流性疾患，不全失語症，片頭痛，尿路感染，季節性アレルギー，慢性疼痛治療薬依存があった.

5) 現在の医学的状態

併用薬には，オメプラゾール，イプラトロピウム臭化物，サルブタモール，ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル及びオキシコドン，パラセタモールがあった. 試験非特異的薬剤には，モルヒネ硫酸塩，シクロベンザプリン塩酸塩，ワルファリンナトリウム，セルトラリン塩酸塩，ヒドロコドン，トラゾドン塩酸塩があった. 被験者は，ペニシリン，ゾフラン，サルファ剤，エリスロマイシン，Compazine，ヨウ素を含む薬物アレルギーを有していた.

6) 有害事象の記述：偶発的過量投与

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Inebilizumab 30 mg を IV 投与され，治験薬の全量投与を受けた.　　Day 56*　　，父親のモルヒネ 160 mg を服用した後，重度のオピオイド過量投与（PT：偶発的過量投与）を発現した. 被験者は自宅でアセトアミノフェンにより疼痛をコントロールすることにしていたが，両側股関節痛と虚血性骨壊死の病歴により疼痛コントロールができず，活動が制限されたためモルヒネを服用したと述べた. 本事象によって入院に至り，本事象の間には無反応で ECG は洞性頻脈を示したことが判明した. 入院期間は 7 日であり，被験者は本事象から回復し，後遺症はなかった. 治験責任医師は本事象と治験薬は関連なし，モルヒネによる偶発的オピオイド過量投与と評価した. その後の偶発的オピオイド過量投与の事象により死亡した（第 2.7.6.2.2.1 項を参照）.

(2) 被験者[redacted]，プラセボ IV

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：多発性硬化症再発
3) 被験者背景：2[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人女性.
4) 病歴

被験者には再発寛解型多発性硬化症の病歴，喫煙歴があったが，現在は喫煙しておらず，週 1 回の定期的なアルコール摂取があった.

5) 現在の医学的状態

併用薬には，パラセタモール，イブプロフェン，オメプラゾールがあった. 被験者は過去に MS 治療のため，インターフェロン投与を受けていた.

6) 有害事象の記述：多発性硬化症再発

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を受けた.　　Day 113*　　，MS 再発のために入院した. TESAE の期間は 5 日間であった. その他の情報は提供されなかった. 治験責任医師は，MS 再発と治験薬は関連なしと評価した.

*新薬承認情報提供時に置き換え

(3) 被験者[redacted]，　Inebilizumab 300 mg SC

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：発熱
3) 被験者背景：5[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系の白人男性.
4) 病歴

被験者には再発寛解型多発性硬化症，頚椎椎間板ヘルニア，脊椎血管腫，脂質異常症，乾癬の病歴，喫煙歴があった.

5) 現在の医学的状態

併用薬には，MS 関連痙直のためのバクロフェン及び疼痛のためのデクスケトプロフェンとイブプロフェンがあった.

6) 有害事象の記述：発熱

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，Inebilizumab 300 mg SC 投与を受け，同日，発熱（TESAE）を発現した．40.1°C（104.2°F）の高熱，血圧 132/93 mmHg，心拍数 133 bpm，及び酸素飽和度 95%の状態で救急治療室に入院した．パラセタモール 1 g IV 投与により，酸素飽和度低下は発熱の減少とともに回復した．被験者は観察のために一晩入院し，新たな発症もなく，翌日退院した．治験に対する措置はなかった．治験責任医師は，発熱の事象と治験薬若しくは治験手順と関連ありと評価した.

(4) 被験者[redacted]，Inebilizumab 600 mg IV

1) 叙述区分：TESAE
2) 有害事象名：尿路感染
3) 被験者背景：3[redacted] 歳の非ヒスパニック系/ラテン系男性
4) 病歴

被験者は再発寛解型多発性硬化症，腰痛，間欠性尿路感染，うつ病，血圧上昇の病歴があった.

5) 現在の医学的状態

被験者は，過去に MS のためインターフェロン，グラチラマー酢酸塩の投与を受け，うつ病のためブプロピオン及びセルトラリンの投与を受けた．併用薬には，オメガ-3 魚油，複合ビタミン剤，イブプロフェン，アンフェタミン/デキストロアンフェタミン，ニトロフラントイン，プロアントシアニジンがあった.

6) 有害事象の記述：尿路感染

被験者は，Inebilizumab 600 mg の IV 投与を 2 回受けた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）．　Day 574*　，尿路感染（グレード 3）の TESAE があり受診した．発熱，悪心，頻尿があった．同日，救急治療室に入院し，悪心に対してオンダンセトロンの IV 及び疼痛に対してヒドロモルフォンの IV 投与を 1 日受けた．抗生物質治療には，セフトリアキソンの IV 投与（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 1 回用量），レボフロキサシンの経口投与(20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)があった．

Day 585*　に，後遺症もなく本事象は回復した．治験責任医師は，尿路感染は治験薬と関連なしと評価した.

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）

［添付資料：5.3.5.1］評価資料

2.7.6.3.1　試験概要

項目	内容
試験課題名	視神経脊髄炎（NMO）及び NMO 関連疾患（NMOSD）の成人患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を検討する非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験
試験番号	CD-IA-MEDI-551-1155
試験実施施設	24 ヶ国の 82 施設
治験実施期間	2015 年 1 月 6 日（最初の被験者の組入れ日）～継続中
開発のフェーズ	第 II/III 相
目的	本治験の主要目的は，NMOSD 患者において，NMOSD 発作のリスク軽減に対する Inebilizumab の有効性をプラセボと比較して，評価することであった． 副次的目的 (1) NMOSD 患者において，総合障害度評価尺度（EDSS）悪化の抑制に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較して，評価すること． (2) NMOSD 患者において，低コントラスト視力スコアのベースラインからの変化量に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較して，評価すること． (3) NMOSD 患者において，活動性磁気共鳴画像（MRI）病変［新規ガドリニウム（Gd）増強病変，又は新規／拡大 T2 病変］の累積数の減少に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較して，評価すること． (4) NMOSD 患者において，NMOSD 関連の治療のための入院の減少に対する Inebilizumab の有効性を，プラセボと比較して，評価すること． (5) 年間発作率により Inebilizumab の長期有効性を検討すること． (6) NMOSD 患者において，無作為化比較期間（RCP）での Inebilizumab の治療コース 1 回及び非盲検期間（OLP）での Inebilizumab の反復投与の安全性及び忍容性を評価すること． (7) NMOSD 患者において，Inebilizumab の薬物動態（PK）プロファイル及び免疫原性について検討すること． 探索的目的 (1) NMOSD 患者において，36 項目健康調査票短縮版（Short Form 36 Health Survey（SF-36））（振り返り期間が過去 4 週間）の身体的側面のコンポーネントスコア（PCS）及び精神的側面のコンポーネントスコア（MCS）により測定する健康関連の生活の質に対する Inebilizumab の効果を，プラセボと比較すること．

項目	内容
目的（続き）	(2) 疼痛の数値評価スケール（NRS）により測定する疼痛に対するInebilizumabの効果を，プラセボと比較して，評価すること． (3) NMOSD患者において，Inebilizumabの薬力学（PD）プロファイル（B細胞及び形質細胞の遺伝子発現）について検討すること． (4) 血清抗アクアポリン4抗体（AQP4-IgG）力価に対するInebilizumabの効果を，プラセボと比較すること． (5) NMOSD患者において，可溶性バイオマーカー（サイトカイン，ケモカイン，免疫グロブリン等）及び遺伝子（リボ核酸［RNA；マイクロRNA］）バイオマーカー，並びにその他の関連細胞（T細胞，アストロサイト等）に対するInebilizumabの効果を，プラセボと比較して，評価すること．
治験方法	本治験に適格と判定した患者を3：1の比率で無作為化し，治験薬を投与した（Day 1及びDay 15にInebilizumab 300 mg，又はプラセボを静脈内［IV］投与）．基礎疾患に対する免疫抑制剤の併用は禁止とした． NMOSD発作の可能性がある新しい症状又は症状の悪化の有無を確認するために，197日間（RCP）にわたって被験者を追跡調査した．治験責任医師は，発作評価のために治験実施医療機関に来院した，新しい発作の症状又は発作の症状の悪化を認めたすべての被験者の評価を行った． 独立判定委員会（AC）は，NMOSD発作の可能性のあるすべての事象を評価した．ACの委員らは，各自の判断，臨床経験，提供されたデータ，治験実施計画書が定めたNMOSD発作の基準に基づいて，ある事象がNMOSD発作の定義に該当するかどうかを多数決により決定した．ACはNMOSDに精通する3名の医師（神経科医2名，神経眼科医1名）で構成され，治験全体で均一な評価項目の評価を行えるようにデータを検討した．ACは独立データモニタリング委員会（IDMC）の監督下に置かれる独立機関であり，投与の割付，治療内容の開示につながる可能性のある情報，事象の診断又は事象の治療に関して治験責任医師が下した判断に関する情報は一切与えられなかった．治験期間を通じて，治療内容の開示を受けたIDMCが，定められた間隔で定期的に安全性データ及び臨床アウトカムデータを評価し，治験依頼者に対して治験の継続に関する勧告を行った． ACが発作と判定した事象がRCPに発現した被験者，又は発作を発現することなくDay 197の来院を終えた被験者はRCPを終了したが，各被験者には，OLPに移行して，RCPに行った内容は盲検を維持したままInebilizumab投与を開始又は継続するという選択肢が与えられていた．
被験者数（計画時及び解析時）	本治験への被験者の組入れは，RCP中にACで判定されたNMOSD発作が67件に達した時点，又は無作為化及び治験薬投与が252名に達した時点のどちらかが先に発生した時点で終了とする予定であった．

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）（続き）	IDMC によるデータレビューの過程で，治験依頼者に対して被験者の組入れを中止し，RCP として治験に参加しているすべての被験者を非盲検治療群に移行するよう勧告があった．同時点で，被験者 231 名を無作為化し，230 名の被験者が治験薬の投与を受けていた．
対象	血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の NMOSD 成人患者を対象とした．無作為化の前に適格性判定委員会が血清 AQP4-IgG 陰性患者のデータを検討し，多数決により NMOSD の診断結果を確認した． 主要な選択基準は，本治験参加前の 1 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 1 回以上発現，又は本治験参加前の 2 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 2 回以上発現した既往歴があり，無作為化時の EDSS スコアが 7.5 以下の患者とした（スコアが 8.0 の患者も，本治験への参加が十分に可能であると治験責任医師及び医学専門家が評価した場合は組入れ可能とした）．
被験者内訳	全体で 223 名の被験者（97.0%）が RCP を終了した．本剤群の 175 名のうち 6 名が RCP を完了することができなかった．その内訳は有害事象による中止 2 名，同意の撤回 1 名，「その他」の理由による中止が 3 名であった．プラセボ群においては，54 名の被験者のうち 2 名が RCP を終了することができなかった．その内訳は同意の撤回 1 名，「その他」の理由による中止 1 名であった．
主な人口統計学的特性	Intent-to-treat（ITT）集団の平均年齢は 42.9 歳であり，被験者の 90.9%が女性であった．被験者の 82.6%は Day 1 以前の 5 年間に NMOSD と診断されており，被験者の 83.0%が組入れの前に 2 回以上の再発を経験していた．ITT 集団の被験者 230 名のうち，血清 AQP4-IgG 陽性は 213 名であり，血清 AQP4-IgG 陰性は 17 名であった．
被験薬，対照薬	被験薬：Inebilizumab 300 mg，IV 投与 対照薬：プラセボ，IV 投与
試験期間	RCP は 197 日間であった．RCP の Day 1 及び Day 15 に被験者に治験薬を投与した．OLP は現在も継続中であり，被験者は，最後の被験者の OLP への移行後，最長 3 年間，又は治験参加国において Inebilizumab が当局の承認を得るまで Inebilizumab の投与を受けることができる．OLP の Day 15 以降の OLP 中，被験者に対して 6 ケ月ごとに Inebilizumab を投与した．
評価項目	有効性 主要評価項目は，Day 197 までに発症し，AC で判定された NMOSD 発作の Day 1 から発症までの期間（日数）とした． 主な副次的評価項目 (1) RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化 (2) RCP の最終来院における低コントラストのランドルト環視力表により測定した低コントラスト視力の両眼スコアのベースラインからの変化量 (3) RCP における，活動性 MRI 病変［ガドリニウム（Gd）増強の新病変，又は T2 新病変若しくは拡大病変］の累積総数 (4) NMOSD 関連の治療のための入院の回数

項目	内容
評価項目（続き）	その他の副次的評価項目： (1) Inebilizumab 投与を受けた被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発作率 (2) RCP の投与前及び投与後の Inebilizumab 血清中濃度 (3) スクリーニング評価，確認評価，及び力価決定評価によって測定される抗薬物抗体（ADA）の有無 安全性 安全性は，曝露，有害事象（AE），臨床検査（ワクチン力価含む），バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査，並びにコロンビア自殺評価スケールによる評価などとした. 探索的評価項目 (1) RCP の最終来院における SF-36（振り返り期間が過去 4 週間）の PCS 及び MCS のベースラインからの変化量 (2) RCP の最終来院における 5 つの部位の疼痛の数値評価スケール（NRS）スコアのベースラインからの変化量 (3) RCP の Modified Rankin Scale（mRS）スコアに基づく治療効果 (4) 救急車での搬送回数，入院日数（集中治療室及び一般病棟），救急治療室/救急部への受診，プライマリケア外来の受診，その他の医療目的の来院，訪問診療（医師の訪問及び看護師の訪問）の利用によって測定する，RCP の医療資源の利用 (5) フローサイトメトリーを用いて測定した B 細胞数（CD19 陽性細胞，CD20 陽性細胞，サブセット） (6) 形質細胞の遺伝子発現のベースラインからの倍率変化（fold-change） (7) AQP4-IgG 力価
統計手法	解析集団 主な解析集団は次のとおりであった： (1) ITT 集団：無作為化され，少なくとも治験薬が 1 回投与された被験者 (2) As-treated 集団：少なくとも治験薬が 1 回投与された被験者 (3) Open-label 集団：OLP に少なくとも Inebilizumab が 1 回投与された被験者. これらの被験者については RCP のベースラインデータが利用できる. 中間解析 本治験において[redacted]件の NMOSD 発作が発現した時点で，IDMC（治験依頼者及びその他すべての治験スタッフは盲検性を維持）は，無益性（futility）を判断するために，非盲検下において中間解析を実施した.

項目	内容
統計手法（続き）	主要評価項目 以下は主要評価項目の帰無仮説及び対立仮説である. H_{01}: $HR^{+} = 1$ vs H_{11}: $HR^{+} \neq 1$ H_{02}: $HR^{ALL} = 1$ vs H_{12}: $HR^{ALL} \neq 1$ ここでHR^{+}は，血清 AQP4-IgG 陽性集団におけるプラセボに対する Inebilizumab の AC で判定された NMOSD 発作の相対ハザード比（HR）を示す．HR^{ALL} は ITT 集団における同様の HR を示す．$HR^{+} < 1$ 又は相対減少率が正の値ならば，血清 AQP4-IgG 陽性集団において，Inebilizumab はプラセボと比較して有効であることを示す．HR^{ALL} においても同様に解釈する．本治験では，目標とする 60%の治療効果は HR が 0.4 であることを意味する. あらかじめ計画した主要評価項目の感度解析も実施した. 有効性の副次的評価項目 血清 AQP4-IgG 陽性被験者について, 主要な副次的評価項目を以下のとおり解析した. (1) 治療群及びベースラインの EDSS スコアを説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて EDSS の悪化を評価した. EDSS 悪化基準を満たした被験者の割合，オッズ比，P 値，オッズ比の 95%信頼区間（CI）を表示する. (2) 治療群及びベースラインのランドルト環視力表を用いた両眼スコアを説明変数とする共分散分析モデルを用いて，低コントラスト視力を評価した. (3) MRI 病変及び入院：活動性 MRI 病変累積数と NMOSD 関連入院回数に基づく有効性の副次評価項目についての治療効果を，治療群を説明変数とする負の二項回帰モデルを用いて検定した. ITT 集団に対しては, 上記モデルに血清反応性も説明変数として含めたモデルを用いることによって，同様の解析を実施した. Inebilizumab 曝露中の年間発作率（人年で標準化した AC で判定された NMOSD 発作の総数）を記述統計によって要約した. 多重性調整 本治験は, 両側検定で全体の第一種の過誤率が $\alpha = 0.05$ となるように強力にコントロールするように計画されていた．主要評価項目に対する帰無仮説は, 階層的手順として最初に血清 AQP4-IgG 陽性被験者において $\alpha = 0.05$ で検定を行い，これが有意であった場合，ITT 集団において $\alpha = 0.05$ で更に検定を行うこととした．4 つの主要な副次的評価項目に関する帰無仮説は，主要解析と同じ逐次検定戦略（最初に血清 AQP4-IgG 陽性集団で検定し，血清 AQP4-IgG 陽性集団での比較が統計学的に有意である場合に ITT 集団で検定する）に従って検定を行った.

項目	内容
統計手法（続き）	PK 解析 PK パラメータは, ノンコンパートメントモデル法を使用して推定した. PK パラメータは血清 AQP4-IgG 陽性及び陰性の NMOSD 患者別に一覧として示し，記述統計を用いて要約した. 免疫原性 ADA 出現状況は記述統計を用いて要約した. 安全性解析 安全性の評価項目は記述統計を用いて要約した. サブグループ解析 ITT 集団を対象に，有効性評価項目に関して性別（男性 対 女性），ベースラインの EDSS スコア（5 未満 対 5 以上），過去の NMOSD 再発回数（2 未満 対 2 以上），罹病期間カテゴリー（5 年未満 対 5 年以上），スクリーニング時に判定された AQP4-IgG の血清反応性（陽性 対 陰性）のサブグループ解析を実施した．安全性の評価項目についてもサブグループ解析を実施した.
治験の変更	IDMC は，2018 年 9 月 7 日に治験依頼者に対して被験者の組入れを中止し，RCP として治験に参加しているすべての被験者を非盲検治療群に移行するよう勧告した．その時点で 231 名を治験に組み入れ，230 名に治験薬を投与しており，RCP において AC で判定された NMOSD 発作が 42 件発現していた（データのカットオフを行う前に AC で判定された NMOSD 発作が更に 1 件発現したため，RCP において AC で判定された NMOSD 発作は 43 件となった）．IDMC による勧告は，有効性が既に確立されたため，プラセボの被験者を発作や関連機能障害のリスクにさらし続けるのは倫理的に正当ではないとの判断に基づくものであった. 治験依頼者はデータベースロックまで IDMC の独立解析結果を受け取ることはなく，盲検性を維持したまま IDMC の勧告を受け入れた．治験依頼者はこの勧告を治験責任医師及び規制当局に通知し，2018 年 9 月 24 日をもって組入れを終了した．RCP として治験に参加していたすべての被験者には，OLP に移行する又は本治験を終了して安全性追跡調査期間に移行するという選択肢を提示した．最後の被験者の最終 RCP 来院は 2018 年 10 月 26 日であった. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロックまでは，治験スタッフは引き続き盲検下に置かれた.
結果の要約	有効性 主要評価項目，AC で判定された NMOSD 発作発現までの期間 本治験の主要評価項目は達成した．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群は，プラセボ群と比較して AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に減少させた. RCP 中のプラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作の相対ハザード比（HR）は, 血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.227（95% CI: 0.1214, 0.4232），ITT 集団では 0.272（95% CI: 0.1496, 0.4961）であり，各集団の p 値は 0.0001 未満であった.

項目	内容
結果の要約（続き）	血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても, Inebilizumab は 9 つの感度解析すべてで NMOSD 発作のリスクを有意に減少させたことから，主要有効性解析結果は頑健であり，検討した因子の影響を受けないことが示された．サブグループ解析は，AC で判定された NMOSD 発作の減少において, 人口統計学的特性及びベースラインの疾患の特性との関連において規定したサブグループ全体で，Inebilizumab が一貫してベネフィットを有することを示唆する． いずれの群においても，大部分の発作は脊髄炎及び視神経炎であった．本剤群の AC が判定した発作のうち，グレードが major と判定された事象の割合はプラセボ群よりも低く（それぞれ 28.6%及び 45.5%），minor と判定された事象の割合は本剤群では 71.4%，プラセボ群では 54.5%であった． 副次的評価項目 血清 AQP4-IgG 陽性集団（オッズ比 0.371 [95% CI: 0.1807, 0.7633]; p = 0.0070）及び ITT 集団（オッズ比 0.370 [95% CI: 0.1850, 0.7389; p = 0.0049）において，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低い割合でベースラインから RCP の最終来院までの EDSS スコアの悪化を認めた． 血清 AQP4-IgG 陽性集団（治療群間の最小二乗平均値[LS mean]の差：-0.038 [95% CI: -2.3122, 2.2357]; p = 0.9736）及び ITT 集団（LS mean の差 : 0.134 [95% CI: -2.0254, 2.2941]; p = 0.9026）のいずれにおいても，ベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は，本剤群とプラセボ群で同程度であった． RCP の活動性 MRI 病変の累積総数は，血清 AQP4-IgG 陽性集団（率比 0.568 [95% CI: 0.3851, 0.8363]; p = 0.0042）及び ITT 集団（率比 0.566 [95% CI: 0.3866, 0.8279]; p = 0.0034）のいずれにおいても，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に少なかった． NMOSD 関連入院の累積回数は，血清 AQP4-IgG 陽性集団（率比 0.258 [95% CI: 0.0904, 0.7384]; p = 0.0115）及び ITT 集団（率比 0.286 [95% CI: 0.1105, 0.7411]; p = 0.0100）のいずれにおいても，プラセボ群に比べて本剤群の方が統計学的に有意に少なかった． 本剤群における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発作率は 0.126 であった． 薬物動態 血清 AQP4-IgG 陽性集団と血清 AQP4-IgG 陰性集団との間に, 明らかな PK の差はなかった．2 回目の投与の曝露量（$AUC_{0\text{-}14d}$）は，投与間隔が短かった（14 日）ことにより，1 回目の投与から 45%増加した． Inebilizumab 300 mg を 2 回投与する間に，全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（Vss）は，体重に伴い増加する傾向を示した． 免疫原性 RCP 中，（ベースラインを含むあらゆる時点における）ADA 保有率は本剤群が 9.8%，プラセボ群が 14.3%であった．

項目	内容
結果の要約（続き）	安全性 NMOSD 被験者において，Inebilizumab の反復投与は良好な忍容性を示した． 曝露 RCP 及び OLP を通じて，225 名の被験者が Inebilizumab を 1 回以上投与された．この主要解析のデータカットオフを行った時点（2018 年 10 月 26 日）で，大部分の被験者は 365 日を超えて治験薬が投与されており，Inebilizumab の総曝露人年は 357.75 年であった． 有害事象 RCP 中，As-treated 集団の同等の割合の本剤群（71.8%）とプラセボ群（73.2%）の被験者に，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が発現した．本剤群において最もよく見られた TEAE（PT で分類）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．RCP 中の TEAE 及び副作用の内訳を表 2.7.6-5 及び表 2.7.6-6 に，OLP 中の TEAE 及び副作用の内訳を表 2.7.6-7 及び表 2.7.6-8 に示した． RCP 中，被験者 13 名に少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）が発現し，その内訳は本剤群 8 名（4.6%），プラセボ群 5 名（8.9%）であった．PT で分類した場合に特に多かった事象はなく，器官別大分類（SOC）で分類した場合にも傾向は認められなかった．OLP 中，被験者 21 名に少なくとも 1 件の TESAE が発現し，そのうちの被験者 11 名は SOC の感染症および寄生虫症に該当する TESAE であり，内訳は尿路感染 4 名及び肺炎 2 名であった． RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与した少数の被験者に治験薬投与の永続的な中止に至った TEAE が発現し，内訳は RCP の被験者 2 名（異型肺炎 1 名，重症筋無力症 1 名），OLP の被験者 1 名（ステロイド離脱症候群）であった． RCP で死亡は発生しなかった．OLP で 2 件の致死的な TESAE が発現した．1 名の被験者は RCP にプラセボ群に無作為割付され，Day 31 に NMOSD 発作の脊髄炎が発現した．この被験者は OLP に移行し，OLP の Day 10 に，睡眠中に突然死した．死因は NMOSD と報告された．2 人目の被験者は RCP に本剤群に無作為割付けされ，NMOSD 発作の視神経炎が発現した後で OLP に移行した．この被験者には，Day 245 に致死的な TESAE である肺炎が発現した．この事象は，新規脳病変発現の合併症であり，確定診断は確立できなかったが，鑑別診断は進行性多巣性白質脳症（PML），急性散在性脳脊髄炎，又は非定型 NMOSD 発作であった． 注目すべき有害事象（AESI）に関する結果を以下に示す． (1) RCP 中，両群で同程度の割合で注入に伴う反応が発現し，発現割合は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.2%及び 10.7%であった．Inebilizumab 投与例において，最もよく見られた注入に伴う反応の症状は頭痛（6 名，2.7%）及び悪心（5 名，2.2%）であった．

項目	内容
結果の要約（続き）	(2) RCP 中，両群で同程度の割合で感染が発現した（本剤群 37.9%，プラセボ群 41.1%）．日和見感染の発現割合は，本剤群（2.9%）よりもプラセボ群（10.7%）の方が多かった． (3) 肝機能異常の発現割合は本剤群（4.6%）とプラセボ群（3.6%）で同程度であった．肝障害に関する Hy's law の基準に該当した症例はなかった． (4) 血球減少症は本剤群で 8 名（4.6%）に発現したが，プラセボ群では認められなかった． (5) OLP の AESI の各カテゴリーの発現割合は RCP と同程度であった． 臨床検査 RCP 中のリンパ球数は本剤群ではプラセボ群よりも少なかった．この所見は本剤の作用機序と一致する．好中球数の平均値は本剤群全体で減少しなかった．好中球減少症はあまり見られなかったが，本剤群はプラセボ群よりも発現者数は多かった．Inebilizumab の投与に伴い免疫グロブリンのレベルが低下した. RCP の開始時点から Inebilizumab 投与における，IgG レベルの変化率の中央値は，OLP の Week 0 で-8.88%，OLP の Week 52 で-16.69%，OLP の Week 104 で-25.33%であった． バイタルサイン，身体所見，その他の安全性に関する所見 (1) バイタルサイン又は ECG 所見に臨床的意義のある傾向はなかった． (2) Inebilizumab に曝露された被験者のうち 1 名が妊娠した．妊娠期又は出産時に合併症は発現せず，新生児の出生異常の報告もなかった． (3) 本治験期間中，自殺企図症例はなかった．
結論	(1) 試験 1155 は, NMOSD に関してこれまでに実施された最大規模の前向き，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であり，被験者に及ぶリスクを最小限に抑えながら，頑健で明確な有効性の結果を得るための新たなデザインを採用した． (2) 試験 1155 の主要評価項目を達成した．Inebilizumab は，AC で判定された NMOSD 発作のリスクをプラセボと比較して統計学的に有意に減少した． (3) 主要有効性評価項目の結果は，4 つの主要な副次的評価項目のうち 3 項目において，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を認めたことによって裏付けられた． (4) NMOSD 患者において，Inebilizumab 300 mg の IV 反復投与は良好な忍容性と予想された PD 作用を示し，許容可能な安全プロファイルを有している．