表 2.7.6-7　TEAE の内訳（OLP，Open-label 集団）（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/ MEDI551 N = 47	MEDI551/ MEDI551 N = 151	Placebo/ MEDI551 N = 4	MEDI551/ MEDI551 N = 11	Placebo/ MEDI551 N = 51	MEDI551/ MEDI551 N = 162
Investigations	5 (10.6%)	7 (4.6%)	1 (25.0%)	0	6 (11.8%)	7 (4.3%)
Alanine aminotransferase increased	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Bacterial test positive	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Blood albumin decreased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood cholesterol increased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood immunoglobulin G decreased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Body temperature increased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Influenza A virus test positive	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Influenza B virus test positive	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
International normalised ratio increased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Red blood cell count decreased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Weight decreased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Weight increased	0	1 (0.7%)	1 (25.0%)	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (4.3%)	8 (5.3%)	0	1 (9.1%)	2 (3.9%)	9 (5.6%)
Decreased appetite	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Diabetes mellitus	2 (4.3%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Dyslipidaemia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hypercholesterolaemia	0	1 (0.7%)	0	1 (9.1%)	0	2 (1.2%)
Hyperglycaemia	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Hyperlipidaemia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hypertriglyceridaemia	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Malnutrition	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Vitamin D deficiency	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (25.5%)	27 (17.9%)	1 (25.0%)	3 (27.3%)	13 (25.5%)	30 (18.5%)
Arthralgia	3 (6.4%)	7 (4.6%)	0	0	3 (5.9%)	7 (4.3%)
Arthritis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Back pain	2 (4.3%)	8 (5.3%)	0	1 (9.1%)	2 (3.9%)	9 (5.6%)
Coccydynia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Flank pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Groin pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Joint swelling	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Limb discomfort	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Muscle spasms	3 (6.4%)	3 (2.0%)	0	0	3 (5.9%)	3 (1.9%)
Muscle tightness	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Muscular weakness	2 (4.3%)	2 (1.3%)	0	0	2 (3.9%)	2 (1.2%)
Musculoskeletal chest pain	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Musculoskeletal discomfort	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal pain	1 (2.1%)	6 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)	6 (3.7%)
Musculoskeletal stiffness	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Myalgia	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Neck pain	0	4 (2.6%)	0	0	0	4 (2.5%)
Osteopenia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Osteoporosis	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Pain in extremity	2 (4.3%)	6 (4.0%)	1 (25.0%)	1 (9.1%)	3 (5.9%)	7 (4.3%)
Pain in jaw	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Periarthritis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Spinal osteoarthritis	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Spinal pain	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Synovial cyst	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Tendonitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	10 (21.3%)	25 (16.6%)	1 (25.0%)	5 (45.5%)	11 (21.6%)	30 (18.5%)
Balance disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Burning sensation	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Dizziness	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Dysaesthesia	1 (2.1%)	2 (1.3%)	1 (25.0%)	0	2 (3.9%)	2 (1.2%)
Headache	2 (4.3%)	9 (6.0%)	0	1 (9.1%)	2 (3.9%)	10 (6.2%)
Hyperaesthesia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)

表 2.7.6-7　TEAE の内訳（OLP，Open-label 集団）（続き）

	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	Placebo/ MEDI551 N = 47	MEDI551/ MEDI551 N = 151	Placebo/ MEDI551 N = 4	MEDI551/ MEDI551 N = 11	Placebo/ MEDI551 N = 51	MEDI551/ MEDI551 N = 162
Hyperpathia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hypoaesthesia	1 (2.1%)	5 (3.3%)	0	0	1 (2.0%)	5 (3.1%)
Lhermitte's sign	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Migraine	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Muscle spasticity	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Myoclonus	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Neuralgia	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Neuromyelitis optica spectrum disorder	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	2 (18.2%)	1 (2.0%)	3 (1.9%)
Paraesthesia	2 (4.3%)	4 (2.6%)	0	1 (9.1%)	2 (3.9%)	5 (3.1%)
Parosmia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Peripheral nerve palsy	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Poor quality sleep	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Post cardiac arrest syndrome	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Post-traumatic headache	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Presyncope	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Radicular pain	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Somnolence	0	2 (1.3%)	0	1 (9.1%)	0	3 (1.9%)
Visual field defect	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Product issues	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Device breakage	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	4 (8.5%)	14 (9.3%)	0	3 (27.3%)	4 (7.8%)	17 (10.5%)
Acute stress disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Adjustment disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Affect lability	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Anxiety	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Delirium	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Depression	1 (2.1%)	3 (2.0%)	0	1 (9.1%)	1 (2.0%)	4 (2.5%)
Drug dependence	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Insomnia	3 (6.4%)	3 (2.0%)	0	2 (18.2%)	3 (5.9%)	5 (3.1%)
Mental disorder	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Panic disorder	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Parasomnia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Restlessness	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Sleep disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Somatic symptom disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	7 (14.9%)	7 (4.6%)	1 (25.0%)	0	8 (15.7%)	7 (4.3%)
Cystitis haemorrhagic	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Dysuria	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Glycosuria	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Haematuria	2 (4.3%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Leukocyturia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Micturition urgency	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Nephrolithiasis	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Pollakiuria	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Urge incontinence	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Urinary hesitation	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Urinary incontinence	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Urinary retention	0	2 (1.3%)	1 (25.0%)	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Reproductive system and breast disorders	4 (8.5%)	2 (1.3%)	0	0	4 (7.8%)	2 (1.2%)
Breast pain	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Menorrhagia	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Menstruation irregular	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Postmenopausal haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Prostatitis	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Vulvovaginal pruritus	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (12.8%)	17 (11.3%)	0	0	6 (11.8%)	17 (10.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Cough	3 (6.4%)	9 (6.0%)	0	0	3 (5.9%)	9 (5.6%)
Dry throat	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Dyspnoea	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)

表 2.7.6-7　TEAE の内訳（OLP，Open-label 集団）（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/ MEDI551 N = 47	MEDI551/ MEDI551 N = 151	Placebo/ MEDI551 N = 4	MEDI551/ MEDI551 N = 11	Placebo/ MEDI551 N = 51	MEDI551/ MEDI551 N = 162
Hiccups	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Lower respiratory tract congestion	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Oropharyngeal pain	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Pharyngeal inflammation	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Productive cough	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Pulmonary mass	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Respiratory failure	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Respiratory symptom	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Rhinitis allergic	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Rhinorrhoea	2 (4.3%)	1 (0.7%)	0	0	2 (3.9%)	1 (0.6%)
Throat irritation	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (14.9%)	20 (13.2%)	0	2 (18.2%)	7 (13.7%)	22 (13.6%)
Acne	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Acute generalised exanthematous pustulosis	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Alopecia	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Blister	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Decubitus ulcer	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Dermatitis	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Dermatitis allergic	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Dry skin	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Eczema	1 (2.1%)	3 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	3 (1.9%)
Erythema	0	3 (2.0%)	0	0	0	3 (1.9%)
Hidradenitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hyperhidrosis	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Lentigo	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Livedo reticularis	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Neurodermatitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Petechiae	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pigmentation disorder	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Piloerection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Post inflammatory pigmentation change	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Precancerous skin lesion	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pruritus	0	4 (2.6%)	0	0	0	4 (2.5%)
Rash	1 (2.1%)	2 (1.3%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.2%)
Rash pruritic	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Skin reaction	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Urticaria	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Vascular disorders	3 (6.4%)	3 (2.0%)	0	0	3 (5.9%)	3 (1.9%)
Hot flush	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Hypertension	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Hypotension	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Peripheral coldness	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Phlebitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)

TEAE = treatment-emergent adverse event; MEDI551 = Inebilizumab.
Open-label 集団は OLP に少なくとも Inebilizumab が 1 回投与された被験者とした.
a 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 14.3.1.2.2.2，1155 CSR.

表 2.7.6-8　副作用の内訳（OLP，Open-label 集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 21.0)	AQP4-IgG sero+ N = 198		AQP4-IgG sero- N = 15		Total N = 213	
	Placebo/ MEDI551 N = 47	MEDI551/ MEDI551 N = 151	Placebo/ MEDI551 N = 4	MEDI551/ MEDI551 N = 11	Placebo/ MEDI551 N = 51	MEDI551/ MEDI551 N = 162
Subjects with at least one related event	14 (29.8%)	30 (19.9%)	1 (25.0%)	5 (45.5%)	15 (29.4%)	35 (21.6%)
***not Coded Yet	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
***not Coded Yet	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Cardiac disorders	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Diastolic dysfunction	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Left ventricular hypertrophy	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Eye disorders	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Dry eye	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gastrointestinal disorders	3 (6.4%)	2 (1.3%)	0	0	3 (5.9%)	2 (1.2%)
Constipation	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Diarrhoea	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Nausea	1 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0	1 (2.0%)	1 (0.6%)
Oesophageal pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Vomiting	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	3 (6.4%)	4 (2.6%)	1 (25.0%)	2 (18.2%)	4 (7.8%)	6 (3.7%)
Chills	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Discomfort	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Infusion site pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Oedema peripheral	0	1 (0.7%)	0	1 (9.1%)	0	2 (1.2%)
Pain	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Peripheral swelling	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pyrexia	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (25.0%)	0	2 (3.9%)	1 (0.6%)
Thirst	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Immune system disorders	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Hypersensitivity	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Immunosuppression	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Infections and infestations	4 (8.5%)	10 (6.6%)	0	0	4 (7.8%)	10 (6.2%)
Bronchitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Central nervous system infection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Folliculitis	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Herpes zoster	0	3 (2.0%)	0	0	0	3 (1.9%)
Lower respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Lower respiratory tract infection fungal	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Oral fungal infection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Papilloma viral infection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Paronychia	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pharyngitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pneumonia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Subcutaneous abscess	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Tooth abscess	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	1 (2.1%)	3 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	3 (1.9%)
Urinary tract infection	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

表 2.7.6-8　副作用の内訳（OLP，Open-label 集団）（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/ MEDI551 N = 47	MEDI551/ MEDI551 N = 151	Placebo/ MEDI551 N = 4	MEDI551/ MEDI551 N = 11	Placebo/ MEDI551 N = 51	MEDI551/ MEDI551 N = 162
Injury, poisoning and procedural complications	6 (12.8%)	6 (4.0%)	0	2 (18.2%)	6 (11.8%)	8 (4.9%)
Infusion related reaction	6 (12.8%)	6 (4.0%)	0	2 (18.2%)	6 (11.8%)	8 (4.9%)
Investigations	2 (4.3%)	1 (0.7%)	0	0	2 (3.9%)	1 (0.6%)
Alanine aminotransferase increased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood immunoglobulin G decreased	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Weight decreased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Hypercholesterolaemia	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Hypertriglyceridaemia	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	3 (2.0%)	0	0	0	3 (1.9%)
Arthralgia	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Musculoskeletal pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Neck pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Pain in extremity	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	0	2 (1.3%)	0	1 (9.1%)	0	3 (1.9%)
Hypoaesthesia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Neuromyelitis optica spectrum disorder	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Poor quality sleep	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (0.6%)
Post cardiac arrest syndrome	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Depression	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.1%)	5 (3.3%)	0	0	1 (2.0%)	5 (3.1%)
Cough	0	3 (2.0%)	0	0	0	3 (1.9%)
Dry throat	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Dyspnoea	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Throat irritation	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (4.3%)	5 (3.3%)	0	0	2 (3.9%)	5 (3.1%)
Alopecia	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Eczema	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Erythema	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Neurodermatitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Petechiae	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Precancerous skin lesion	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)
Rash pruritic	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
Urticaria	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)

MEDI551 = Inebilizumab.
Open-label 集団は OLP に少なくとも Inebilizumab が 1 回投与された被験者とした.
a 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 14.3.1.2.7.2，1155 CSR.

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）

No.	被験者ID	有害事象名
(1)	[redacted]	・尿路感染，譫妄
		・筋力低下
		・肺塞栓症
		・脳卒中
(2)	[redacted]	・うつ病
(3)	[redacted]	・背部痛，筋骨格痛
(4)	[redacted]	・胸痛，呼吸困難
		・呼吸困難
		・肺炎，呼吸不全，刺激無反応
		・呼吸困難，発熱
		・尿路感染，低ナトリウム血症
		・敗血症
(5)	[redacted]	・胃食道逆流性疾患
(6)	[redacted]	・視神経脊髄炎関連疾患
		・四肢痛
(7)	[redacted]	・注入に伴う反応
(8)	[redacted]	・肺炎
		・肺炎
		・発熱，呼吸不全
(9)	[redacted]	・肝機能異常
		・末梢神経麻痺
(10)	[redacted]	・慢性腎盂腎炎
(11)	[redacted]	・脈絡網膜炎
		・腎膿瘍
(12)	[redacted]	・関節痛，下痢
		・関節炎
		・視神経炎
(13)	[redacted]	・視神経脊髄炎関連疾患

No.	被験者ID	有害事象名
(14)	[redacted]	・片側失明
(15)	[redacted]	・脊髄炎
		・虫垂炎
(16)	[redacted]	・視力低下
(17)	[redacted]	・臍ヘルニア
(18)	[redacted]	・尿路感染
		・便秘
(19)	[redacted]	・急性胆嚢炎
		・急性胆管炎
(20)	[redacted]	・異型肺炎
(21)	[redacted]	・ウイルス性髄膜炎
		・敗血症性ショック
(22)	[redacted]	・中枢神経感染，視神経脊髄炎関連疾患，進行性多巣性白質脳症，心停止後症候群，肺炎
(23)	[redacted]	・女性乳癌
(24)	[redacted]	・尿路感染
(25)	[redacted]	・肺炎
		・視神経脊髄炎関連疾患
(26)	[redacted]	・足骨折
(27)	[redacted]	・皮下組織膿瘍，好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応
(28)	[redacted]	・片頭痛，低血糖
(29)	[redacted]	・尿路感染
(30)	[redacted]	・視神経脊髄炎
(31)	[redacted]	・帯状疱疹
(32)	[redacted]	・ステロイド離脱症候群
(33)	[redacted]	・霧視
(34)	[redacted]	・第3度熱傷
(35)	[redacted]	・国際標準比増加，尿路感染
		・白内障

(1) 被験者 [redacted]

1) 尿路感染，譫妄

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 6[redacted] 歳の女性である．本被験者へのプラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，　　Day 60*　に OLP に移行し，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，NMO，左半身の慢性的な脱力（20[redacted] 年以降），高血圧，慢性気管支炎，下船病があった．

薬歴にはアゼラスチン（Astelin），ジフェンヒドラミン，モメタゾン（ナゾネックス），ニトロフラントイン一水和物（Macrobid Oral），プレドニゾン（Deltasone），ラミプリル（Altace）及びスルファメトキサゾール-トリメトプリム（Bactrim）があった．これらの薬剤の投与日の情報は提供されなかった．

入院時に投与されていた薬剤には，アルブテロール，アセチルサリチル酸（アスピリン），ブデソニド（パルミコート），炭酸カルシウム-ビタミン D（Oscal-D），コレカルシフェロール-ビタミン D3（ビタミン D3），シプロフロキサシン塩酸塩（Cipro），クレマスチン（Tavist），ジアゼパム（Valium），ドクサートナトリウム，エノキサパリン，エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ），エソメプラゾール（ネキシウム），エストラジオール（Vagifem），フルチカゾン，イプラトロピウム臭化物，ランソプラゾール，loratidine/プソイドエフェドリン（Claritin-D 24 Hour Oral），ミコフェノール酸（セルセプト），オクスカルバゼピン（Trileptal），チオトロピウム臭化物（スピリーバ），ゾルピデム（Ambien）があった．

被験者の事象発現前の直近の NMO 発作は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現しており，経口ステロイド薬を漸減しながら長期にわたり服用した後で発現したものであった．この後，被験者は数ヶ月間にわたり慢性尿路感染（UTI）を発現し，本事象の治療として 1 日 1 回ニトロフラントインを服用したと報告している．被験者は指示に従い 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からミコフェノール酸（セルセプト）の服用と用量の漸増を開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から UTI の治療としてニトロフラントインの代わりにシプロフロキサシンの服用を開始し，その後，悪臭尿の改善と慢性失禁の緩和を認めた．

本被験者の最近の基本的活動において注目すべき点は，自宅において歩行器を使用して短い距離を歩くことができることであった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降，左下肢（LLE）の筋力が徐々に落ちていることに気付き，数日後には立ち上がることも不可能となった．被験者はいつもと比べて左腕も弱くなったこと，そして 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の翌週には普段よりも強い錯乱を感じたことも報告した．被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に外来で磁気共鳴画像（MRI）スキャンを受けたが，この画像には NMO 発作のエビデンスを認めなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 336，Inebilizumab の最終投与の 13 日後）には，被験者は LLE の段階的な筋力低下の評価を受けるために来院し，入院となった．被験者には NMO 発作が発現しているかもしれないという懸念があった．

全身を検査したところ，呼吸器系に息切れを認め，筋骨格系に歩行障害を認め，神経系に

*新薬承認情報提供時に置き換え

言語障害及び脱力を認め，精神面/行動面には錯乱を認めた．検査時にそのほかの部位に問題は認めなかった．

検査は，左前腕及び母指球の大きさが小さくなっていること，左下肢の痙攣が右下肢に比べ大きかったことを示した．左手の指で速いタッピング動作を行えず，左足の足踏みが高度に制限されていた．右側は正常であった．20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日に撮影した脳 MRI 及び全脊柱 MRI は，左頚髄の萎縮が認められたものの，20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日の画像と比較して大きな変化を示さなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日に血液検査を含む臨床検査を行ったところ，白血球（WBC）数の増加を認めた．同じ日に実施した尿検査では，尿中 WBC 陽性や粘液糸陽性で，UTI を示唆する結果を示した．シプロフロキサシンによる UTI 治療は，20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日にセフトリアキソンに切り替えた．

20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日に尿培養検査を実施したが，結果は陰性であった．同じ日に胸部 X 線検査を実施したが問題はなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に追跡評価で低血圧を認めた．低血圧の病因は，脱水と ACE-I（アンジオテンシン変換酵素阻害剤）の過剰投与であった．IV 補液の投与により治療し，降圧治療を中止した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，歩行困難及び脱力の症状に改善はなく，この被験者の過去の NMO に関連して生じた重度の左脊髄軟化症と新規事象の UTI の組み合わせが，この左半身不全片麻痺の主要診断として記録された．神経学的検査では，前回の検査と比較して新たな変化を認めなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，2 日間の尿培養検査の結果は陰性であった．IV 補液 500 cc を急速投与した後で低血圧が改善した．

被験者はグレード 3 の尿路感染及びグレード 2 の NMO の偽増悪（報告された用語を最終的に更新し「(UTI に続発した）譫妄」とした．PT での分類は譫妄）と診断され，この事象は 20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日に入院が必要となったことから，重篤と判定した．

治験責任医師は，尿路感染及び偽増悪事象は　Day 340*　に回復したと判定した．被験者に対し，左半身の脱力に対する理学療法及び作業療法を受けることと，UTI 予防のための Macrobid の服用を勧めた．

LLE の悪化及び錯乱の発現の時期に，20[redacted] 年[redacted] 月の発作から長期にわたり漸減しながら服用していたステロイド治療が終了したこと，セルセプト治療が始まったこと，慢性 UTI の治療薬がニトロフラントインからシプロフロキサシンに変更になったことなどを含め，被験者を取り巻く状況に変化があった．シプロフロキサシンと相互作用を示す高用量の Ambien の被験者への投与も記録されていた．この相互作用は Ambien の血清中濃度の上昇を引き起こす．

治験責任医師は，被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったことから，SAE のために治験薬に対する措置を「非該当」と報告した．

治験責任医師は，治験薬との因果関係について，治験薬及び治験手順のいずれも「関連な

*新薬承認情報提供時に置き換え

し」と報告した．治験責任医師が示した尿路感染の他の病因は神経因性膀胱，偽増悪の病因は尿路感染との関連性であった．

2)　筋力低下

安全性追跡調査期間（SFP）中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 398，Inebilizumab の最終投与の 75 日後）に，重症度グレード 3 の左下肢の脱力により入院した．被験者に再発性 NMOSD 脳発作が発現し，脳 MRI（磁気共鳴画像）は新規ガドリニウム増強病変の存在を示した．感染とリンパ腫の判定を行うために脳生検を実施した．脳生検は好中球及び好酸球の増加を伴う炎症を示したため，腫瘍と感染の可能性が除外された．治療として，MMF（ミコフェノール酸モフェチル）の増量（1500 mg，1 日 2 回），高用量のメチルプレドニゾロンの IV 投与後にプレドニゾロン投与量の漸減を行った．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験責任医師は過去に削除した左下肢脱力の事象を再度記載し，本事象が SFP 中に発現したことを記録した．治験実施計画書によれば，SFP 中に発現した NMOSD と関連性のある SAE は，SAE として報告しなければならない．

治験責任医師は，　　Day 415*　に左下肢脱力の事象は回復したと判断したが，後遺症として以前よりも左下肢が弱くなったことを報告した．

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったため，治験薬に対する措置を「非該当」と報告した．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書との因果関係を「関連なし」と報告した．SAE に関する他の病因は，本治験で検討中の疾患 NMO（視神経脊髄炎）と記録された．

3)　肺塞栓症

SFP 中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 450，Inebilizumab の最終投与の 127 日後）に，被験者は 2 回の失神エピソードを発現した後で地域の救急診療部を受診し，血中酸素飽和度が 81%であることが分かった．

被験者のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン及び D ダイマー検査を実施したところ，両側性の大きな肺塞栓の存在が確認され，グレード 3 の重度の肺塞栓症の診断に至り，入院が必要となった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した D ダイマー検査の結果は 4130 ng/mol（基準範囲 0～400 ng/mol）と報告された．同日，午前 10 時 45 分に血中乳酸値を測定したところ 3.4 mmol/L（基準範囲 0～2.0 mmol/L）であったが，午後 1 時 45 分までに乳酸値は 1.7 mmol/L まで低下した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本事象のためにエノキサパリン（Lovenox）を投与し［75 mg を 12 時間おきに SC 投与］，集中治療室に入室させて酸素吸入及び IV 補液による治療も行った．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，エノキサパリン治療を中止した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，リバーロキサバン投与を開始した（15 mg を 12 時間おきに経口投与）．

Day 454*　に肺塞栓症事象は回復したと判定され，被験者は退院して高度看護施設に入所した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は，事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は事象と治験実施計画書が定める手順との因果関係を「関連なし」と報告した．

肺塞栓症事象の他の病因は不動と報告された．

治験責任医師は，治験薬に対する措置について，肺塞栓症の事象が SFP に発現していたことから，「非該当」と報告した．

4) 脳卒中

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は下肢の脱力及び歩行障害を発現した．　Day 574*　に救急診療部において診察を受けた．MRI スキャンは，被験者が重症度グレード 3 の急性脳卒中を発症していたことを示した．アスピリン及びアトルバスタチンで治療した．

Day 577*　，脳卒中の事象は回復したが後遺症ありと判定された．同日，退院し，潜在性心房細動を監視するために「Life Watch」を使用することとなった．

被験者が SFP に参加していたことから，SAE による治験薬に対する措置を「非該当」とした．

治験責任医師は，脳卒中の事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は報告されていない．

(2) 被験者[redacted]

1) うつ病

被験者[redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 5[redacted] 歳の女性である．本被験者へのプラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．被験者は　Day 156*　に OLP に移行し，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，継続中），うつ病（19[redacted] 年，継続中），甲状腺機能低下症（20[redacted] 年，継続中），高血圧（20[redacted] 年，継続中），サルファ剤に対するアレルギー（20[redacted] 年，継続中），大うつ病性障害があった．SAE が発現する 30 日以内の関連する併用薬には，エスシタロプラム，魚油，Centrum multivitamin ，葉酸，リシノプリル，L-チロキシン（レボチロキシン），Norco（ヒドロコドン/アセトアミノフェン），Elmiron（ペントサンポリ硫酸ナトリウム），Ellura（クランベリー），ガバペンチン，バクロフェン，エストロゲンクリーム，メテナミン，プロバイオティクス製品（Bacillus coagulans），Nucynta（タペンタドール），Pristiq（デスベンラファキシン），レキサルティ（ブレクスピプラゾール），クリンダマイシン及び Cipro（シプロフロキサシン）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は重症度グレード 3 のうつ病の再発を経験し，入院が必要となった．日付は不明だが，快感消失を発現した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 686，Inebilizumab の最終投与の 173 日後），大うつ病エピソードが再発したため，被験者は自発的に地域の精神科施設に入所した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，うつ病に対する Zydis（オランザピン），不眠症に対するゾルピデム，うつ病に対するベンラファキシン塩酸塩，不安に対するロラゼパムによる治療を開始した．

Day 707* に被験者は退所した．退所時に処方された薬剤には，ベンラファキシン塩酸塩及

*新薬承認情報提供時に置き換え

び Zydis があった.

Day 814*　　，再発性のうつ病は回復した．本事象のために治験薬に対する措置はなかった.

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因はうつ病の既往歴と報告した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：治療薬，事象の最終的な転帰，事象終了日，事象の更に詳細な情報が提供された.

(3) 被験者[redacted]

1) 背部痛，筋骨格痛

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．Inebilizumab の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった.

関連する病歴には，継続中の高血圧，背部痛，片頭痛，全身性疼痛及び汗腺炎があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，バクロフェン，ガバペンチン，トラマドールがあった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，背部痛及び左肩痛が悪化し，いずれも重症度はグレード 2 であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，OLP の Day 456 の来院のためにクリニックに来ており，背部痛及び左肩痛が増強したため治験責任医師によるステロイド及び麻薬の処方を希望した．治験責任医師は，これらの症状は NMOSD の発作の症状ではないと考えた．被験者は，来院時の手順を終えることなくクリニックから帰宅した．被験者は別の病院の救急診療部を受診し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 531，Inebilizumab の最終投与の 104 日後）に，背部痛及び左肩痛のグレード 2 の悪化のため，ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）の IV 投与を受けるために被験者は入院した．被験者は　　Day 536*　に退院した.

関連する臨床検査又は診断的検査の結果は入手できなかった．治験責任医師は何度も診療記録を入手しようと試みたが，情報は提供されなかった.

Day 538*　　，被験者は背部痛及び左肩痛の悪化から回復した.

治験責任医師は，本事象のため治験薬に対する措置がなかったことを確認した.

治験責任医師は，両事象に関して治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，筋肉/関節に関連する病因によって左肩痛及び背部痛が生じた可能性が高いと判断した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：筋肉/関節に関連する病因によって左肩痛及び背部痛が生じた可能性が高いと記録されていた．治療の詳細が提供された．診療記録の情報は入手できなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：本事象のために治験薬に対する措置は「措置なし」と報告された.

*新薬承認情報提供時に置き換え

(4) 被験者 [redacted]

1) 胸痛，呼吸困難

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．被験者へのプラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．本事象発現前の被験者へのプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

被験者は 20[redacted] 年に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．病歴には，鎌状赤血球貧血傾向（19[redacted] 年，継続中），貝類アレルギー（19[redacted] 年，継続中），右足関節部骨折（19[redacted] 年），左眼失明（20[redacted] 年，継続中），肥満（20[redacted] 年，継続中），閉所恐怖症（20[redacted] 年，継続中），2 型糖尿病（20[redacted] 年，継続中），磁気共鳴画像検査（MRI）中の落ち着きのなさ（20[redacted] 年，継続中），左眼求心性瞳孔反射異常（20[redacted] 年，継続中），乱視（20[redacted] 年，継続中），間欠性尿路感染（20[redacted] 年，継続中），失神エピソード（20[redacted] 年），貧血（20[redacted] 年，継続中），高脂血症（20[redacted] 年，継続中），高血圧（20[redacted] 年，継続中），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（20[redacted] 年），神経因性膀胱（20[redacted] 年，継続中），皮膚の完全性の障害，腰部攣縮（20[redacted] 年，継続中），リンパ浮腫（20[redacted] 年，継続中），横紋筋融解症（20[redacted] 年），息切れ（SOB）（20[redacted] 年，継続中），歩行不能（20[redacted] 年，継続中），鼻閉（20[redacted] 年，継続中），左肩痛（20[redacted] 年，継続中），皮膚炎（20[redacted] 年），低血圧エピソード（20[redacted] 年），便秘（20[redacted] 年），便失禁（20[redacted] 年，継続中），急性膀胱炎（20[redacted] 年），尿失禁（20[redacted] 年，継続中），HSV-2（単純ヘルペスウイルス）（20[redacted] 年，継続中），自然流産（死産）（20[redacted] 年），血尿（20[redacted] 年），両側下肢痙縮（20[redacted] 年，継続中）があった．手術歴には，右足関節の内固定による観血的整復（19[redacted] 年）があった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，Lactobacillus acid-pectin，センノシド/ドクサートナトリウム，Maxide（トリアムテレン/ヒドロクロロチアジド），ビタミン C（アスコルビン酸），アシクロビル，メトプロロール，Ocean 鼻用スプレー液（0.65%塩化ナトリウム），タムスロシン塩酸塩，アセトアミノフェン，セチリジン塩酸塩，ビタミン D3（コレカルシフェロール），硫酸鉄，メトホルミン塩酸塩，プラバスタチン，トラマドール，Ampyra（dalfampridine），ビサコジル坐薬，ガバペンチン，皮膚保護クリーム，テグレトール（カルバマゼピン），バクロフェン，Zanaflex（チザニジン），Thera-tablet（マルチビタミン），prostat（タンパク質サプリメント），Levaquin（レボフロキサシン），Bactrim DS（スルファメトキサゾール/トリメトプリム），Macrobid，インフルエンザワクチンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者はグレード 3 の息切れ（SOB）及び胸痛を経験し，入院が必要となった．被験者は病的な肥満状態にあり，車椅子での生活であると報告された．症状はベッドで横になっている間に始まった．SOB に伴う心粗動と胸部圧迫感を感じた．胸痛（10 点満点の尺度で 8～10 の痛み）は絞扼感で，顎，首，又は肩への痛みの放散はないと説明した．症状は軽度の悪心及び発汗を伴っていた．冠動脈疾患の病歴及び心筋梗塞（MI）の病歴がないことが確認された．病院到着前にアスピリン，その後モルヒネ及びゾフラン（オンダンセトロン）が投与され，ニトログリセリン舌下錠の投与も 2 回行われた．被験者によると投薬は症状の改善につながらなかった．症状は 15～20 分間持続し反復性であったため，緊急治療室（ER）に搬送された．到着時，胸痛は消失していた．心臓検査所見及び肺検査所見は

正常であり，両側の呼吸音を確認したが喘鳴又は断続性ラ音を認めなかった．この被験者の症状は非定型的ではあったが，診断確定のための評価法として冠動脈造影検査の施行を検討した．しかし，被験者が仰向けに寝ることができなかったため，この検査は見送られた．心電図検査（ECG）は洞調律を示し，急性 ST 変化を認めなかった．ECG は急性期の虚血の兆候を示さなかった．胸部 X 線検査にも急性所見を認めなかった．心臓マーカーの検査を 2 回施行したが，陰性であった．過去の心エコー検査（6 月に施行）は，左心室の収縮機能が正常であることを示した．D ダイマーの検査値は 6.35 mg/L FEU に上昇していた（範囲の情報なし）．胸部 CT 画像上，肺塞栓症の所見はなく，右肺下葉及び右肺上葉に限局性の硬化領域を認めたが ,これは右側横隔膜が上昇していたことを考慮すると無気肺に起因する可能性がある．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 82，プラセボの最終投与後 66 日目，Inebilizumab 投与前），被験者は入院した．トロポニン I の値は 0.03 ng/mL 未満であった（0.03～0.49）．経胸壁心エコー検査において左室収縮機能及び壁運動は正常で，駆出率（EF）は 55～60%であった．左室拡張期充満も正常で，重大な弁異常は認めなかった．下大静脈は正常で，中心静脈圧が正常値であることを示唆していた．両側下肢静脈の超音波ドプラスキャンは左大腿静脈及び膝窩静脈の閉塞を示し，広範な深部静脈血栓症（DVT）の所見と一致していた．右大腿静脈/膝窩静脈には DVT のエビデンスを認めなかった．腓腹部の静脈の視覚化は良好ではなかった．心筋酵素は循環しており，すべて陰性であった．治療としてまずヘパリンの IV 投与を行い，その後エリキュース（アピキサバン）に変更した．入院中に投与した他の薬剤には，ジフェンヒドラミン，オムニパーク（イオヘキソール）及びプレドニゾンがあった．

Day 83*　　，SOB 及び胸痛の事象は回復した．

Day85*　　，安定した状態で被験者は退院した．退院時の診断は，2 型糖尿病，循環障害，前胸部痛，動悸，胸痛，及び急性 DVT であった．退院時に処方された薬剤にはエリキュース及びアスピリンがあった．

本事象の結果として治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，息切れ及び胸痛の事象に関して，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は不明とした．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：検査結果，入院中の経過，治療薬，SOB のために治験薬に対する措置を記載した退院時サマリーが提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：病歴に関する更に詳細な情報が提供された．

2)　呼吸困難

SAE 発現前のプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 100, プラセボの最終投与の 84 日後）, 被験者は息切れを発現し, 室内気下（RA）の酸素（O2）飽和度（SpO2）は 89%であり，入院患者向けリハビリテーション科が被験者を病院に搬送した．救急医療サービス（EMS）が鼻カニューレ（NC）を装着して 2 L の酸素吸入を行ったところ，SpO2 は 99%まで回復した．緊急治療室（ER）で，被験者は酸素吸入がないと息切れ

*新薬承認情報提供時に置き換え

がすると訴えたが，疼痛については否定した．身体的検査は病的肥満及び慢性的な体調不良の様子を示した．胸部 CT スキャンによって肺塞栓症（PE），浸潤，リンパ節症，及び腫瘤の可能性が除外された．広範な重力依存性無気肺だけでなく，右側横隔膜の慢性的な上昇のエビデンスを認めた．胸部 X 線検査（XR）は，右側横隔膜の上昇と右肺底部の無気肺を示した．RA 下で低酸素状態であったため，NC からの酸素の連続供給が必要であった．被験者は処方された薬を飲み忘れたことはないと言い，出血に関する問題も否定した．特にベッドで横になっているときに息切れがすると報告した．バイタルサイン（VS）は，血圧（BP）132/69 mmHg，脈拍が 90 拍/分（bpm），口腔体温（T）華氏 99.1 度，呼吸数 20 回/分（brpm）であり，NC からの 3 L の酸素吸入時の SpO2 は 96%であった．全血球計算（CBC）において，白血球（WBC）数は 11.2 K/uL（3.6～11.2），ヘモグロビン 9.9 g/dL（11.4～15.0），ヘマトクリット 31%（31～42）であった．静脈血液ガス分析においては，静脈血の pH 7.381（7.310～7.410），静脈血二酸化炭素分圧（PCO2）52.6 mmHg（42～50），静脈血酸素分圧（PO2）44 mmHg（35～41），静脈血酸素飽和度 78%（70～76）であった．被験者は代償性慢性高炭酸ガス血症を発症していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，腹部 X 検査は結腸全域に大量の便が貯留していることを示した．遊離ガスは存在しなかった．最近行った胸部 CT スキャンの際に使用した造影剤の残留物が集合系に観察された．イプラトロピウム-アルブテロールによる息切れの治療を開始した．

入院期間中（日付の情報なし），インセンティブスパイロメトリーを使用し，NC からの酸素の連続供給を続けた．被験者の経過は良好で，最低限の医学的介入によってベースラインの状態まで回復し，酸素吸入を中止した．被験者は，過去に左肺虚脱を発症し，プレドニゾン治療を受けたことを報告した．

Day 104*　に被験者は退院した．インセンティブスパイロメーターを 1 時間おきに使用するように指示された．退院時のバイタルサインは血圧 133/78 mmHg，脈拍 76 bpm，口腔体温華氏 98.3 度，呼吸数 20 brpm，SpO2 100%であった．

Day 121*　，息切れから回復した．治験責任医師は，息切れから回復したが，被験者は CT スキャンによる追跡調査を受けておらず，本報告時点で無気肺の転帰については不明であったと報告した．

治験責任医師は，本事象発現のため治験薬に対する措置がなかったことを確認した．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は右肺底部の広範な無気肺であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：事象終了日を追加，事象の転帰を「未回復」から「回復」に更新，他の病因及び入院記録が提供された．

3) 肺炎，呼吸不全，刺激無反応

被験者は　Day 199* に OLP に移行し，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．事象の発現時点は SFP であった．

関連する併用薬は，カリウム，ミコフェノール酸（セルセプト），Deltasone（プレドニゾン），

*新薬承認情報提供時に置き換え

アセトアミノフェン，12%亜鉛華軟膏の皮膚保護クリーム，硫酸鉄，Senekot-S（センナ-ducosate），Ocean 鼻用スプレー剤（生理食塩水），フロマックス（タムスロシン），アセトアミノフェン，Zanaflex（チザニジン），バクロフェン，アスピリン（アセチルサリチル酸），エリキュース（アピキサバン），ビサコジル坐薬，Theragran（マルチビタミン），セチリジン，ビタミン D3（コレカルシフェロール），硫酸鉄，メトホルミン，プラバコール（プラバスタチン），Ultram（トラマドール），Ampyra（dalfampridine），Neurontin（ガバペンチン），Tegretol（カルバマゼピン），イプラトロピウム/アルブテロール，Mucinex（グアイフェネシン/プソイドエフェドリン塩酸塩），Miralax（ポリエチレングリコール），Proamatine（ミドドリン）及びアルプラゾラム（Xanax）であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 484，Inebilizumab の最終投与の 268 日後），被験者はグレード 3 の左右両肺下葉の肺炎を発症し，入院が必要となった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者はグレード 3 の高炭酸ガス血症が原因で無反応状態となり，入院期間が延長した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は 4 日間続く下痢を訴えて ED を受診した．IV 補液投与を受け，退院した．被験者は，帰宅途中に酸素供給がないために呼吸が苦しくなったことを報告した．翌朝（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）息切れ及び湿性咳嗽を訴えて再度 ED を受診した．ED において，酸素飽和度は 89%であり，華氏 99.3 度の軽度の発熱を認めた．胸部 X 線検査で両側肺底部に陰影を認めたため，両肺下葉肺炎の診断に至った．肺の陰影は右肺よりも左肺のほうが大きかった．心電図検査（ECG）を実施したところ，正常洞調律を示し，V4 誘導，V5 誘導に T 波逆転を認めた．入院時の身体的検査所見は，BP（血圧）が 174/96，脈拍 93，呼吸数 36，酸素飽和度 97%であった．低音性連続性ラ音が肺全体に聞こえ，呼吸音は浅く，努力呼吸は小さかった．それ以外の検査において重要な所見はなかった．アジスロマイシン，バンコマイシン，セフェピムの投与を開始した．培養検査の結果を考慮し，抗生物質治療をセフトリアキソン単剤に切り替えた．　　Day 484*　に入院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した尿検査及び血液検査の所見は，ヘモグロビン 10.6（基準範囲 11.4～15.0 g/dL），平均赤血球容積 73（基準範囲 74～96 fL），平均赤血球ヘモグロビン 23（基準範囲 26～33 pg），平均赤血球濃度 31（基準範囲 33～36 g/dL），好中球 89（基準範囲 37～80%），リンパ球 6（基準範囲 10～50%），ナトリウム 133（基準範囲 136～145 mmol/L），カリウム 3.2（基準範囲 3.5～5.1 mmol/L），クロール 95（基準範囲 99～108 mmol/L），クレアチニン 0.33（基準範囲 0.51～1.00 mg/dL），BNP 257（基準範囲 0～75 pg/mL）であった．尿培養検査は大腸菌が陽性であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は無反応状態であったが，脈拍及び血圧は適正であった．被験者に挿管して ICU に搬送し，詳細な評価（頭部 CT 検査含む）を行ったところ，無反応の原因として高炭酸ガス血症［OSA 及び/又は神経筋脱力が原因の急性高炭酸ガス血性呼吸不全．肺炎の可能性あり］が疑われた．症状は改善し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の午後に抜管した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の早朝，再度無反応状態となり，再挿管を行った．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に抜管し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に病棟に移った．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再度胸部 X 線検査を行ったところ無気肺を認めたが，在宅酸素吸入療法の対象者ではなく，施設への入所も拒否した．

Day 501*　に退院した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

両肺下葉肺炎の転帰は，　　Day 501*　に回復したと判断した．高炭酸ガス血症が原因の無反応の事象の転帰は，　　Day 485*　に回復したと判定した．

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったため，治験薬に対する措置は「非該当」とした．

治験責任医師は，両肺下葉肺炎及び高炭酸ガス血症が原因の無反応の事象に関する治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．両肺下葉肺炎の事象の他の病因は，「その他-被験者は最近 URI（上気道感染）を発症していた」と報告した．高炭酸ガス血症が原因の無反応の事象の他の病因は「その他-高炭酸ガス血症」とした．

4) 呼吸困難，発熱

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は頚部痛を訴えて ED を受診した．治療を受け，帰宅した．その時点で，上気道感染の症状も呈していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 511，Inebilizumab の最終投与の 295 日後），重症度グレード 3 の発熱及び呼吸困難を発現し，入院が必要となった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者の在宅看護師が頚部痛及び発熱の持続を観察した．被験者は同日，発熱（鼓膜体温華氏 103）及び重度の前頭部痛を訴えて ED を受診し，その間，頚部痛は消失していた．ED チームは呼吸にも問題があると考えた．息切れの詳細な評価を受けるために入院した．

入院時の呼吸器症状は「前回入院時と同等か，実際には軽度である」と記入されていた．動脈血液ガス分析の特記すべき所見は pO2 の低下のみであった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した胸部 X 線検査では，無気肺及び/又は肺炎などの気腔疾患を意味する可能性がある左肺底部の陰影像を引き続き認め，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から大きな変化を認めないと記録された．発熱は，恐らくは長引く肺炎が原因であったと考えられた．被験者は，ベースラインの呼吸状態に戻ったと述べた．同日，臨床検査を実施し，報告された結果はヘモグロビン 10.8（低値），ナトリウム 132（低値），カリウム 2.8（低値），クロール 89（低値），クレアチニン 0.33（低値）であった．

軽度の脱水に対し，IV 補液投与を行った．Duonebs（イプラトロピウム臭化物/アルブテロール），セフトリアキソン及びアジスロマイシンも投与した．ステロイド投与の必要性についても被験者を観察した．被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に症状が改善した状態（発熱なし）で退院し，緩和ケアチームと相談後，在宅でホスピス緩和ケアを受けることを選択した．

呼吸困難の事象の転帰は，　　Day 511*　に回復したと判断した．発熱の事象の転帰は，　　Day 512*　に回復したと判断した．

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったため，事象に応じた治験薬に対する措置は「非該当」と報告された．

治験責任医師は，発熱及び呼吸困難の事象の治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因の情報は提供しなかった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

5) 尿路感染，低ナトリウム血症

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 543，Inebilizumab の最終投与の 327 日後），被験者に重症度（それぞれ）グレード 2 の尿路感染及びグレード 3 の低ナトリウム血症（初回検査のナトリウム値 120 mmol/L）が発現し，入院が必要となった．同日，被験者は病院の緊急治療室（ER）を受診し，この時点でショック様の下肢痙縮及び恥骨上痛の悪化/増強が 2 日間発現していた．入院時バイタルサインは，血圧（BP）105/63，脈拍 80 bpm，体温華氏 100.8 度，呼吸数 16 brpm であった．身体検査に特記すべき所見はなかった．尿検査の結果は尿路感染の所見と一致した．低ナトリウム血症の病因として脱水及び血液量減少症が疑われた．ER では被験者に対し，低ナトリウム血症の治療としてセフトリアキソン 1 g を投与し，酸素供給を行い，生理食塩水 2 リットルを投与した．入院中，診断的検査によって尿路感染が明らかになり，被験者に抗生物質及び補液の IV 投与を行った．尿中電解質検体を提出したところ，低ナトリウム血症の原因として，血液量減少症に加えて塩類喪失に一致する所見を認めた．尿培養ではアミノグリコシドに感受性を示す基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生大腸菌が増殖した．退院前に被験者の治療薬をホスホマイシンに切り替えた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者のナトリウム値が 126 mmol/L まで改善し，退院して，在宅ホスピスケアを受けながらホスホマイシンに加えて通常の投薬を受けた．

入院時に実施した臨床検査所見は，ヘモグロビン 10.4 g/dL（基準範囲 11.4～15.0），ヘマトクリット 31%（基準範囲 31～42），平均赤血球容積 72 fL（基準範囲 74～96），平均赤血球ヘモグロビン 23 pg（基準範囲 26～33），赤血球分布幅（RDW）19.3%（基準範囲 12.3～17.0），平均血小板容積 8.8 fL（基準範囲 7.5～11.2），ナトリウム 120 mmol/L（基準範囲 136～145），カリウム 3.6 mmol/L（基準範囲 3.5～5.1），クロール 80 mmol/L（基準範囲 99～108），クレアチニン 0.37 mg/dL（基準範囲 0.51～1.00），総カルシウム 8.6 mg/dL（基準範囲 8.8～10.6），浸透圧 245 mOsm/kg（基準範囲 270～295），アニオンギャップ 10（基準範囲 3～11），アルブミン 3.5 g/dL（基準範囲 3.5～5.7），アルカリホスファターゼ 30 IU/L（基準範囲 34～104），総蛋白 5.8 g/dL（基準範囲 6.4～8.9），アルブミン・グロブリン比 1.7（基準範囲 1.2～2.3）であった．アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 11 U/L で正常範囲内，AST は 19 U/L（基準範囲 13～39）であった．尿検査の結果は，中等度の白血球エステラーゼ陽性，ケトン陰性，少量のヘモグロビン，亜硝酸塩陽性，細菌 3+，WBC 21～50/HPF 及び WBC 凝集 3+ であった．インフルエンザ A 及び B は陰性であった．

尿路感染及び低ナトリウム血症の事象は，　　Day 545*　に回復したと判定した．

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったため，事象に応じて治験薬に対する措置は「非該当」と報告した．

治験責任医師は，事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は「その他」-失禁；神経因性膀胱と報告した．

6) 敗血症

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 561，Inebilizumab の最終投与の 345 日後），被験者は重症度グレー

*新薬承認情報提供時に置き換え

ド 3 の褥瘡性潰瘍に続発する敗血症を発現し，入院が必要となった．同日，被験者は精神状態の変化，5 日間続く発熱，2 日間続く錯乱，過去 2 日間の痙動の増加を呈した状態で病院の緊急治療室（ER）を受診した．緊急治療室（ER）において，婚約者 は被験者が最近胸部 X 線検査を受けたこと，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からセフトリアキソン 1 g の筋肉内注射を 1 日 1 回受けていることを報告した．入院時のバイタルサインは，血圧（BP）111/60，脈拍 99，体温華氏 102.3 度，呼吸数 22 回/分であった．呼吸仕事量がいくらか増大し，意識鈍麻状態で，指示に従わなかったことを除き，身体的検査に特記すべき所見はなかった．ER では，経験に基づき被験者にバンコマイシン及びメロペネムを投与した．入院中，診断的検査によって，尾骨領域の褥瘡性潰瘍（ステージ 4，範囲は 9 cm で底部に骨が触れる状態）に関連する尿路感染，肺炎，敗血症の存在が明らかになった．血液培養で，検体 2 本中 1 本にグラム陽性桿菌が増殖したが，恐らく汚染物質の混入ではないかと考えられた．尿培養で 100,000 個超の基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生菌が増殖したが，尿中に白血球はみられなかった．入院中はミコフェノール酸モフェチルの投与を休薬していたが，退院後に再開した．ナトリウム検査値は入院時 121 であったが，退院時までに 126 に改善した．病因は，血液量減少症及び塩類喪失の可能性が高いと考えられた．抗生物質（メロペネム）及び補液の IV 投与による治療は入院中も継続し，　Day 563*　に被験者は退院し，在宅ホスピスケアにて通常の投薬に加えてホスホマイシン，Flonase，エリキュースの投与を受けた．

入院時に実施した臨床検査所見は，ヘモグロビン 9.8 g/dL（基準範囲 11.4～15.0），ヘマトクリット 30%（基準範囲 31～42%），平均赤血球容積 72 fL（基準範囲 74～96），mean cell 23 pg（基準範囲 26～33），赤血球分布幅（RDW）19.2%（基準範囲 12.3～17.0），平均血小板容積 7.1 fL（基準範囲 7.5～11.2），ナトリウム 121 mmol/L（基準範囲 136～145），カリウム 3.4 mmol/L（基準範囲 3.5～5.1），クロール 80 mmol/L（基準範囲 99～108），クレアチニン 0.42 mg/dL（基準範囲 0.51～1.00），総カルシウム 8.6 mg/dL（基準範囲 8.8～10.6），浸透圧 245 mOsm/kg（基準範囲 270～295），アニオンギャップ 12（基準範囲 3～11），アルブミン 3.1 g/dL（基準範囲 3.5～5.7），アルカリホスファターゼ 30 U/L（基準範囲 34～104），総蛋白 5.8 g/dL（基準範囲 6.4～8.9），アルブミン・グロブリン比 1.1（基準範囲 1.2～2.3）であった．アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 44 U/L で正常範囲内であったが，AST は 68 U/L と高値であった（基準範囲 13～39）．尿検査の結果は，アルブミン 2+，ケトン体微量，ヘモグロビン中等度，亜硝酸塩陽性，細菌及び出芽酵母 3+であった．同日，胸部 X 線検査を実施したところ，肺容量の低下を示し，左肺底部の無気肺も持続していた．前回検査時からの急激な変化はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，退院時に実施した臨床検査の結果は，ヘモグロビン 9.3 g/dL（基準範囲 11.4～15.0），ナトリウム 126 mmol/L（基準範囲 136～145），クロール 91 mmol/L（基準範囲 99～108），クレアチニン 0.53 mg/dL（基準範囲 0.51～1.00）であった．

褥瘡性潰瘍に続発した敗血症の事象の転帰は，　Day 563*　に回復したと判定した．

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったため，本事象に応じて治験薬に対する措置は「非該当」と報告した．

治験責任医師は，褥瘡性潰瘍に続発した敗血症事象と治験薬との因果関係を「関連なし」

*新薬承認情報提供時に置き換え

と報告した．他の病因は「他の病態-褥瘡性潰瘍」と報告した．

(5) 被験者 [redacted]

1) 胃食道逆流性疾患

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 6[redacted] 歳の女性である．プラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，　Day 198*　に OLP に移行し，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

20[redacted] 年に脊髄炎の単発発作後に視神経脊髄炎（NMO）と診断され，コルチコステロイドの IV 投与によって治療していたが，20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までは維持療法としてプレドニゾンの経口投与を受けていた．

関連する病歴（継続中）は，高脂血症，高血圧，肥満，頚管狭窄，ビタミン D 欠乏，間欠性浮腫，間欠性息切れ，便秘，切迫性尿失禁，過活動性膀胱，不眠症，疲労，再発性尿路感染，腰椎及び仙腸関節の変性変化，肝嚢胞，裂孔ヘルニア，季節性アレルギー，NMO 関連症状があった．関連する既往歴は，急性胃腸炎，嘔吐及び胆嚢切除（20[redacted] 年）；白血球増加症及び貧血（20[redacted] 年～20[redacted] 年）；ステロイド誘発性低血糖（20[redacted] 年）；整形外科手術/手技（20[redacted] 年～20[redacted] 年）；乳房縮小術（19[redacted] 年）；子宮摘出術（19[redacted] 年）があった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，バクロフェン，Pericolace（ドクサート及びセンナ），ノルバスク（アムロジピン），Advil PM（イブプロフェン及びジフェンヒドラミンクエン酸塩），アルブテロール，クラリチン-D（ロラタジン及びプソイドエフェドリン），ビタミン B-12，リリカ（プレガバリン），ロサルタン，ビタミン D，サインバルタ（デュロキセチン），MiraLax（ポリエチレングリコール），Celexa（シタロプラム），Myrbetriq（ミラベグロン）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 534，Inebilizumab の最終投与の 148 日後），被験者は重症度グレード 2 の胸痛を発現した．　Day 535*　に胸痛を訴えて救急診療部を受診し，評価のために 1 晩入院した．両側下肢静脈の超音波検査において，深部静脈血栓症は陰性であった．肺血栓塞栓症（PTE）を確認するため実施した胸部 CT 血管造影（CTA）では，PTE 及びその他の重大な異常のエビデンスが存在しないことが明らかになった．胸部 X 線検査では，胸部急性病変のエビデンスは認められなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した心電図検査（ECG）は洞調律を示し，前胸部誘導に左脚前枝ブロックの可能性を示す所見と QRS 波の低電圧差を認めた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に追加実施した 2 回の ECG では第 V 誘導に R 波増高不良を認めたため異常と判定され，2 回の検査間に大きな変化を認めなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した経胸壁心エコー検査の所見は，左室機能正常，弁機能正常，左房サイズ正常であり，心嚢液貯留のエビデンスはなかった．被験者は GERD と診断された．制酸薬の服用によって胸痛は消失し，被験者は Pepcid 及び Protonix を処方されて退院した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した臨床検査所見は，赤血球（RBC）数 4.16 x 10^6/uL（基準範囲 4.50～5.50）；ヘモグロビン（HBG）11.8 g/dL（基準範囲 12.0～16.0）;ヘマトクリット（HCT）35.6%（基準範囲 37.0～47.0），D ダイマーアッセイ 2.04 ug/mL（基準範囲 0.00～ 0.42）であ

*新薬承認情報提供時に置き換え

った．トロポニン検査を 3 回実施したが陰性であった．

本事象の転帰は　Day 535*　に回復したと判定され，被験者は　Day 536*　に退院した．

本事象の発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は「GERD」と報告した．

(6) 被験者 [redacted]

1) 視神経脊髄炎関連疾患（報告された用語：入院-NMO に続発した疼痛）

被験者 [redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 2[redacted] 歳の男性である．被験者への Inebilizumab の初回投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，継続中），頚部リンパ節症（20[redacted] 年），ざ瘡（20[redacted] 年，継続中），慢性頭痛（20[redacted] 年，継続中），背部痛（20[redacted] 年，継続中），両側下肢痛（20[redacted] 年，継続中），両側下肢痙縮（20[redacted] 年，継続中），両側下肢のしびれ感（20[redacted] 年，継続中），便秘（20[redacted] 年，継続中），尿閉（20[redacted] 年），両側下肢脱力（20[redacted] 年，継続中），Ambien（ゾルピデム酒石酸塩）不耐性（20[redacted] 年，継続中），不眠症（20[redacted] 年，継続中），尿路感染（UTI）（20[redacted] 年），腎盂腎炎（20[redacted] 年），尿道結石（20[redacted] 年），水腎症（20[redacted] 年），尿失禁（20[redacted] 年，継続中），頻尿（20[redacted] 年，継続中），勃起不全（20[redacted] 年，継続中），不安（20[redacted] 年，継続中）があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，イブプロフェン，バクロフェン，エスシタロプラムシュウ酸塩，オキシコドン，アセトアミノフェン，マルチビタミン，タダラフィル，プレガバリン，メロキシカム，アルプラゾラム，ジフェンヒドラミン，オキシモルホンがあった．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は 3 日間続く両側下肢のしびれ感，錯感覚，疼痛を訴えて救急診療部（ED）を受診した．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 133，Inebilizumab の最終投与の 14 日後），被験者は重症度グレード 3 の NMO に続発した疼痛（報告された用語：入院-NMO に続発した疼痛；基本語：視神経脊髄炎関連疾患）のために入院した．神経系検査では脱力は認めなかったが，びまん性の反射亢進が陽性となり，触診において第一腰椎（L1）から足指までの範囲に異痛症/異常感覚を認め，被験者はこの症状は初めて経験すると報告した．

両眼の瞳孔の反応は弱かったが，求心性瞳孔反射異常（APD）は認めなかった．脳脊髄領域の磁気共鳴画像（MRI）スキャンで，ガドリニウム増強（Gd+）病変は陰性であった．頚髄，胸髄，又は腰髄に増強病変は認めなかった．頭蓋内に重大な脱髄性疾患はなかった．全血球計算（CBC），基本的な代謝関連検査項目（BMP），尿検査，胸部 X 線検査（CXR），頭部 CT スキャン，C 反応性蛋白（CRP），血沈（SED）速度検査を実施したが，結果に特記すべき所見はなかった．薬物スクリーニング検査で大麻，オピオイド，ベンゾジアゼピンの陽性反応を認め，被験者は不正薬物による疼痛治療を受けていたことを認めた．アミトリプチ

*新薬承認情報提供時に置き換え

リン，フェンタニル，リドカイン，ロラゼパム，チザニジンによる疼痛治療を開始した．

入院期間中，メチルプレドニゾロン 1 g の IV 投与を 3 回行った（IVMP，日付の記載なし）．疼痛の管理及び心理状態のカウンセリングを行った．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，疼痛治療のためにケトロラックを投与した．

Day 135*　　，NMO に続発した疼痛は回復し，プレドニゾンを漸減しながら経口投与を継続することにして退院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，疼痛はやはり存在していたが改善しつつあった．

本事象のために治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，最近経験した自動車事故（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，非重篤有害事象として記録），被験者自身が 1 週間でリリカ（プレガバリン）の投与量を 150 mg 1 日 3 回（TID）から 1 日 150 mg に急激に用量を減らしたこと，又は疼痛症候群の原因となった可能性のある長期のオピオイド使用歴などが根本原因の可能性があったと記載していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：事象の転帰に関する情報を「未回復」から「回復したが後遺症が残った」に更新した．治験薬に対する措置及び事象終了日の情報が提供された．退院の詳細及び可能性のある根本原因の情報が提供された．

2)　四肢痛

Day 327*　　，被験者は両側下肢痛を発現し，入院が必要となった．両側下肢痛を訴えて救急診療部を受診し，NMO 発作の可能性を除外し，疼痛を管理する目的で入院した．被験者の疼痛の治療としてガバペンチン，ヒドロモルフォン，プレガバリン，ケトロラックを投与し，両側下肢痙縮の治療としてバクロフェンを投与した．

入院期間中（日付の情報なし），診断的検査として行った CBC（全血球計算），CMP（総合的代謝関連検査項目）の結果，並びにバイタルサインに特記すべき所見はなかった（情報提供なし）．ステロイド投与又は PLEX は実施しなかった．

Day 328*　　，脳，頚部，及び胸部 MRI（磁気共鳴画像検査）を実施したが，新たな T2 病変及び増強病変はなかった．被験者の不安の治療としてジフェンヒドラミン及びヒドロキシジンを投与し，疼痛の治療としてオクスカルバゼピンを投与し，両側下肢痙縮の治療としてチザニジンを投与した．同日，入院が必要となった両側下肢痛の事象は回復した．

被験者には 20[redacted] 年[redacted] 月まで治験薬を投与する予定はなかったため，治験薬に対する措置は「非該当」と記録された．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，本事象の他の病因を慢性疼痛及び薬物依存と記録した．

(7)　被験者[redacted]

1)　注入に伴う反応

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 5[redacted] 歳の女性である．被験者への Inebilizumab の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．SAE 発現前の Inebilizumab の最終

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

病歴には，左足下垂，左上肢錯感覚，膣出血，閉経後，間欠性尿失禁，指蜂巣炎，頚部痛，僧帽弁及び三尖弁逆流，尿路感染があった．合併症には，橋本病，視神経脊髄炎（NMO），片頭痛，間欠性尿失禁，そう痒症，湿疹性皮膚炎，心室性期外収縮，非持続性上室性頻脈，疼痛，頚部痛，転倒，痙直，left upper back paranesthesia，下肢錯感覚，シャルコー・マリー・トゥース病，頚部痛，頸管狭窄，頚髄症，不安，シェーグレン症候群，甲状腺炎，脱毛症，右半身錯感覚があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，トピラマート，ロラゼパム，ブプロピオン，プレガバリン，バクロフェン，スマトリプタン，オンダンセトロン，ビタミン D3（コレカルシフェロール），ビタミン B12（シアノコバラミン），葉酸，ビオチン，オキシコドン，アシドフィルス菌（ラクトバチルス アシドフィルス），リドカイン，ビタミン A（レチノール），ナイアシン，ミノキシジル，イブプロフェン，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，メトプロロール，マグネシウム，クロベタゾールプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン，オキシブチニンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 568，Inebilizumab の最終投与の 0 日後），Inebilizumab の投与を受けた．同日，注入中に片頭痛が発現した．治療として塩化ナトリウム（NaCl）200 ml をボーラス静注投与され，自宅で服用するためにスマトリプタンを処方された．頭痛は左眼の疼痛を含む前頭部痛，後頭部痛，及び頚部痛であったと報告された．被験者は，自身の普段の頭痛症状と一致する羞明，音恐怖症，悪心を報告した．片頭痛は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで持続した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，注入に伴う反応と判定された片頭痛が原因の疼痛の管理のために入院した．本事象の重症度はグレード 2 であった．入院時の身体的検査及び神経学的検査の結果は正常であった．この被験者の治療としては，メチルプレドニゾロン（MP）の IV 投与（500 mg），Depakote（ジバルプレックスナトリウム）の IV 投与，マグネシウムの IV 投与，Toradol（ケトロラック）の IV 投与，ジフェンヒドラミン及び Panadol（アセトアミノフェン）の IV 投与があった．被験者は，頭痛用カクテル療法（Benadryl，Mg（マグネシウム），Toradol 及び Phenergan（プロメタジン HCl）/Compazine（プロクロルペラジン）/ゾフラン（オンダンセトロン），Depakote に徐々に反応を示した．その他の治療薬にはメトクロプラミド，ナドロール，ヘパリンがあった．スマトリプタン及びソル・メドロールによって更に大きな反応が観察された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した総合的代謝関連検査項目と Mg^{2+}の組み合わせ，全血球計算の結果は正常範囲であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した頭部 CT 及び尿検査の結果は陰性であった．

Day 571*　，被験者は安定した状態で退院し，頭痛クリニックにおいて追跡調査を行うこととなった．同日，事象は回復したと判定された．

本事象のために治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連あり」と評価した．他の病因は頻発片頭痛の病歴と報告された．

*新薬承認情報提供時に置き換え

(8) 被験者[redacted]

1) 肺炎

被験者[redacted]は，本剤群に無作為に割付けられた4[redacted]歳の女性である．被験者へのInebilizumabの初回投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，SAE発現前のInebilizumabの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．

関連する病歴には，子宮摘出，急性膀胱炎，抑うつ気分，筋痙直，メチルプレドニゾロン及びクロロピラミンに対するアレルギー反応があった．合併症には，帯状疱疹及び寛解期の多発性硬化症（MS）があった．SAEが発現する30日以内に投与された関連する併用薬には，アシクロビル（経口），アシクロビル（外用），Milgamma Nカプセル（ベンフォチアミン/ ピリドキシン塩酸塩/シアノコバラミン/ビタミンB群/ B-複合体），アミトリプチリン，Silymarin（オオアザミエキス），chlornitromycin及びチザニジンがあった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 665，Inebilizumabの最終投与の94日後），重症度グレード3の肺炎が発現し，入院が必要となった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は気分が悪くなり，嘔吐，倦怠感，疲労，食欲不振，悪心，喀出を伴う咳嗽（数回）の症状を呈し，体温は38.2℃であった（腋窩で測定）．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者はこれらの症状を担当医に報告し，病院の肺疾患病棟に入院した．胸部の身体的検査においては左右の両肺は等しく呼吸に寄与しており，打診音は正常で，底部に弱い肺胞呼吸を認め，左底部に小さな湿性ラ音が聞こえた．胸部X線検査を含む臨床検査を実施し，最終診断は左肺の肺炎であった．再度胸部X線検査を行ったところ，左肺肺炎の改善を示した．血液検査を行ったが結果は正常であった．呼吸機能検査で，努力肺活量（FVC）は1.49，努力呼気量FEV1は1.34，「Tiffeneau（テフィノー）指数」は89.99であった．心電図は正常であった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に超音波検査を実施したが，所見は正常で，胸水のエビデンスはなかった．

治療には，セファゾリンIV投与，Levoxa（レボフロキサシン），Medoclav（アモキシシリン/クラブラン酸），Fromilid（クラリスロマイシン），Degan（メトクロプラミド），Xyzal（レボセチリジン二塩酸塩），メチルプレドニゾロン，Lactoflor（probiotic），ビタミンC，Analgin（メタミゾールナトリウム），血清，Amoxyclav（アモキシシリン/クラブラン酸）があった．

Day 677*　に熱が下がり症状が改善した状態で被験者は退院し，事象は回復したと判定された．

SAE発現前の治験薬の最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日と報告されたことから，本事象のために治験薬に対する措置は「非該当」とした．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．

2) 肺炎

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 665，Inebilizumabの最終投与の94日後），被験者から治験責任医師に連絡があり，2週間にわたり，4日ごとに断続的に発熱を発現し，腋窩体温（T）が37.5℃であることが報告された．被験者は軽度の咳嗽，恒常性の疲労，発汗を含む発熱様症状，意図しない体重減少も発現した．CT スキャンで持続性の形態変化を認めたため，肺疾患ユニットに紹介され，診断の確定と治療を行うために入院した．被験者は，4 月以降持続する最

*新薬承認情報提供時に置き換え

高 37.6 度（C）の発熱と，軽度の喀出を伴う咳嗽を報告した．入院時の身体的検査は呼気延長を伴う弱い肺胞呼吸パターンを示し，ラ音はなく，酸素飽和度（SPO2）は 96%であった．臨床検査, 心電図検査（ECG）, CT, 肺機能検査を実施した. 肺機能検査所見は, 肺活量（VC）: 3.22 L（108%）; 努力呼気量（FEV1）: 2.52 L（99% ; FEV1/努力肺活量（FVC）: 78%であった．肺の X 線検査は心臓の右周囲に縞状陰影を示し，肺内の高密度パターンは感染が吸収の初期段階にあったことを示唆していた．肺実質に巣状変化を認めなかった．両側性肺炎の治療として Medocef（セフォペラゾン）IV 投与，Tavipec（spicae aetheroleum）経口投与，発熱に対してパラセタモールの投与を開始した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，肺癌，細胞診，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対し，洗浄を伴う気管支鏡検査を施行した. 鏡検からは気管支に変化はなく, 左右とも所見は陰性であった．最終診断は重症度グレード 3 の両側性肺炎であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，症状が改善した状態で肺疾患病棟から退院した．退院時，担当の呼吸器科医は，（AZAX）アジスロマイシン（経口），Multilac を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの量で処方した．被験者の症状が安定するまで，次回の Inebilizumab 投与のための来院を延期する判断を下した.

Day 774*　，両側性肺炎は回復した．被験者の家庭医（GP）が被験者を診察し，肺炎の徴候を認めなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降，発熱又は咳嗽の症状が出ていないことを報告した.

本事象のために治験薬に対する措置は,「その他：Week 78 の Inebilizumab 製剤の注入を延期した」と報告した.

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は報告されなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：SAE の用語を発熱状態（発熱）及び疲労から両側性肺炎に更新した. 治験薬に対する措置及び事象の経過に関する更新情報が提供された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：翻訳後の退院時サマリーが提供された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：SAE 回復日及び事象の経過に関する更新情報が提供された．転帰を更新した.

3)　発熱，呼吸不全

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 940，Inebilizumab の最終投与の 158 日後），被験者は重症度グレード 2 の発熱状態を発現した.　Day 948*　，重症度グレード 4 の呼吸不全を発現し，入院が必要となった．被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に呼吸困難，咳嗽，疲労，浮動性めまい，歩行時不安定，意図しない体重減少，発熱状態を発現したと報告した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，症状が悪化したため，緊急治療室（ER）を受診したのち，診断及び治療を行うために集中治療室（ICU）に入室した．同日施行した心臓及び肺の X 線検査は，肺気腫症，肺門部及び傍心臓領域内の気管支周囲変化，胸部左底部の胸膜癒着を示した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喀痰培養検査で肺炎球菌陽性となり，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の喀痰培養検査

*新薬承認情報提供時に置き換え

ではインフルエンザ菌及びカンジダ・アルビカンスが陽性となった．JC ウイルス抗体の血液検査の結果が陽性となった（指標値 2.41）．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の視覚誘発電位検査では，右眼への刺激負荷時に視覚求心路の障害を認めた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の頭頚部 MRI スキャンは，左テント上領域，側頭領域，脳室周囲領域及び右脳梁前部の白質に，信号強度の変化した境界不明瞭な不規則な形の領域を示した．これらの病変は T2/FLAIR 画像において高信号領域として描出され，T1 強調像では低信号領域として描出された．脊髄の横断寸法は増加し，病理学的な構造の変化も認めた．中心管は拡張していた．信号強度が変化した不規則な形状の境界不明瞭な領域は，軸椎歯状突起から C6 の上端までの脊髄に認めた．MRI の結果は脳脊髄脱髄疾患と関連性がある可能性があった．身体症状に関する報告書は，被験者の全身状態は当初不良であったが，良好な状態まで変化したことを示していた．低血圧：90/50～110/70，頻脈：入院初日の 100 bpm から 80 bpm に変化，乾性喘鳴及びラ音とは分離された鋭い肺胞音，急性呼吸困難：呼吸数 17～20 回/分があった．肺活量測定の結果は FE01（sic）/FVC 87.6%，FE01 87% 2.20 L，FVC 85% 2.51 L であった．神経系の状態は，錐体路症候群，四肢すべての深部腱反射亢進，反射帯拡大，上，中，下腹部の 3 つのすべての腹壁反射の消失，孤立性の企図振戦，両側指鼻試験，両側性変換運動障害，右半身の異常感覚，尿閉を示した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，リンパ球の百分率は 8.8%（基準範囲 20～40）であった．投与した治療薬は，スルペラゾン IV 投与，フルコナゾール IV 投与，アモキシシリン/クラブラン酸 IV 投与，メトクロプラミド塩酸塩 IV 投与，オメプラゾール IV 投与，ピラセタム IV 投与，プロバイオティクス栄養補助食品，パラセタモール，IV 補液，octagam flac，Fungolon（フルコナゾール経口投与），スルファメトキサゾール/トリメトプリム，アシクロビル，bloody geranium 栄養補助食品，biseptol，gerisan 及びメトクロプラミド塩酸塩経口投与であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に発熱はなく呼吸症状も改善したため，主要な疾患/病態の評価を行うため被験者を神経科病棟に移した．検査後，新たな神経症状を認めないと判定された．被験者は症状が改善した状態（発熱なし）で　　Day 968*　に退院した．全身の疲労，咳嗽，関節痛，胃不快感の症状は持続していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した血液学的検査及び生化学検査の結果は，ヘモグロビン（HGB）111；赤血球（RBC）4.0；ヘマトクリット（HCT）0.34；白血球（WBC）7.5；血小板（PLT）303；国際標準比（INR）1.1；フィブリノゲン 4.0；クレアチニン 46；グルコース 6.5；アルブミン 43；カリウム（K）4.36；ナトリウム（Na）143；インスリン耐性試験（ITT）12；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）12；アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）7；C-反応性蛋白（CRP）6.6；クレアチンキナーゼ（CK）211；クレアチンキナーゼ-筋型/脳型（CK-MB）21；pH 7.47；PaO2 10.30；PaCO2 4.27；SB 24.80；BE 0.50；SatO2 99%；TCO2 21.0 であったが，基準範囲及び単位は提供されなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した臨床検査の結果は，pH 7.46；PaO2 10.90；PaCO2 4.69；SB 25.70；BE 1.50；SatO2 98%；TCO2 22.50 であった．基準範囲及び単位は提供されなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した臨床検査の結果は HGB 112；WBC 8.0；RBC 4.0；HCT 0.35；PLT 289;グルコース 5.2；クレアチニン 5［判読不能］；尿素 2.4；K 4.17；Na 141，pH 7.35；pCO2 4.99；pO2 9.13;SB 20.90；BE -4.20；

*新薬承認情報提供時に置き換え

SatO2 95%；tCO2 18.10 であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，呼吸不全の事象の追跡調査と免疫状態の評価を行うため，入院した．喀痰培養は，上気道の細菌叢が正常であることを示した．胸部 X 線検査所見は「両肺ともに放射線透過性良好. 肺底に強い肺紋理を認める. 肺実質に巣状又は浸潤性の変化を認めない. 肋骨横隔洞: 所見なし．横隔膜ドームの位置と輪郭は正常．心陰影: 正常な形状」であった．免疫機能に関する臨床検査で，IgG，IgA，IgM，C3，C4 レベルは正常であった．CD3 陽性 T リンパ球の総数は 493（基準範囲 1,050～1,980; 単位の記載なし）であった．CD19 陽性 B 細胞は 0（基準範囲 110～350，単位の記載なし）であった．複数の専門家が被験者の評価を実施した．

専門家（詳細不明）は，「二次性免疫不全のエビデンスを認める．従来の抗菌療法/抗真菌療法に反応しない場合は，ヒト免疫グロブリンの投与が適切である（特異的抗体の合成によって新たな/既存の抗原刺激に反応する B リンパ球が存在しない）．血球数の測定に基づく鑑別診断では，全身性自己免疫疾患の可能性を除外できない」と結論付けていた．

呼吸器科医は，「呼吸器科でのコンサルテーションの結果，神経学的治療の継続が禁忌となる症状はなかった．治療方針:当面，治療は行わない．Biseptol の予防投与を行う．推奨事項: 腹部臓器の超音波検査．白血球の監視．追跡調査の実施」と結論付けていた．腹部臓器の超音波検査を実施し，被験者の年齢に対して正常であった．

後天性免疫不全の専門家は，「この被験者には，臨床検査で B リンパ球及び T リンパ球の免疫抑制の明らかなエビデンスを認めている．被験者が参加したパイロット試験において，特異的モノクローナル抗体の投与を受け，この治療に関連して前述の合併症が認められた．持続する細菌感染，ウイルス感染，真菌感染は日和見感染であり，免疫機能が回復されるまでは，それらの病因に基づく治療が著しい臨床的効果をもたらすことはない．臨床免疫学者及び血液学者に症例のコンサルテーションを依頼することを勧める」と結論付けていた．

臨床免疫学者は，「免疫学的検査は，主に B リンパ球が減少するリンパ球絶対数減少症を示しており，T リンパ球にも著しい作用を認める．末梢血中の免疫グロブリンの存在は，末梢血流外に記憶 B 細胞及び形質細胞が貯蔵されていることを反映している．私の手元には，そのほかの血液検査手順に関する情報はない– この症例は一般的な白血球減少症（血球減少症）なのだろうか?私の手元には，この症例の治療に使用された製剤に関する情報はない．この段階における選択肢は: 1. Antibiogram に基づく抗生物質療法；Biseptol の予防投与．2. 免疫グロブリンの IV 投与. 3. 骨髄機能を刺激するための Gerisan 150 mg カプセル 2 個の投与. この分野の追加療法(コロニー刺激因子)に関して血液学者のコンサルテーションを受ける. 4. T 細胞機能の評価を行った後, 細胞性免疫刺激物質を使用するである」と結論付けていた．

臨床血液学者は，「恐らく実施した治療が不全状態の原因となったと思われる．免疫グロブリンの IV 投与は，感染をコントロールするには適切な治療となる．しかし，この治療は不全状態の継続的な改善をもたらすものではない」と結論付けていた．

追加の結論として，「実施した検査及びコンサルテーションの結果に基づき，我々は肺の問題又は呼吸不全のエビデンスはないと考える．被験者はモノクローナル抗体治療後に免疫抑

制状態となり，このことが全身状態の不良，発熱，体重減少，腐生細菌叢感染の病歴の説明となる．被験者は抗真菌薬，抗ウイルス薬，抗生物質による予防的治療を受けていたが，この治療は免疫抑制状態が克服されるまで継続する予定である．ヒト免疫グロブリン 15 g の IV 投与を行ったが，免疫学者の推奨に従い，免疫状態の確認の際，1 ヶ月に 1 回この治療を行う予定である．クリニックにおいて継続的に被験者の状態を観察しなければならない」も含んでいた．

被験者は，10%グルコース液 IV 投与，Ringer 液，Octagam 15 g IV 投与，Biseptol，Fungolon，アシクロビル，Gerisan による治療を受けた．転帰は改善し発熱もなかったが，全身の疲労，咳嗽，関節痛，胃不快感の症状は持続していた．

Day 1012*　，呼吸不全の事象は回復し，　Day 958*　，発熱状態の事象は回復した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に OLP からの離脱を被験者が選択し，今後 Inebilizumab が投与されることはないため，この SAE 発現による治験薬に対する措置は「非該当」とした．

治験責任医師は，発熱状態及び呼吸不全の事象に関して，治験薬及び治験手順との因果関係を「関連なし」と報告した．両事象に関して提供された他の病因は「他の病態-気道の細菌感染及び真菌感染」であった．

治験依頼者は，本事象と治験薬との関連性を「可能性あり」と判定した．

(9)　被験者[redacted]

1)　肝機能異常

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．被験者への初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は同じ日であった．

病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，NMO 発作を認め継続中，脊髄炎 20[redacted] 年 ; NMO 発作，視神経炎 20[redacted] 年 ; NMO 発作，脊髄炎，脳/脳幹 20[redacted] 年 ; NMO 発作，脊髄炎 20[redacted] 年），裂孔ヘルニア及び外科的修復後の状態（20[redacted] 年），episodic high blood pressure，多発性硬化症（MS）があった．SAE が発現する 30 日以内に投与した関連する併用薬には，ビタミン B 複合体，カルバマゼピン，バクロフェン，Carsil（シリマリン），Hepa Merz（L-オルニチン，L-アスパラギン酸），Medrol（メチルプレドニゾロン），パントプラゾール，チザニジン，Neurobex［葉酸，ラクトバチルス アシドフィルス，ビタミン B1，ビタミン B12，ビタミン B2，ビタミン B5（パントテン酸カルシウム），ビタミン B6，ビタミン C］があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者にグレード 2 の肝機能異常が発現した．日付は不明だが，既知の持続性の肝機能異常があったために，胃腸科専門医を紹介受診した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，肝機能異常により治験薬の投与を中断した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 223，Inebilizumab の最終投与の 20 日後），持続する肝機能異常のため，被験者は消化器病棟に入院した．身体的検査によって，多くは左腹部の触診時に現れる軽度のびまん性疼痛が明らかになった．肝臓及び脾臓の腫大は認められなかった．臨床検査

*新薬承認情報提供時に置き換え

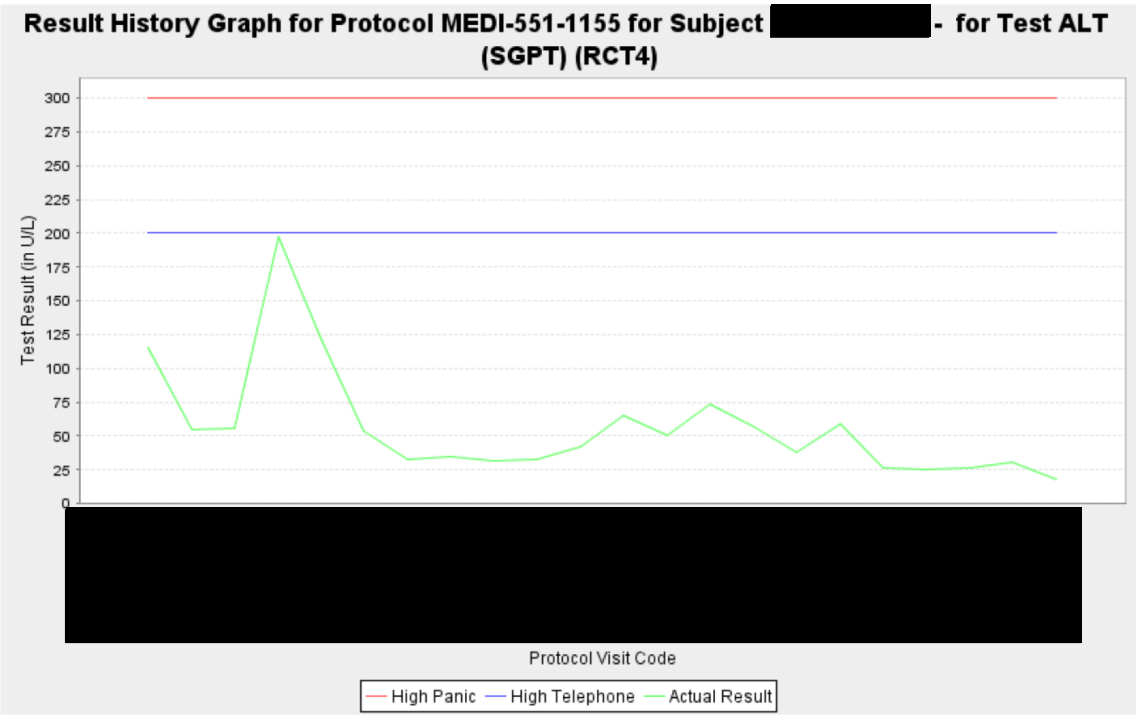
の結果は，ヘモグロビン（HGB）117.0 g/L，赤血球（RBC）4.09，ヘマトクリット（HCT）35.7，血小板（PLT）232.0，プロトロンビン時間（秒）10.6，プロトロンビン時間（%）123.1，国際標準比（INR） 0.83，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）26.9，血清クレアチニン 65，総ビリルビン 2.4，直接ビリルビン 0.7，血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）48，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）55，血清 γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）330，アルカリホスファターゼ 128.0，リパーゼ 41.6，α アミラーゼ 83，鉄（Fe）7.8，IBC 63.6，カリウム 4.57，塩化ナトリウム 138.9（単位及び基準範囲の情報なし）であった．尿検査は白血球が陽性であった．腹部超音波検査所見は，肝臓実質に不均一な高エコー領域を認めた，巣状病変なし；肝臓，膵臓，脾臓，腎臓の腫大なし;内腔に胆泥を認める萎縮した胆嚢であった．

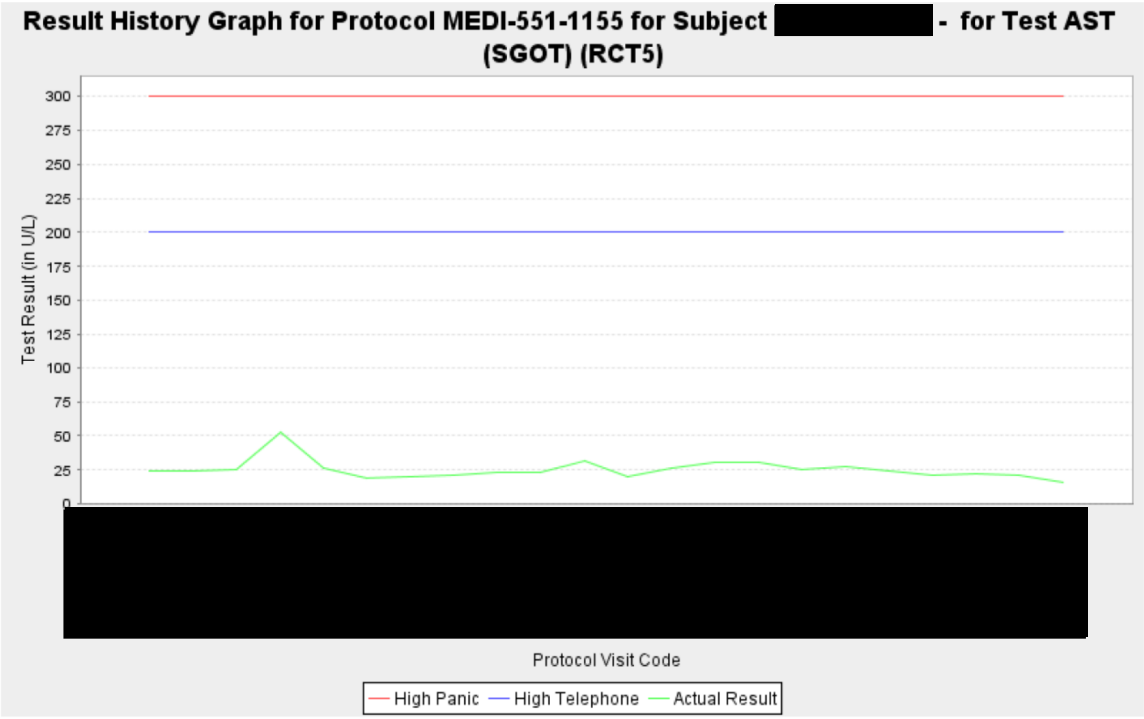
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した臨床検査はB型肝炎，総B型肝炎コア抗体，C型肝炎（抗HCV），B 型肝炎表面抗原（HBsAg）の検査であった．結果は陰性であり，ウイルスが病因である可能性は除外された．

Day 226*　，臨床検査の結果は AST 53，ALT 29，GGT 292 であった．胃内視鏡検査は，遠位 3 分の 1 の領域の充血性粘膜，裂孔ヘルニアを示し，食道遠位部に変化はなく，胃の脱出部分に少数の平坦なびらんを認めた：充血性及び浮腫性の粗造な粘膜レリーフ及び緩やかな翻転，胃体部の粘膜は大彎に沿って粗造な構造を示し，胃前庭部に斑状に充血を認めた．幽門部は正常であった．十二指腸：空腸を通して自由に通過可能な、充血性の粗造な粘膜レリーフを認めた．ヘリコバクター・ピロリの確認のため，胃前庭部生検を実施した．胃内視鏡検査の最終診断：裂孔ヘルニア，紅斑を伴う滲出性及びびらん性慢性胃炎．胃腸科専門医の見解は，肥満，脂質異常症，高血圧，カルバマゼピンの服用のすべてが，脂肪性肝炎の症状に寄与していた可能性があるとのことだった. Carsil Max（Silymarin silybummirianum），Hepa Merz（オルニチンアスパラギン酸）を治療のために投与するとともに，リスク因子の是正を勧めた．治療の結果，肝酵素のわずかな低下が認められた．同日，被験者は退院し，自宅で Carsil Max 及び Panrazol（パントプラゾール）を投与された．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，LFT は ALT 74 U/L（6～34），GGT 401（4～49）U/L を示した．治験期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値を下記のグラフに提示する．被験者の無作為化前のベースライン ALT は 55～115 U/L（正常値 6～34）であった．ALT の最高値は Day 8 の 197 U/L であった．

*新薬承認情報提供時に置き換え





本報告時点で，事象の転帰は「継続中」と報告された．

本事象の結果として治験薬の投与を中断した．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．事象と治験実施計画書が定めた手順との関係性の情報は提供されなかった．治験責任医師は，併用薬のカルバマゼ

ピン，バクロフェン，プレガバリンが事象の他の原因であったと評価した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報には，退院時サマリーが含まれていた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報には，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査の結果が含まれていた．

2)　末梢神経麻痺

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 343，Inebilizumab の前回投与の 105 日後），被験者にグレード 2 の左顔面神経の末梢神経麻痺が発現し，入院が必要となった．被験者は，起床時，顔の左側を動かしづらい状態だったと報告した．また，左眉毛を持ち上げる，笑う，顔の左側を使って息を吐き出すなどの動作が難しく，唾液の産生が少なかったことも報告した．更に，歯茎周囲の発赤及び疼痛も報告し，この情報により歯垢及び歯石の蓄積による歯肉炎の診断に至った．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は治験実施医療機関に自身の症状を通知した．

Day 345*　　，治験実施医療機関を訪れ，同日，左顔面神経の末梢神経麻痺のため神経科病棟に入院した．この被験者の身体症状は全身状態良好と記録されていた．本事象の治療としてマンニトール，メチルプレドニゾロン，Almiral（ジクロフェナク ナトリウム），ラニチジンの投与を開始した．

神経学的検査（実施日詳細不明）は，左第 7 脳神経の末梢病変；両側残存性弱視；右核間性麻痺を示した．右腕の能動運動は制限されており，遠位側で制限が顕著であった．筋力検査はごく軽度の潜在性不全対麻痺を示し，左に比べて右で顕著であった．筋緊張検査は，腰椎領域の両側傍脊椎の固縮，右下肢の軽度の痙直を示した．Mingazzini-Strumpel 徴候テストでは両下肢が弛緩したが，右側により急激な弛緩を認め，右腕が屈曲した（デッドアーム症候群）.腱反射は中等度亢進し,上肢の反射不同はなかった;下肢の方が反射は亢進しており，右よりも左の方が亢進していた．左右いずれにも腹壁反射は認めなかった．病理学的には被験者は左右どちらもバビンスキー徴候陽性であった．感覚能力検査は頚部痛，胸痛，腰痛症の存在を示した；表在感覚：四肢すべてに発作性錯感覚及び疼痛を認め，胸部はセグメントと関連があった，疼痛及び温度への感受性が亢進した両腕の触覚過敏，深部感覚：上肢の遠位部関節及び筋肉の感覚のわずかな低下，左よりも右で顕著であった；下肢の遠位部関節及び筋肉の感覚のわずかな低下;上肢近位側及び遠位側の振動感覚の低下，左よりも右で顕著であった；下肢の振動感覚の低下～消失，右よりも左で顕著であった．指鼻試験（finger-to-nose test）及び踵脛検査（heel-to-shin test）は，運動に起因する感覚障害による協調運動障害を示した．Romberg（ロンベルク）試験では，閉眼歩行した場合に被験者はよろめき歩行を示した．歩行は失調性かつ不全対麻痺性であった（深部感覚の障害に起因する運動失調）．膀胱及び腸管調節検査は各種の機能障害を示した．高次脳機能は障害されていなかった．顔面筋及び顔面神経の筋電図検査は，末梢神経幹損傷のエビデンス，すなわち左顔面神経の軸性変性を示した．瞬目反射検査は，左側 R1 及び R2 に反応がないことを示した．臨床検査所見は，血沈検査（ESR）：38 mmHg；グルコース（血清）：4.62 mmol/L；尿素：4.89 mmol/L；カリウ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ム：4.28 mmol/L；ナトリウム：144.4 mmol/L；クレアチニン：66.37 µmol/L；白血球（WBC）数：4.51 x 10^9/L；赤血球（RBC）数：4.3 x 10^{12}/L；ヘモグロビン（HGB）：128.0 g/L；ヘマトクリット（HCT）：36.2%；平均赤血球容積（MCV）：84.2 fL；平均赤血球ヘモグロビン（MCH）：29.8 pg；平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）：354.0 g/L；血小板数（PLT）：247.0 x 10^9/L；赤血球分布幅（RDW-CV）：14.2%；平均血小板容積（MPV）：10.5 fL；大型血小板比率（P-LCR）：28.0%であった．治療後，左顔面筋の動きが回復し始め，上部の分枝により顕著な改善を認めた．

Day 350*　，被験者は顔面不全麻痺が改善した状態で退院した．左顔面の能動運動は改善したが，完全な回復には至らなかった．メチルプレドニゾロン，ジクロフェナク，ラニチジン，マンニトールの IV 投与による治療を中止した，自宅にて Cavinton（ビンポセチン），Medrol（メチルプレドニゾロン），Nivalin（ガランタミン），Neurobex［葉酸，lactobacillus acidophilus，ビタミン B1，ビタミン B12，ビタミン B2，ビタミン B5（パントテン酸カルシウム），ビタミン B6，ビタミン C］の投与を継続した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は外来において神経科医の検査を受け，顔面神経の末梢神経不全麻痺は回復したが，わずかな症状を伴う後遺症があると判定されたことを報告した．

Day 658*　，定期的な来院の際に神経学的検査を実施したところ，顔面の末梢神経麻痺は完全に治癒し，症状も残っていなかったため，本事象の転帰を「回復」と判定した．

本事象の結果として治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は提供されなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：退院時サマリーが提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象の転帰及び終了日が提供された．

(10) 被験者[redacted]

1) 慢性腎盂腎炎

被験者[redacted] は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の女性である．被験者は OLP に移行し，非盲検下での Inebilizumab の初回投与日は　Day 148*　であった．SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO，20[redacted] 年に診断確定，NMO 発作を認めながら継続中：脊髄炎，20[redacted] 年，NMO 発作：視神経炎，20[redacted] 年），動脈性高血圧（20[redacted] 年），慢性腎盂腎炎（20[redacted] 年）があった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬には，塩化トロスピウム，オメプラゾール，Urinal（vaccinium macrocarpon）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 813，前回の Inebilizumab 投与の 115 日後），尿細管間質性腎炎が発現し，入院が必要となった．25～30 日前から発現した 37.4℃の発熱，腰部に両側性の持続性の鈍痛，尿道に沿った放散痛，排尿時の灼熱感及び疼痛，全身疲労及び食欲不振を訴えたため入院となった．バイタルサインの所見は，呼吸数 12 回/分，心拍数 80 回/分，血圧 120/80 mmHg であった．診察時，右尿道沿い及び恥骨結合上の腹痛，両側肋骨脊柱角圧痛を

*新薬承認情報提供時に置き換え

認めたことを除き，身体的検査は正常であった.

同日に実施した臨床検査の結果は，白血球（WBC）6.45，リンパ球 1.16，単球 0.31，顆粒球 4.74，好酸球 0.14，好塩基球 0.04，大型非染色性球（LUC）0.06，リンパ球 18.0%，単球 4.9%，顆粒球 73.5%，好酸球 2.1%，好塩基球 0.6%，LUC 0.9%，ヘモグロビン（HGB）137.0，赤血球数（RBC）4.84，ヘマトクリット（HCT）0.421，平均赤血球容積（MCV）87.1，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）28.3，コレステロール（CH）27.4，MCHC 326.0，CHCM 316，RBC 分布幅（RDW-CV）14.7，血小板（PLT）266.0，平均血小板容積（MPV）7.5，血小板分布幅（PDW）66.7，PCT0.2，血沈検査（ESR）3.0，クレアチニン（血清）61.0，グルコース 5.84，尿素 4.9，総たん白（血清）68.6，ASAT（血清）15.9，ALAT（血清）16.7，ナトリウム（Na）137.0 及びカリウム（K）4.4 であった（臨床検査の結果の単位及び基準範囲の情報は提供されなかった）．試験紙による尿検査では血液及び硝酸塩が陽性で，pH は 5.0，比重 1.02 であり，尿沈渣には RBC 7～8 個，細菌を認めた．セフトリアキソン，パパベリン，Buscolysin（スコポラミン），No-Spa（ドロタベリン），Fungolon（フルコナゾール），Urbason（メチルプレドニゾロン），Quamatel（ファモチジン），Uronal（クランベリー，ビタミン C），Inkontan（塩化トロスピウム）による治療を開始した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査の結果は, WBC 7.61, リンパ球 1.72, 単球 0.52, 顆粒球 5.01, 好酸球 0.2, 好塩基球 0.05, LUC%0.11, リンパ球%22.6, 単球%6.8, 顆粒球%65.9, 好酸球%2.6, 好塩基球 0.6，LUC%1.5，RBC 4.87，HGB 139，HCT 0.423，MCV 86.9，MCH 28.6，CH 27.2，MCHC 330.0，CHCM 313.0，RDW-CV 14.6，PLT 279.0，MPV 7.5，PDW 62.4，PCT 0.21，CRP 5.3，Na 139.0，K 4.7 であった．臨床検査の結果の単位は提供されなかった．尿中微生物検査では, 菌数＞10^5 の pan-sensitive, セフトリアキソンに感受性の *Escherichia coli*（大腸菌）, <10^3 のカンジダ・アルビカンスが検出された.

日付は不明だが，入院中に実施した腹部超音波検査は，結石症を伴う腎実質病変，恐らくは右側の結石症症状が強い, 慢性膀胱炎;びまん性の脂肪による肝実質障害の存在を示した.

Day 816*　　, セフトリアキソン, パパベリン, Buscolysin, No-Spa, Fungolon, Urbason, Quamatel，Uronal 及び Inkontan の投与を中止した．被験者は抗生物質と鎮痙薬の併用治療に良好な反応を示した．同日，被験者の症状をコントロールできるようになった．尿細管間質性腎炎事象は消失し，症状を引き続き観察すること，20 日以内に尿検査及び尿培養検査を受けることを勧め被験者を退院させた.

本事象との関連において治験薬に対する措置はなかった.

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，入院時に被験者が報告した慢性腎盂腎炎の増悪によってこの事象の説明がつくと判定した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：退院時サマリー及び事象の他の関連性の情報が提供された.

*新薬承認情報提供時に置き換え

(11) 被験者[redacted]

1) 脈絡網膜炎

被験者[redacted]は，本剤群に無作為に割付けられた4[redacted]歳の女性である．Inebilizumabの初回投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，SAE発現前のInebilizumabの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．

20[redacted]年に視神経脊髄炎と診断された．関連する病歴はなかった．SAEの発現の30日以内に投与された併用薬には，Thyrozol（チアマゾール），yellox及びOcolus duo（いずれもAEである，右眼漿液性中心網膜炎の治療のため20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与）があった．

日付は不明だが，20[redacted]年[redacted]月にグレード2の脈絡網膜炎事象が発現し，入院が必要となった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 353，前回のInebilizumab投与の108日後），脈絡網膜炎の診断を明らかにする目的で眼科に入院した．入院時，4ヶ月前から被験者の右眼に霧視が生じていたと報告された（AE：右眼漿液性中心網膜炎と報告）．1ヶ月前には左眼にも同様の症状が生じた．蛍光血管造影及び光干渉断層撮影を含む侵襲的診断手技及び治療手技を施行したところ，右眼の神経上皮の剥離，左眼の色素上皮の剥離を確認した．眼検査所見：右眼視力（VOD）=1，前眼部：変化なし，後眼部：変化なし．右眼圧（TOD）= 16 mmHg（基準範囲 10～21）．左眼視力（VOS）=1，前眼部：変化なし，後眼部：変化なし.左眼圧（TOS）= 17 mmHg（基準範囲 10～21）．疾患の重症度はグレード2と報告され，疾患の経過は慢性と確認された．本事象の治療にはデキサメタゾン（眼球注射1回），抗酸化物質Oxybio（1日1回，1錠）が投与された．

Day 355*　　，被験者に1ヶ月以内に2回の追加検査を受けるように指示し，被験者を退院させた．

脈絡網膜炎事象は慢性の病態であったため，この事象の転帰は継続中とした．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，脈絡網膜炎に関して，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．脈絡網膜炎の他の病因は報告されなかった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：退院時サマリーの翻訳が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：事象の更に詳細な情報及び治療薬の情報が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：事象の転帰が継続中であることを確認した．眼検査に関する詳細情報が提供された．

2) 腎膿瘍

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は8日間続く腹痛及び発熱（体温の情報は提供されなかった）を報告し，下肢の脱力及びしびれ感を経験した．その日のうちに，被験者は徐々に下肢を動かすことができなくなっていき，下肢攣縮，胸部のしびれ感，pelvic-reservoir disorderが出現した．同様の「発作」が以前にも起きており，基礎疾患に関連する症状と考えられていたことが報告された．医療機関を受診し，腹部CTスキャンによって，傍腎脂肪組織の反応性変化及び腹膜の局所反応を伴う左腎臓の膿瘍の存在が明らかになった．外科治療を受けるため

*新薬承認情報提供時に置き換え

に専門家に紹介された．恐らく「発作」と思われる事象は，感染プロセスによって増強される NMOSD と関連性があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 630，Inebilizumab の最終投与の 38 日後），重症度グレード 3 の左腎膿瘍の緊急外科治療を受けるために入院した．呼吸器 X 線検査は，肺野の透過性が保たれた肺実質の拡大を示し，正常な大きさの肺門部輪郭を認め，正中線に沿って free PCS と心臓の輪郭を認め，大きさも正常であった．下位の不全対麻痺を認め，右半身でより顕著であった．尿検査では亜硝酸塩陽性，白血球数は 2＋であり（0～5 個/ul），病変を示唆する沈査として白血球 20～30 個，細菌塊を認めた．臨床検査の結果は，ヘモグロビン（Hb）109.0 g/L（120～165），ヘマトクリット（Hct）0.331 l/L（0.35～0.49），カリウム 3.37 mmol/L，C 反応性たん白（CRP）17.08 mg/L（0～5）を除き，特記すべき所見はなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，左腎の腎膿瘍の排膿のため左傍正中小開腹を行った．化膿性内容物を吸引し，ドレーンを挿入した．微生物学検査用の検体は提出しなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した臨床検査所見は，白血球（Leu）11.6 x 10^9/L（正常範囲 3.5～10.5），顆粒球 85.2%（正常範囲 50～75），リンパ球（Lym）7.47%（正常範囲 20～48），顆粒球 9.85 x 10^9/L（正常範囲 2～6.5），Lym 0.863 x 10^9/L（1.1～3.8），ヘモグロビン 119.0 g/L（正常範囲 120～165），尿素 1.3 mmol/L（正常範囲 2.5～6.7），CRP 35.1 mg/L（正常範囲 0～5）であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 尿培養検査で pan-sensitive な Escherichia coli（大腸菌）が陽性となった．

Day 635*　に実施した臨床検査の結果は Lym 5.8%及び 0.402 x 10^9/L, Hb 111, Hct 0.326 及び CRP 19.23 であった．抗生物質療法施行中のプロバイオティクス療法として Biobalance（*B. lactis*，*B. acidophilus*，*S thermophylus*，*B. bifidum*，*B. longum*）を，術後抗生物質療法としてスルペラゾンを，胃の保護のためにパントプラゾールを，痙直の治療のために Mydocalm（塩酸トルペリゾン）を，アミノ酸療法として Aminoplasmal（アミノ酸）を投与した．左腎膿瘍は回復し，退院した．退院時診断は腎膿瘍及び腎周囲膿瘍であった．

入院中，神経科医がメチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 3～5 日間継続することと，胃粘膜保護薬の使用を勧めたが，これらは実施されなかった．

本事象の発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因の情報は提供されなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：事象名を abscesus renis sin から左腎膿瘍に更新した．SAE の回復日及び転帰の情報が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：退院時サマリーが提供された．

(12) 被験者[redacted]

1) 関節痛，下痢

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の女性である．被験者への初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，本事象発現前の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であ

*新薬承認情報提供時に置き換え

った．

20[redacted] 年に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．病歴には，非症候性全身性エリテマトーデス（20[redacted] 年，継続中），四肢振動覚低下（20[redacted] 年から始まった肢の振動認識力の低下，継続中），慢性頭痛（20[redacted] 年～20[redacted] 年）があった．手術歴には胆嚢切除（20[redacted] 年）があった．

SAE 発現前の 30 日以内に投与された併用薬はなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43，前回の Inebilizumab 投与の 28 日後），いずれも重症度グレード 3 で入院を要する関節痛及び下痢が発現した．緊急治療室（ER）を受診し，リウマチ専門医の判断で症状の医学的管理を行うため入院となった．鎮痛薬（詳細不明）及びステロイドを IV 投与し，症状を観察した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，メチルプレドニゾロン 500 mg の単回 IV 投与による全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を開始した．非症候性の SLE であったため，治験開始前にこの疾患に対する治療薬が投与されていなかったことが確認された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，メチルプレドニゾロン 250 mg の単回 IV 投与を行った．

Day 47*　，後遺症なく事象は回復し，症状が安定し退院した．退院時の診断は全身性エリテマトーデス/非特異的疼痛であった．退院時に処方された薬剤には，プレドニゾロン（SLE の治療，5 mg/day，3 ヶ月分），クロロキン（関節痛予防），カルシウム及びビタミン D（栄養補助），トラゾドン（全身性エリテマトーデスの予防），オメプラゾール（胃粘膜の保護），アセトアミノフェン（疼痛の治療）などであった．

関連する臨床検査の結果は報告されなかった．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，両事象に関して治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，関節痛の他の病因を SLE と報告した．また，下痢の他の病因を「 Other, in study」と報告した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：最終診断，事象回復日及び最終的な転帰の情報が提供された．事象と治験薬又は治験実施計画書が定めた手順との関連性がなかったことが確認された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：治療薬及び SLE の病歴に関する詳細情報が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：病歴に関する詳細情報が提供された．

2) 関節炎

この被験者が SAE 発現の 30 日以内に投与された併用薬には，プレドニゾロン，クロロキン，カルシウム，ビタミン D，トラゾドン，オメプラゾール，アセトアミノフェンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108，前回の Inebilizumab 投与の 93 日後），右膝の機能的制限を伴う疼痛を訴えて緊急治療室（ER）を受診した．被験者はグレード 3 の右膝炎症性関節症の医学的管理を行うため，入院した．疼痛治療のためナプロキセンを投与した．右膝の磁気共鳴画像検査（MRI）の結果は正常であった．

Day 109*　，医学的症状が安定した状態で持続していたため退院し，リハビリ科が症状を観察することになった．

Day 115*　，電話連絡を行い，軽度の疼痛はあるが症状が十分に管理できていること

*新薬承認情報提供時に置き換え

を確認した．同日，右膝炎症性関節症は後遺症なく回復したと判定した．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，基礎疾患である全身性エリテマトーデス（LES）を本事象の他の病因と記録した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象の詳細が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：転帰及び事象の経過が提供された．

3)　視神経炎

SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬には，クロロキン，カルシウム，ビタミン D（コレカルシフェロール），トラゾドン，オメプラゾール，アセトアミノフェン，硫酸鉄，葉酸，メトトレキサートがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 278，前回の Inebilizumab 投与の 263 日後），グレード 3 の視神経炎が発現し，同日入院した．治験実施計画書によれば無作為化期及び OLP の NMO 発作は SAE として報告しないが，SFP 中の NMO 発作は SAE として報告するとされている．入院時，被験者には神経学的障害や全身性炎症反応の徴候を伴わない，複雑片頭痛が発現していたと報告された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，眼科医が評価し，視神経炎と診断した．メチルプレドニゾロン 250 mg を 3 日間 IV 投与した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に磁気共鳴画像検査（MRI）を実施したところ，白質及び脳梁の中心部に高信号域を認めた．これらの所見は恐らく血管炎の変化と関連があるものとして記録された．　　Day 283*　退院した．

Day 290*　　，視神経炎事象は，回復したが後遺症ありと判定された．右眼にいくらかの霧視が残ってはいるものの，左眼の視力は回復したと記録された．

被験者が本治験の SFP に移行しており，すでに治験薬は投与されていなかったことから，この事象の発現による治験薬に対する措置は「非該当」とした．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は既存の病態と報告された．

(13)　被験者[redacted]

1)　視神経脊髄炎関連疾患

被験者[redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．この被験者へのプラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前のプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．事象発現の時点で，被験者は SFP に入っていた．

関連する病歴には，甲状腺機能低下症，椎間板 C5-C6 のヘルニアがあった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連性のある併用薬には，レボチロキシンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 225，プラセボの最終投与の 210 日後），グレード 3 の NMO 発作が発現し，入院となった．RCP 及び OLP 中の NMO 発作は SAE として報告されないが，治験実施計画書に従い，SFP 中の SAE として報告する．疲労，脱力，高酸素症，両側腰背部への強い放散痛を伴う頚部痛を含む症状を 6 日間経験していた．左不全片麻痺の増悪とともに筋

*新薬承認情報提供時に置き換え

力低下，視力低下，発疹を伴わない全身性そう痒症も観察され，括約筋の交代はなく，神経根痛は認めなかった．別の医療機関に　　Day 226*　から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで入院し，メチルプレドニゾロンによる治療を受けた．治験責任医師は被験者を観察中と記録した．被験者の所見は，血行動態安定，意識清明，見当識正常，流暢性発話であった．右眼外転，両側求心性瞳孔反射異常があり，視野に影を認め，焦点は対称性で，base pair を認めなかった．上肢筋力 3/5，下肢筋力 4/5 であり，両側伸展性足底反応及び四肢の感覚鈍麻が認められた．神経放射線部が継続的に状態を観察し，この事象を頚椎 C4-C7 に縦方向に拡大した脊髄炎の発作と判定したが，この病態は症状が非常に強く出現し，ステロイド療法への反応が不良であった．発作の度合いを考慮してプラスマフェレシスを 5 回実施し，この治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に終了したが，治療の忍容性は良好であり，筋力の回復と協調運動の改善を認めた．強い不安を抱き，抑うつ状態があった．精神科医のコンサルテーションを受け，ゾルピデム，セルトラリン，アルプラゾラムの投与が指示された．

NMO 発作は，　　Day 247*　に回復したが後遺症が残ったと判定された．同日退院した．治験薬に対する措置の情報は提供されなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は合併症であった．

(14)　被験者[redacted]

1)　片側失明

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 2[redacted] 歳の女性である．被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本剤投与群に無作為に割付けられ，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．被験者は事象の発現時点，OLP を終え，SFP に参加していた．

病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年 NMO 発作，脊髄炎 20[redacted] 年；NMO 発作，視神経炎 20[redacted] 年[redacted] 月；NMO 発作，視神経炎 20[redacted] 年[redacted] 月；NMO 発作，脊髄炎，視神経炎 20[redacted] 年[redacted] 月）があり，血清 AQP4-IgG 陽性であった．SAE 発現前 30 日以内に投与された関連する併用薬には cyclofen，プレドニソン及びアザチオプリンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 438，前回の Inebilizumab 投与の 231 日後），右眼にグレード 3 の視力喪失が発現した．当初，医療機関を受診しなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，かかりつけの医療機関を受診し，リツキシマブの IV 投与を受けた．救急診療部（ED）を紹介受診し，メチルプレドニゾロンの単回投与を受けた．

Day 460*　　，安全性追跡調査来院の際，既存の症状のために ED を紹介受診し，入院となった．メチルプレドニゾロンによる治療を開始した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，メチルプレドニゾロンによる治療を中止した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，プラスマフェレシス療法を開始したが．2018 年 2 月 4 日に中止した．

Day 474*　，被験者の家族から，退院したが右眼の霧視が続いていることを報告された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，リツキシマブ IV 投与を行った．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は治験参加を中止した．終了時の治験来院時点で事象は継続中

*新薬承認情報提供時に置き換え

であった．本事象に関する追加情報は入手できなかった．

SFP に入っていたことから，治験薬に対する措置は「非該当」と報告した．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，被験者の基礎疾患を本事象の他の病因として挙げた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：追加の臨床経過及び治療の詳細；事象の重症度を変更した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：治験終了時の詳細．

(15) 被験者[redacted]

1) 脊髄炎

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の女性である．Inebilizumab の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

20[redacted] 年[redacted] 月に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．他の病歴には，多嚢胞性卵巣及び過敏性結腸がある．SAE 発現の 30 日以内に併用薬は投与されていなかった．

被験者は RCP を終了したが，OLP への参加の前に手続きの遅延が生じ，その間に被験者に NMOSD 発作が発現した．治験実施計画書によれば RCP 中及び OLP 中の NMOSD 発作は SAE として報告しないが，本事象はこの両期間の間に発現したため，SAE として報告した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220，前回の Inebilizumab 投与の 206 日後），重症度グレード 2 の脊髄炎が発現し，入院が必要となった．同日，被験者は緊急治療室（ER）に入室した．腰椎の磁気共鳴画像検査（MRI，造影剤）によって，おおよそ T2～T6 までの背側の領域に重要な脱髄病変が存在することが明らかになった．これらの所見は背側レベルで縦方向に拡大した脊髄炎と一致した．入院中に実施した治療には，プラスマフェレシス，5 日間のメチルプレドニゾロンパルス療法，ケトロラック（30 mg），ジピロン（2500 mg），トラマドール（50 mg），ジアゼパム（10 mg）の投与による神経障害性疼痛の管理があった．　Day 227*　に退院した．

Day 245*　の OLP の初回来院の際，被験者の臨床症状はとても良好な回復状態であった．同日 SAE の脊髄炎の転帰を回復したと判定した．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因として被験者の基礎疾患が報告された．

2) 虫垂炎

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 347，前回の Inebilizumab 投与の 103 日後），重症度グレード 2 の虫垂炎が発現し，入院が必要となった．外科的治療を受け，予防的管理のためのシプロフロキサシン（500 mg），疼痛管理のための bienex，胃の問題の予防のための estamil を処方されて

Day 350*　に退院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，外科的切開領域に膿瘍が生じ来院した．この膿瘍は非重篤有害事象と判定された．同日，膿瘍の排膿を行い，シプロフロキサシン投与を開始した．その後，被験者は同じ領域に血腫が生じたことを報告した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

*新薬承認情報提供時に置き換え

に，シプロフロキサシンによる抗生物質療法を中止した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に追跡調査のための電話連絡を行ったところ，症状は完全に回復していた．

Day 350*　　，本事象は回復したと判定された．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．事象と治験手順との関連がないと判定されたことも報告された．他の病因として虫垂炎が報告された．

(16) 被験者[redacted]

1) 視力低下

被験者[redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 5[redacted] 歳の女性である．初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，SAE 発現前のプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，継続中），機械的頚部痛（20[redacted] 年，継続中），視神経炎（20[redacted] 年，継続中），両側緑内障（20[redacted] 年，継続中），骨粗鬆症（20[redacted] 年，継続中），頭痛（20[redacted] 年，継続中），便秘（20[redacted] 年，継続中），再発性尿路感染（20[redacted] 年，継続中）があった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬には，アセトアミノフェン PNR，ガバペンチン，カルシウム，カルシトリオール，ゾレドロン酸，ビタミン D，エソメプラゾール，オクスカルバゼピン，カルバマゼピン，ビサコジル，アムロジピン，トラゾドン，セファゾリン，セファレキシンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81，前回のプラセボ投与の 66 日後），RCP を終了していたが，OLP における Inebilizumab の初回投与はまだ行われていなかった．同日，重症度グレード 1 の左眼の視力喪失が発現し，入院が必要となった．下肢感覚の悪化も発現した．神経学的検査所見において，前回評価と比べて変化はなかった．磁気共鳴画像検査（MRI）スキャンにおいて，新規病変若しくは悪化病変又はガドリニウム造影病変を認めなかった．

Day 82*　　，ナプロキセン（頓服）による疼痛の治療を開始した．後遺症（詳細不明）が残ったものの，左眼の視力喪失からは回復し退院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，左眼の視力喪失は改善しておらず，本事象を発作と判定しなかったことが記録された．

本事象の発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，詳細不明の後遺症を本事象の他の病因として挙げた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：事象名を視力喪失から左眼の視力喪失に更新し，治験薬に対する措置を「非該当」から「なし」に更新し，事象の経過を更新した．

(17) 被験者[redacted]

1) 臍ヘルニア

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の女性である．初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，貧血，消化不良，肥満，肝障害があった．被験者は，日付不明だが臍ヘルニアの再発により 20[redacted] 年に臍ヘルニア手術を受けた．間接ヘルニア（supraumbilical hernia）

*新薬承認情報提供時に置き換え

の診断は少なくとも 2 年間判明していたが,症状の悪化が始まったのは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった.

SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬には，コレカルシフェロール（3000 IU/day 経口投与），dextroferon [Maltofer]（経口），ニメスリド[Aulin]（経口）があった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 261，Inebilizumab の最終投与の 53 日後），重症度グレード 1 の臍ヘルニアの悪化のために入院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に手術を施行し，　Day 265*　に退院した．被験者の治療としてクリンダマイシン（600 mg/回，経口投与），ナドロパリン [fraxiparine]（0.3 mL/day，SC 投与）を投与した.

臍ヘルニアの悪化は，　Day 265*　に回復したと判定された.

両事象発現による治験薬に対する措置は「なし」と報告された.

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．両 SAE の他の病因として慢性間接ヘルニア（supraumbilical hernia）が報告された.

(18)　被験者[redacted]

1)　尿路感染

被験者[redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 7[redacted] 歳の女性である．プラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．　Day 195*　に OLP に移行し，SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった.

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，継続中），付属器切除なしの子宮摘出（19[redacted] 年代），骨粗鬆症（20[redacted] 年，継続中），第 4 腰椎骨折，便秘（20[redacted] 年，継続中），失禁（20[redacted] 年，継続中），骨粗鬆症（20[redacted] 年，継続中），hypothyreose（20[redacted] 年，継続中），ブラウン・セカール症候群（20[redacted] 年），第 4～第 6 胸椎の横断性脊髄炎（20[redacted] 年），右下肢血栓症（20[redacted] 年），膀胱逆流状態（20[redacted] 年，継続中），第 7～第 8 胸椎の横断性脊髄炎（20[redacted] 年）があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，トラマドール，Spasmex（トロスピウム），コレカルシフェロール，カルシウムイオン，Movicol（ポリエチレングリコール），バクロフェン，Pyrilax（ビサコジル），Klysma（リン酸ナトリウム），ラクツロースがあった.

日付は不明だが，神経因性排尿障害，過活動性膀胱，残尿症状の増加を経験するようになった.

Day 224*　，初めて尿路感染が発現した．慢性膀胱機能障害があったため，精密検査のための待機的入院を予定していた．　Day 355*　，入院前に実施した超音波検査において左右の腎臓の大きさ及び輪郭は正常であり，腫瘤を疑う所見はなく，結石症もなく，流出路障害を示唆するエビデンスもなかった．膀胱壁は顕著に肥厚し，腔内構造は認めなかった．残尿量は 20～150 mL の値で変動した．生化学的検査及び全血球計算を含む血液臨床検査の結果は正常であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 357，前回の Inebilizumab 投与の 149 日後），膀胱機能障害の精密検査を行うため，待機的入院となった．残尿症状の増強に加え，膀胱逆流状態の存在も分かっ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ていたため，尿道内圧測定（UPM）を実施し，さらなる精査も行った．ビデオウロダイナミクス検査（仰臥位）を実施したが，重度の痙直のために検査が困難な状態であった．自然排尿後に被験者にカテーテルを留置した. 微生物学的検査用の残尿（150 mL）検体を採取した．尿は悪臭を放ち，沈査が多数含まれていた．膀胱内圧測定は膀胱の機能的容量の減少を示した. 充満量 20 mL の場合は, 排尿筋の活動による感知がとても速かった. 次に充満量を 40 mL としたところ，終末排尿筋活動が生じ、切迫性失禁状態となり，膀胱センサーの位置がずれていた（漏出ポイントの判定が不十分）．神経因性膀胱の尿路造影画像上，逆流のエビデンスはなかった．膀胱容量が小さいため，膀胱頚部の評価は不可能であった．micitiometry 検査を適切に実施できなかった. 膀胱鏡検査は膀胱三角前部の膀胱内扁平上皮化生（ホルモン欠乏）を示したが, 全体として悪性を疑う粘膜変化はなかった. 両入口部の位置は正常であったが，スリット状の構造を示し，洗浄は不可能であった．毎回，透明尿が噴出した．排尿筋は顕著に肥大しており，それに伴い膀胱にも起伏が生じていたが，肉柱形成はごくわずかで，偽憩室は認めなかった．膀胱容量は著しく減少しており，機器のシャフトを超えたところで切迫性尿失禁が生じた．充満量は 100 mL 未満であった．尿培養の結果，混合コロニー形成細胞（CFU）は 10,000～100,000 個認められ，それ以外に細菌は分離されなかった．

Day 358*　，全体的な神経学的症状が悪化したため，神経科にコンサルテーションを依頼したところ，顕著な paraspasticity を示した．尿路感染事象の治療の詳細は不明であったが，被験者は退院した. 退院時の診断は，解離性感覚消失，慢性便秘，下半身（TH-9 以下）の痙性不全対麻痺，TH-9 以下の ASIA C に分類される対麻痺，神経因性排尿障害，排尿筋過活動を伴う過活動性膀胱，過活動性失禁，骨粗鬆症，残尿症状の変動性に基づく排尿筋-括約筋協調運動障害の疑いなどであった．

Day 475*　，尿路感染は回復した．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因は原発性疾患である NMO と報告された．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した追加情報：翻訳版の退院時サマリー及び臨床検査の結果が提供された．

2) 便秘

Day 496*　，便秘の悪化（重症度グレード 2）が発現した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降排便しておらず，Day 507*　に入院した．Movicol による治療を開始した．Day 509*　に退院した．自宅において排便し，便秘の悪化から回復した．20[redacted] 年 [redacted] 月に予定されている次回のクリニック来院時に，退院時報告書を提供することになっていると報告された．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び治験手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，20[redacted] 年以来続いている便秘の病歴を本事象の他の病因として記録した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

(19) 被験者 [redacted]

1) 急性胆嚢炎

被験者 [redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の女性である．被験者への初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴には，虚血性骨壊死，虚血性骨壊死が原因の関節置換術，帝王切開（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）があった．合併症には，脂肪肝，視神経脊髄炎（NMO），NMO 関連性の疼痛があった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬は Trileptal（オクスカルバゼピン）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 55，前回の Inebilizumab 投与の 39 日後），重症度グレード 3 の急性胆嚢炎が発現し，入院が必要となった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，右上腹部痛が発現し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に緊急治療室（ER）を受診し，急性胆嚢炎と診断された．発熱はなかったが，右上腹部（RUQ）の疼痛/圧痛があった．その後，外科に移って治療を受けることになった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に腹腔鏡下胆嚢切除術を施行した．本事象治療の併用薬は，Roisal（アンブロキソール），Dulcolax（ビサコジル坐薬），Triaxone（セフトリアキソン），tamipool，pentobal sodium（チオペンタール），Vecaron（ベクロニウム），グリコピロラート，Pigmin（ピリドスチグミン），Brevibloc（エスモロール），Labesin，フェンタニル，ペチジン（Demerol），Hartmann，ガスター（ファモチジン），Rowacol（テルペン誘導体），Beszyme であった．IV 補液（グルコース及び生理食塩水）投与も行った．最終診断は胆石症を伴う胆嚢炎であった．被験者は併用薬 Rowacol 及び Beszyme（ブロメライン，ジメチコン，パンクレアチン）の投与を行いながら　　Day 58*　に退院した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に腹部 CT 検査を実施したところ，拡張した胆嚢の壁の肥厚を認めたため，胆石又は胆泥が疑われた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，全血球計算（CBC），C 反応性たん白（CRP）を測定したところ，分葉核好中球 78.5%（基準範囲 50～75%），CRP 3.51（基準範囲 0.03 mg/d/l）の結果が得られた．

Day 57*　に回復した．

この事象の発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．

2) 急性胆管炎

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に小腸炎が発現し（AE として報告），抗生物質の 1 週間投与治療を行なった．治療により小腸炎は改善したが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝酵素の増加を認めた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の肝機能検査（LFT）の所見は，アラニントランスアミナーゼ（ALT）739 U/L（6～34），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）434 U/L（9～34），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）838 U/L（4～49）であった．非症候性であり，肝臓専門医による超音波検査（USG）において重要な所見は認めなかった．LFT の異常所見は薬剤誘発性と考えられた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に食欲不振，悪心，嘔吐が発現したため，地域の緊急治療室（ER）を受診した．同日，追跡調査検査で LFT 所見の悪化が明らかになり（結果入手できず），20[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

年[redacted]月[redacted]日（Day 119，前回の Inebilizumab 投与の 103 日後）精密検査のために入院した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，急性胆管炎（グレード 3）と診断され，治療のため，ペチジン（メペリジン），セフォタキシム，Flagyl（メトロニダゾール），ザンタック（ラニチジン），グルコース及び NaK2（ナトリウム/カリウム），Hepamerz 静注液（L-オルニチン，L-アスパラギン酸），Ursa（ウルソデオキシコール酸）を投与した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，胆道ドレナージチューブを挿入したところ，症状と肝機能検査の結果が改善した．Tridol（ケトロラックトロメタミン），生理食塩水，Godex（carnitine orotate）を投与した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，peniramine（フェニラミンマレイン酸塩）及びエフオーワイ（ガベキサートメシル酸塩）を投与した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Lanston（ランソプラゾール）及び Folpan（camostal mesylate）を投与した．

Day 123*　　，急性胆管炎の事象は回復し，症状が改善した状態で退院した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追跡調査 LFT を実施したところ，ALT 78 U/L（0～40），AST 24 U/L（0～40），GGT 455 IU/L（16～73），アルカリホスファターゼ 539 U/L（134～343），総ビリルビン 1.2 mg/dL（0.2～1.2）であった．治験責任医師は，被験者の状態が良好で，本 SAE に関連する症状が出ていないことを報告した．

本事象発現による治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：事象名を，LFT 異常所見から急性胆管炎が原因の LFT 異常所見に更新した．治験薬の初回投与日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に更新した．事象回復日及び最終的な転帰の情報が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：発現日及び退院日を更新した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の診断的臨床検査の結果及び治療薬の情報が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：診断的臨床検査の追加報告書が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：事象名を急性胆管炎が原因の LFT 異常所見から急性胆管炎に更新した．

(20) 被験者[redacted]

1) 異型肺炎

被験者[redacted]は，本剤群に無作為に割付けられた 4[redacted]歳の女性である．治験薬の初回投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．本事象発現前の治験薬の最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．病歴には，肺塞栓症（20[redacted]年，継続中），深部静脈血栓症（20[redacted]年，継続中），肺結核（20[redacted]～20[redacted]年），足関節蜂巣炎（20[redacted]～20[redacted]年）があった．

SAE 発現の 30 日以内に投与された併用薬には，Myrept（ミコフェノール酸），Solondo（プレドニゾロン），Dicamax（炭酸カルシウム），Lanston LFDT（ランソプラゾール），酸化マグネシウム，Septrin（コトリモキサゾール），Topamax（トピラマート），VESIcare，フェニトイン，ワルファリン，ulceramin 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（Day 18，前回の Inebilizumab 投与の 3 日後），グレード 3 の肺炎を除外（R/O）するために入院した．酸素飽和度は低下し，咳嗽の症状が 3 日間持続し，前日からは喀痰の量が増加した．レボフロキサシン及び tazoperan（ピペラシリン）の IV 投与による治療を開始した．臨床検査として全血球計算（CBC），動脈血液ガス分析（ABGA），電解質検査項目，凝固検査項目のオーダーを出したが，結果は提供されなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象名を原因不明の呼吸困難に変更した．急激な酸素飽和度の低下を経験した. 被験者には喀痰を伴う咳嗽及び最高 38.1℃の発熱が発現した．胸部 X 線検査所見に大きな変化はなかった．軽度の気管支肺炎を発症している疑いがあり，抗生物質により治療した．被験者の CRP レベルが低かったこと，胸部 X 線検査所見に変化がなかったことを考慮すると，治験薬の作用との関連がないかもしれない肺塞栓症増悪/再発の可能性を完全に除外できないことが報告された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象名をグレード 4 の呼吸困難に更新した．呼吸困難が発現した結果，治験薬に対する措置を「なし」と報告した．入院期間が延長したことを記録した．呼吸困難の治療投与には，Disolin（メチルプレドニゾロン），Atrovent，Ketocin（ケトロラック）があった. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の検査結果には, 胸部 CT 画像上, 左下葉（LLL）に新たな斑状硬化病変が出現し，肺炎の可能性が高いと記載されていた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した頚椎-腰椎領域の MRI DWI 画像上，脊髄内に境界明瞭な制限拡散病変を認めなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の ABGA の所見は，PCO2 77.1（基準範囲 : 32～46 mmHg），PO2 59.2（基準範囲 : 74～108 mmHg），O2 SAT 91.6（基準範囲 : 92～96%）であった．脳脊髄液（CSF）タップテストに異常所見を認めなかったため，脳 MRI 及び拡散 MR 検査を実施した．T2 強調/FLAIR 画像において, 前頭部及び頭頂部の脳溝に high S1 領域の存在が疑われたことから，前頭部及び頭頂部に髄膜増強が疑われた（偽病変と真病変の除外の鑑別が必要）．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した ABGA の所見は PCO2 59.5，PO2 64，O2 SAT 91.6，HCO3 36.4（基準範囲:21～29 mmoL/L）であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，CRP は 13 mg/dL（0～0.2）であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した胸部 CT スキャン画像に肺血栓塞栓症（PTE）又は深部静脈血栓症（DVT）のエビデンスはなく，むしろ LLL 内の斑状硬化病変，左肺のびまん性すりガラス様陰影（GGO），左胸水の増加を示していた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，CRP の値が 7.00 に上昇した．抗生物質を投与したにもかかわらず，CO2 蓄積の持続を示し，人工呼吸器からの離脱はできなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，急性合併症の発現することなく，外科的気管切開を実施して BiPAP モードに切り替えた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，（40℃超の）高熱と血圧低下（情報提供なし）を呈したため sub-ICU に移した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，症状が悪化したため ICU に移した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，バイタルサインが安定したため，sub-ICU に移した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，体温は 38.1℃であった．

本報告時点で，被験者は一般病棟に移されており，気管切開により BiPAP モードを使用して酸素飽和度を 94～98%に維持していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報:20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 右股関節の超音波検査を実施し，右臀筋に大きな変化ないと結論付けた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象名の呼吸困難をグレード 4 の異型肺炎に更新した．異型肺炎発現に基づく治験薬に対する措置は「非該当」とした．

被験者は眠気の持続及び呼吸困難の徴候を示し，緊急治療室に再入院した．II 型呼吸不全のため挿管を行い，人工呼吸器で管理するために ICU（集中治療室）に入室させた．軽度の発熱（37.4℃）を呈した．治験責任医師は肺血栓塞栓症の可能性を除外した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血液培養検査では，5 日後にも好気性菌又は嫌気性菌は分離されなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した喀痰培養検査では，イミペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* は分離されなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：中止日が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日と報告された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，他の病院に転院した．被験者の親が自宅で被験者の世話をしており，断続的に人工呼吸器を使用していた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より，発熱，呼吸困難，白血球増加症，肺炎症状の増強を認めた．これらの症状はすべて免疫が低下した被験者に観察されうるものである．したがって，治験実施医療機関は肺炎が治験薬と関連している可能性があると判定した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象の転帰を「継続中」から「回復したが後遺症あり」に更新した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：喫煙歴について否定した．治験に参加する前，被験者にミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾロンが投与された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した培養検査の結果は，クレブシエラ菌性肺炎を示した．治験開始前の免疫状態は正常範囲内（WNL）であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した CBC 所見は，白血球数（WBC）4.23（基準範囲 : 4～10 x10e3 /uL），赤血球数（RBC）3.98（基準範囲 : 4～5.4 x10e6 /uL），ヘモグロビン 12.4（基準範囲：12～16 g/dL），ヘマトクリット 40.4（基準範囲：36～48%），平均赤血球容積（MCV）101.5（基準範囲 : 79～95 fL），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）31.2（基準範囲：26～32 pg），MCHC 30.7（基準範囲: 32～36 g/dL），赤血球分布幅（RDW）16.9（基準範囲：11.5～14.5%），血小板数 271（基準範囲：130～400 x10e3 /uL），プロカルシトニン（PCT）0.24（基準範囲：0.15～0.32%），平均血小板容積（MPV）9（基準範囲：7.4～10.4 fL），血小板分布幅（PDW）8.7（基準範囲：9.9～16 fL），分葉核好中球数 67.3（基準範囲：50～75%），リンパ球数 20.6（基準範囲：20～44%），単球数 9.7（基準範囲：2～9%），好酸球数 1.7（基準範囲：1～5%），好塩基球数 0.7（基準範囲：0～2%），好中球絶対数（ANC）2847（基準範囲：1800～7000 /uL）であった．

治験依頼者の臨床コメント：異型肺炎は本治験において発現が予想される事象ではない．治験薬の最終投与の 3 日後に本事象が発現した．被験者の肺結核の病歴がこの事象のリスク因子であった可能性がある．治験依頼者は，この事象は治験薬との関連性の可能性ありと考える．

(21) 被験者 [redacted]

1) ウイルス性髄膜炎

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた3[redacted]歳の女性である．初回投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，SAE 発現前のプラセボの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted]年，継続中），右大腿痛（20[redacted]年，継続中），無月経（20[redacted]年），髄膜炎（20[redacted]年，継続中），骨減少症（20[redacted]年，継続中），肺炎（20[redacted]年），薬疹（20[redacted]年），尿路感染（UTI）（20[redacted]年），多発性硬化症（MS）（20[redacted]年）があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，炭酸カルシウム，コレカルシフェロール，ヒアルロン酸ナトリウムがあった．

Day 86*　　, UTI が発現し, オーグメンチン(アモキシシリン/クラブラン酸), Varidase（ストレプトキナーゼ-ストレプトドルナーゼ）経口（PO）投与及びハルトマン液，ジクロフェナク（IV 投与）により治療した．この日を本事象開始日として記録した．

日付は不明だが，頭痛及び発熱（体温の情報は提供されなかった）が発現した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，イブプロフェンによる発熱の治療を開始した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89，前回のプラセボ投与の 71 日後），被験者は入院した．脳脊髄液（CSF）の分析結果は，白血球（WBC）数 10 mm^3（基準範囲は 5 未満），CSF 圧 90 mmH2O（50～180），CSF グルコース/血清比 53/89 mg/dL（基準範囲 45 超），補体検査 C3 63.3 mg/dL，C4 15.4 mg/dL（基準値の情報なし）であり，CSF 検体のサイトメガロウイルス（CMV）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性であった．グレード 2 のウイルス性髄膜炎と診断された．本事象の治療には，補液療法としてのハルトマン液の IV 投与，piprinhydrinate の IV 投与，mucolase 及びオーグメンチンの PO 投与があった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ウイルス性髄膜炎は回復し，退院した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，外来患者として来院，発熱（体温の情報は提供されなかった）及び頭痛の再発を認めた. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再入院した. 入院中(日付は提供されなかった), 38.2℃の発熱を呈した．補液と治療の後，症状は改善した．

Day 105*　　，錯感覚の治療としてバクロフェンを経口投与した．ウイルス性髄膜炎から回復し，退院した．

この事象の発現による治験薬に対する措置は「なし」とした．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．本事象の他の病因はウイルス性髄膜炎と報告された．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追跡調査情報：被験者の性別，事象回復日，事象の臨床経過を追加した．事象の転帰を「回復せず」から「回復したが後遺症あり」に更新した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追跡調査情報：追加の臨床検査の結果が提供された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追跡調査情報：事象の転帰を「回復したが後遺症あり」から「回復」に更新した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追跡調査情報：投与計画を追加した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

2)　敗血症性ショック

SAE 発現の 30 日以内に投与された薬剤には，炭酸カルシウム，コレカルシフェロール，眼科用ヒアルロン酸ナトリウム，バクロフェン，パントプラゾール，アルブミン，メチルプレドニゾロン，グルコン酸カルシウム，塩化カリウムがあった．

日付は不明だが、プラスマフェレシス療法のための中心静脈カテーテルを留置した．日付は不明だが、中心静脈カテーテルを抜去した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 138，前回のプラセボ投与の 120 日後），被験者にグレード 3 の敗血症性ショックが発現し，この事象は以前に抜去した中心静脈カテーテルと関連があると考えられた．空気塞栓症の可能性を評価するためにオーダーした CT スキャンの最中に，急性呼吸困難が発現した. CT スキャン中のバイタルサインは心拍数 30 回/分及び酸素飽和度 40%であった．挿管が必要であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 00:13 に実施した臨床検査の動脈血液ガス分析（検査時点の酸素供給量は不明）の結果は pH 6.978（7.35～7.45），PCO2（二酸化炭素分圧）113.9 mmHg（35～45），PO2（酸素分圧）298.6 mmHg（80～100），重炭酸塩 26.1 mmol/L（21～27），O2（酸素飽和度）99%（92～98.5）であった．気管内チューブを挿入して人工呼吸を開始した後,バイタルサインが正常値に戻ったと報告された. 同日 00:23 に実施した ABG の結果は，pH 7.220，PCO2 60.6 mmHg，PO2 94.5 mmHg，重炭酸塩 24.2 mmol/L 及び O2 飽和度 94.9%であった．00:36 の時点でアンモニア濃度は 79 ug/dL（20～80）であった．治験責任医師は PCO2 の上昇が呼吸停止の原因であると判断した．集中治療室（ICU）に移した．00:36 の心臓マーカー検査の結果は，hs-TnI（高感度トロポニン I）23.8 ng/L（16.1 未満）であった．03:04 の時点の HS-CRP（高感度 C 反応性たん白）は 1.87 mg/dL（0.01～0.3）であった．代謝関連検査項目の結果は，総たん白 4.3 g/dL（6.7～8.3），アルブミン 3.3 g/dL（3.8～5.3），グロブリン 1.1 g/dL（1.3～4.7），総ビリルビン 0.26 mg/dL（0.2～1.2），AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）122 IU/L（8～38），ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）178 IU/L（4～44），ALP（アルカリホスファターゼ）36 IU/L（35～104），ナトリウム 142 mmol/L (135～145)，カリウム 4.2 mmol/L (3.5～5.5)，クロール 114 mmol/L (98～110)，血中尿素窒素 18.4 mg/dL (8～22)，クレアチニン 0.65 mg/dL (0.5～0.9)，カルシウム 6.7 mg/dL（8～10.8），マグネシウム 1.9 mg/dL（1.8～2.6），リン 0.6 mg/dL（2.5～5.5）であった．凝固検査には比較的特記すべき所見はなく，PT（プロトロンビン時間）16.2 秒（11.9～14.8），INR 1.32（0.87～1.2），aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）35.8 秒（29～45），D ダイマー0.75 ug/ml（0～0.4）であった．08:21 に MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）の確認のため鼻腔スワブ検体を採取し，培養したが，菌の増殖はなかった．03:04 に実施した関連臨床検査の結果は，WBC（白血球数）50.65 x 10^3 個/μL（4～10），Hb（ヘモグロビン）10.7 g/dL（12～16），Hct（ヘマトクリット）32.8%（36～48），PLT（血小板）256 x10^3 個/μl（140～400），分葉核好中球 85%（基準範囲 50～75），リンパ球 8.9%（20～44），ANC（好中球絶対数）43.04 x10^3 個/μL（基準値の情報なし），ESR 2 mm/h（0～20）であった．08:21 に採取した血液培養検体 2 本は 5 日後にも増殖はなかった．喀痰培養に増殖を認めなかった．09:00 時点の乳酸は 2.45 mmol/L（0.5～2.2）であった．ほぼ同時刻の乳酸脱水素酵素は 806 IU/L（263～450），

プロカルシトニンは 11.59 ng/mL（基準範囲：敗血症のカットオフ値 0.5 ng/mL 未満，重症敗血症/敗血症性ショックのカットオフ値 2.0 ng/mL）であった．10:00 に実施した尿検査の特記すべき所見は，尿たん白 1+，血尿 3+，亜硝酸塩陰性，WBC 陰性という結果であった．尿検体の顕微鏡学的検査の結果は，WBC 1～4 個（0～4），RBC 30～49 個（0～4），上皮細胞 1～4 個（0～9）であった．同日に採取した尿検体の培養では，当初増殖を認めなかったが，のちに *Streptococcus sanguinis* 10,000 CFU/mL が増殖した. 10:13 の時点で HS-CRP（高感度 CRP）の値は 4.81 mg/dl まで上昇し（0.01～0.3），10:22 には hs-TnI は 183.3 ng/L まで上昇した．同日 16:27 の ABG の所見は pH 7.449, PCO2 33 mmHg, PO2 54.6 mmHg, 重炭酸塩 22.4 mmol/L, O2 92.8%であり, 16:46 の全血球計算の所見は WBC 31.66 x 10^3 個/µl, Hb 10.7 g/dL, Hct 32.2%, PLT 219 x 10^3 個/µL, 分葉核好中球 80.6%, リンパ球 11.8%, ANC 25.51 x10^3 個/µL であった．

日付は不明だが，入院中に胸部 X 線検査を実施した．敗血症/敗血症性ショックの病因は肺炎であると考えられた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，抗生物質治療としてバンコマイシン及びピペラシリン及び酵素阻害薬の投与を開始した．ノルエピネフリン，塩化ナトリウム，ヘパリンの IV 投与による治療も行った．

Day 139*　，敗血症性ショックは回復したと判定された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した臨床検査の尿培養の結果は 1000 CFU/m であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に抜管した．　Day 144*　に一般病棟に移った．

被験者への最終投与は SAE 発現の 30 日以上前に行われていたことから，SAE 発現の結果による治験薬に対する措置は「非該当」とした．

治験責任医師は，敗血症性ショックと治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は中心静脈カテーテル関連感染と報告された．治験責任医師は敗血症性ショックの病因として「肺炎の可能性は除外される」と報告し，起炎菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と報告された．

(22) 被験者[redacted]

1) 中枢神経感染，視神経脊髄炎関連疾患，進行性多巣性白質脳症（AESI でもある），心停止後症候群，肺炎

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 6[redacted] 歳の女性である．被験者への治験薬の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．OLP に移行し，OLP における Inebilizumab の投与は　Day 219*　に始まった．本事象発現前の治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）と診断された．病歴には，慢性気管支炎（19[redacted] 年，継続中），変形性関節症（20[redacted] 年，継続中），右三叉神経痛（20[redacted] 年，継続中），手根管症候群（20[redacted] 年，継続中），NMO［発作のタイプ：脊髄炎；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted] 年（日付は不明）］があった．20[redacted] 年[redacted] 月までは，被験者の治療としてアザチオプリン 50 mg/day を投与していた．

SAE 発現の 30 日以内に投与された併用薬には，カルバマゼピン，ガバペンチン，アミトリプチリン，ケトプロフェン，ニトロフラントイン，オメプラゾール，Tramacet（トラマド

*新薬承認情報提供時に置き換え

ール/アセトアミノフェン），アスピリン（アセチルサリチル酸）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 222，前回の Inebilizumab 投与の 3 日後），グレード 4 の NMO 発作と思われる事象が発現し，入院が必要であり，生命を脅かす事象とも判定された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間，家族によれば被験者は普段より対話が少なく静かであり，記憶能力，発語，食欲に変化はなかったが，傾眠状態の増加を認めた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，家族によれば何事にも無関心で，体を休めるばかりであった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，家族は会話ができず，右上下肢に脱力があることに気づき，緊急治療室（ER）に搬送した．

Day 228*　，亜急性の失語症及び右不全片麻痺の評価を行うために，緊急治療室（ER）を受診した．脳 CT スキャンにより左前頭頂部に低吸収病変が判明した．追加の臨床検査の結果は，尿中の細菌の存在以外は正常であった．左頭部の脳卒中の予備的診断がつき，入院した．重症度はグレード 4 とされた（重症度に関するデータなし．状態は安定とも記録）．治験責任医師によると，治療はアスピリン（アセチルサリチル酸）に留め支持療法として補液の IV 投与とされた．線維素溶解（血栓溶解）薬は本療法のタイムウィンドウを外れていたため，線維素溶解（血栓溶解）薬の IV 投与は行わなかった．更に頚動脈の複式超音波スキャンも実施しなかった．カルバマゼピン，ガバペンチン，アミトリプチリン及びニトロフラントインの投与を中止した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで失語症及び右不全片麻痺の症状は安定していたが，カルバマゼピン投与再開後，傾眠が増加し，傾眠状態になった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，カルバマゼピンの投与を一時中断した．カルバマゼピンの中断にもかかわらず，傾眠状態は続いた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，チアノーゼを伴う全身性強直性間代性発作が 2 回発現し，臨床症状が著しく悪化した．ジアゼパム及びフェニトインによる治療を開始した．医師が呼吸困難，チアノーゼ，除皮質姿勢を認めた後，気道の管理レベルを上げる決断を下したが，挿管手順中，被験者にグレード 4 の心肺停止が発現したため心肺蘇生（CPR）を試みたところ，1 分後に蘇生した．ジアゼパム及びフェニトインを投与した．集中治療室（ICU）に移った．脳 CT スキャンでは，右頭頂部白質の新たな低吸収病変と，前頭部/頭頂部に浮腫を伴わない左優位の両側白質の低吸収所見を認めたため，グレード 4 の神経感染（中枢神経系（CNS）の感染），特にグレード 4 の進行性多巣性白質脳症（PML）が疑われた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験責任医師は，担当神経科が CT 画像上の病変が PML に関連するものではないかと疑っていると報告した．引き続き入院，神経学的機能には入院時以降大きな変化はなかった．脳脊髄液（CSF）検体による John Cunningham ウイルス（JCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査を依頼した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，腰椎穿刺（LP）を実施した．脳脊髄液（CSF）の初回分析では，検体の汚染が疑われるわずかな細菌を認めた以外，異常所見を示さなかった．CSF 分析の所見は，詳細不明な細胞 1 個，グルコース 71，たん白質正常（15.5），グラム陽性（+）球菌（恐らくは汚染）であった．CSF 検体を JCV PCR 分析のため，異なる臨床検査機関 2 ヶ所に送付した．これらの検査機関の結果は一致しなかった．1 つ目の検査機関（[redacted]）が JCV の

*新薬承認情報提供時に置き換え

DNA を検出不能と報告したのに対し，2 つ目の検査機関（[redacted]）は JCV の DNA が検出可能と報告した．感染の可能性があるほかのウイルスについても CSF を用いて検査を行い，結果が出るのを待っている状態であった．前回の CSF 分析の結果が一致しなかったことから，超高感度 PCR 分析のため検体を National Institute of Health（NIH）に送付した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脳磁気共鳴画像検査（MRI）を実施したところ，ガドリニウム造影前後の T2/FLAIR 画像上，左前頭部下部に高信号病変を多数認め，左レンズ核及び尾状核頭，左前頭部及び頭頂部の白質，膝部及び左内包後脚，右頭頂部白質及び左頭頂部白質まで拡がっていた（20[redacted] 年[redacted] 月の MRI 検査以降に進展）．治験担当放射線科医の読影によると PML を考慮しなければならなかったが，この診断に対して検討すべき多くの特徴が存在していた．つまり，病変は広汎で融合性で大脳基底核を巻き込んでおり，U 線維及び皮質灰白質には病変が及ばない傾向を示し，造影剤によるコントラスト増強領域が少数存在していた．治験担当放射線科医によると，MRI 所見だけを見れば急性脱髄性症候群，例えば急性散在性脳脊髄炎（ADEM）などと合致する所見が多いが，臨床状況を考慮するとこの病態の可能性は低いとのことだった．最後に，浮腫，mass effect，典型的な増強を認めなかったことから，免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の可能性は低かった．

日付は不明だが，継続して補液投与を除く追加の薬理学的介入は行われず，補助換気下にあった．Glasgow スコアは 8～9 であった．数日以内に気管切開及び胃瘻造設術の施行が予定されていた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 245，前回の Inebilizumab 投与の 26 日後），多量の分泌物により低酸素症及び心肺停止に至った．家族は蘇生措置を拒否し，被験者は死亡した．被験者にグレード 5 の人工呼吸器関連肺炎（院内肺炎）が発現したことが疑われた．死亡証明書によると，死因は NMO，院内肺炎，PML の疑いであった．被験者の家族が剖検を拒否したため，分析用の脳検体を採取できなかった．死亡証明書は得られなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，超高感度 PCR 分析用に送付した CSF 検体の検査結果が NIH から返ってきたが，JCV は検出不能であった．

治験責任医師は，PML の可能性，恐らくは CNS 感染，心停止後症候群，院内肺炎，人工呼吸器関連肺炎，恐らくは NMO 発作の事象は治験薬と関連があったが，治験実施計画書が定めた手順とは関連なしと報告した．心停止後症候群の他の病因として低酸素症が記録された．また，事象の他の病因は免疫抑制状態，低酸素症による心停止，院内肺炎であるとも報告された．

治験依頼者は，治験薬との関連性を，院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎，恐らくは NMO 発作，心停止後症候群については「関連なし」と評価し，PML の可能性及び恐らくは CNS 感染については「関連あり」と評価した．治験依頼者は，新規脳病変出現後の心肺合併症により死亡したと結論付けた．脳 MRI 及び CSF 検体の JC ウイルス検索では特定の診断を確定できなかった．これらの炎症性脳病変の鑑別診断としては，PML，急性散在性脳脊髄炎，非定型 NMOSD 発作などがあった．診断が確定しておらず，この事象の発現数が 1 件のみであったことから，NMOSD における治験薬のリスク/ベネフィット評価の変更は必要ないとした．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象に関する詳細情報が提供された．事象名を脳卒中から脳卒中/心停止後症候群及び中枢神経感染の可能性に更新し，発現日を更新した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：過去の NMO 発作に関する詳細情報及び事象に関する詳細情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象名を，脳卒中/心停止後症候群及び中枢神経感染の可能性から，心停止後症候群/CNS 感染の可能性/PML の可能性/NMO 及び院内肺炎（グレード 5）に更新した．臨床検査及び診断的検査の結果の詳細，及び事象に関する追加の詳細情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：画像検査に関する詳細情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：臨床検査に関する詳細情報，事象に関する詳細情報，死因に関する治験依頼者の評価が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：臨床検査に関する詳細情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：心停止後症候群及び恐らく NMO 発作と思われる事象の重症度をグレード 4 とした．院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎はグレード 5 とした．事象の詳細及び事象発現による治験薬に対する措置の情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象の詳細情報が提供された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：臨床検査の結果に関する詳細情報及び事象の追加の詳細情報が提供された．

(23) 被験者[redacted]

1) 女性乳癌

被験者[redacted]は，プラセボ群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．被験者へのプラセボの初回投与日と，この事象発現前のプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．被験者には Inebilizumab は投与されなかった．

被験者は 20[redacted] 年に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．病歴には，マラリア（19[redacted] 年），網膜剥離（20[redacted] 年）があった．手術歴及び処置施行歴には近視矯正手術（19[redacted] 年），胆嚢切除術（20[redacted] 年）があった．スクリーニングの際，あらゆるタイプの癌に関する家族歴について言及していなかった．被験者の遺伝的背景は不明であった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連のある併用薬には，クロロピラミンがあった．

日付は不明だが，定期的なマンモグラフィーにおいて，Breast Imaging Reporting and Data System（BI-RADS）4b に分類される所見が認められたため，生検の予定が組まれた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の生検にて，粘液性腺癌が明らかになった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196，前回プラセボ投与の 181 日後），重症度グレード 3 の女性乳癌（腺癌）と診断され，この事象は生命を脅かす事象と判定された．乳癌と診断されるまで，被験者は放射線療法を受けていなかったことが報告された．

翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験実施医療機関は本事象を知った．本事象は RCP の終了後，OLP に移行する前に発現していたため，被験者に Inebilizumab は全く投与されなかった．SAE

が発現した時点で治験への参加を中止し，それ以降治験のための来院はされなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で状態は安定しており，手術（詳細不明）後，化学療法（詳細不明）を受けている．これが，被験者の状況に関して治験実施医療機関が更新した最新の情報であった．

本報告時点で，乳癌は継続中であった．

乳癌が発現したために，治験薬の投与を永続的に中止した．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順と乳癌との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は他の病因を遺伝的性質と報告した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：実施した治療及び被験者の情報が更新された．家族歴，遺伝学的検査，放射線療法の詳細情報が提供された．

(24) 被験者[redacted]

1) 尿路感染

被験者[redacted]は，本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けられた4[redacted]歳の男性である．被験者への治験薬の初回投与（SAE 発現前の唯一の投与でもあった）日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

関連する病歴は視神経脊髄炎（NMO）であった．そのほかの病歴の情報は提供されなかった．SAE が発現する 30 日以内に併用薬は投与されていなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 12，前回の Inebilizumab 投与の 11 日後），重症度グレード 2 の尿路感染（UTI）が発現し，入院が必要となった．同日，被験者は発熱及び 2 日間続く排尿困難を伴う赤色尿を呈し，緊急治療室（ER）経由で入院した．更に，注目すべき所見として，被験者の妻が，被験者の就寝時に数分間にわたり四肢が動く様子を目撃しており，言葉による応答はなかった（この症状は回復した）．ER で測定したバイタルサインは，体温が 38.5℃であることを除き正常であった．身体的検査で咽頭のうっ血と下腹部痛を認め，反跳痛はなかった．そのほかの検査所見は正常であった．神経学的検査所見は正常であったが，診断的精査と治療を行うため被験者は入院した．セフトリアキソン（1 g，1 日 1 回 IV 投与）による治療を行ったところ，経過は良好であった．

同日実施した関連する臨床検査で，尿検査において検体中に白血球 17 個を認め，血液反応陽性，白血球エステラーゼ陽性であった．白血球（WBC）数が 13,380（個/μL）であったことを除き，血液生化学検査の結果は正常であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に腰椎穿刺を実施したところ，脳脊髄液（CSF）は正常であった．この入院中に心電図検査（ECG）も，尿培養も行わなかった．本報告時点では，脳波検査（EEG）の結果を待っているところであった．

Day 17*　に退院し，同日，この SAE は回復したと判定した．本事象が発現したことによる治験薬に対する措置はなく，RCP の Day 15 である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定通り治験薬を投与した．

治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因は報告されなかった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

(25) 被験者 [redacted]

1) 肺炎

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 3[redacted] 歳の男性である．被験者への初回投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，これは SAE 発現前の最終投与でもあった．

関連する病歴には，視神経脊髄炎（NMO）（20[redacted] 年，継続中）があった．SAE が発現する 30 日以内に投与された関連する併用薬には，Encorton（polfa），Polprazol（オメプラゾール），ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム），パラセタモール，Nytol（ジフェンヒドラミン）があった．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日が Day 1 の来院であった．身体的検査を行ったところ感染の症状を認めず，治験薬（プラセボ）を投与し，有害事象（AE）は発現しなかった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者の発熱の症状が始まった（体温の情報は提供されなかった）．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4，前回のプラセボ投与の 3 日後），被験者は重症度グレード 3 の肺炎のため入院した．Day 1 の来院時に行った臨床検査の結果は白血球増加症（検査値情報は提供されなかった）を示しており，来院前から徐々に肺炎の症状が進展していたことから，症状と治験薬との間に関連性がないことを示唆していた．オーグメンチン（アモキシシリン/クラブラン酸），Amikin（アミカシン），解熱のための Perfalgan（アセトアミノフェン）（体温の情報は提供されなかった），潰瘍予防のための Controloc（パントプラゾール）の投与を開始した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，メトロニダゾールによる肺炎の治療を開始した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，下痢の予防のため lacidofil を投与した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，別の病院の神経科に転院した．

Day 17*　，肺炎は回復し退院した．

この事象が発現したことによる治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，治験薬及び手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，NMO が胸部可動性障害を伴っていたことから，NMO をこの事象の他の病因として記録した．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した追跡調査情報：被験者の性別，治験薬のロット番号及び使用期限，併用薬，入院終了日，最終的な転帰の情報が提供された．入院に関する追加の詳細情報が提供された．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した追跡調査情報：より明確な SAE form が提供された．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した追跡調査情報（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にも全く同じ情報を受領した）：事象と NMO との間に関連性があると判定した理由が記録されていた．本事象の起炎菌に関するデータが存在しないことが記録されていた．

2) 視神経脊髄炎関連疾患

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，四肢の脱力の増悪と新たな膀胱/腸管機能不全が発現し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発作評価のための来院に至った．治験責任医師はこの症状が NMO 関連性であったと判定し，眼科による診察及び EDSS 評価（EDSS は 8.0 まで上昇）の結果を検討した後で，治験責任医師は治験実施計画書が定める脊髄炎の発作基準に適合していると判定した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 日まで，メチルプレドニゾロン IV 投与による治療を行った．被験者は治験

*新薬承認情報提供時に置き換え

の OLP に移行することを選択した.

Day 53*　，OLP で最初の Inebilizumab を投与した．この日の EDSS は 8.0 であり，臨床検査所見は WBC 数及び好中球数が正常（それぞれ 8.53 及び 5.79 x 10^3/μl），ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数も正常であった．血液生化学検査は正常範囲内であった.

OLP の Day 1 を過ぎると，被験者は特定の症状を訴えなくなっていた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関が被験者の母親に電話連絡をしたところ，母親は，被験者の体力が弱っており食欲がないこと，発熱又は感染はないこと，新たな神経系症状も出現していないことを報告した．被験者は医師の診察を受けていなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日朝（Day 62，Inebilizumab の前回投与の 9 日後），母親が被験者が息をしていないことに気付き，救急車を呼んだ. 救急医は被験者が自宅で死亡したと報告した. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から被験者死亡までの期間に臨床検査は実施していなかった．剖検は行われず，死亡証明書も提供されなかった.

治験責任医師は,特に突然発現した呼吸不全を伴う新たな発作が出現していたことに加え，感染の証拠がなかったこともいくらか考慮して，この死亡と NMO との間に関連性があると判断した．治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，治験における治療及び治験実施手順との因果関係を「関連なし」と報告した.

治験依頼者による評価：死因は明らかではない．被験者は治験実施医療機関の診療手順に従って NMO 発作の治療を受けており，治験の OLP への移行日には状態が安定していたと記録されている．被験者は 9 日後に死亡したが，新規発作又は発作の悪化のエビデンスは不明である．死因は，NMO 発作の悪化が高位頚髄に及んだことによる呼吸機能の障害，肺塞栓症，不整脈，又は敗血症（尿路性敗血症又はその他）の可能性がある．したがって，治験依頼者は，治験参加のためにそれまで実施していた免疫抑制療法を中止しなければならないという治験の要求事項が，被験者が死亡に至った事象の経過に与えた可能性を排除できない.

(26) 被験者[redacted]

1) 足骨折

被験者[redacted] は，本剤群に無作為に割付けられた 5[redacted] 歳の白人女性であり，初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった. 被験者への SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に NMO と診断され，血清 AQP4-IgG は陰性である．ほかの病歴として慢性膀胱炎が報告されており，SAE 発現時点においても継続中であった．SAE 発現の 30 日以内に併用薬は投与されていなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 602，Inebilizumab の最終投与の 36 日後），左足を骨折し入院が必要となった．同日早朝，左足首を捻挫し，床に倒れこみ左足を骨折した．入院中に実施した事象の治療には，骨接合及び左下肢の固定があった．　Day 608*　に退院した.

Day 618*　に事象は回復したと判定された.

この事象の発現による治験薬に対する措置はなかった.

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は Inebilizumab との因果関係を「関連なし」と報告した．他の病因として事故による外傷と報告された．

(27) 被験者 [redacted]

1) 皮下組織膿瘍，好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応

被験者 [redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 2[redacted] 歳の女性である．治験薬の初回投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった．被験者は OLP に移行し，OLP の Inebilizumab 投与を Day 112* に開始した．この事象が発現する前の治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった．

20[redacted] 年に視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）と診断された．ほかの病歴にはうつ病（20[redacted] 年，継続中），尿路感染（20[redacted] 年，継続中）があった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された併用薬には，プレドニソンがあった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，直近の NMO 発作が発現し，高用量のコルチコステロイドを投与した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，カルバマゼピンによる疼痛治療を開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は微細な斑状皮疹に気付いた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，投与量約 40 mg でプレドニソン経口投与を開始し（レスキュー療法），投与量は徐々に減量した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，浮動性めまいを覚え，目が黄色く見えることに気付き，これは黄疸の症状と合致した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 475，Inebilizumab の前回投与の 155 日後），左肘にグレード 3 の膿瘍（皮下）が発現したが，被験者には同様の膿瘍を経験した記憶がなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は微細な斑状皮疹が出現したことを治験責任医師に報告した．治験責任医師は，カルバマゼピンの服用を中止し，症状を確認するために来院するよう（電話で）伝えた．カルバマゼピンの服用を永続的に中止したことが確認された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，関連性のない膿瘍が肘部及び臀部に発現したため入院した．2 回にわたり外科医が膿瘍を診察し，手術は必要ないと判断された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，オーグメンチン（アモキシシリン/クラブラン酸）IV 投与による治療を開始した．膿瘍の治療後，毛包炎及び蜂巣炎の発現を確認した．被験者は過去に，発作のための Medrol（メチルプレドニゾロン）IV 投与，ステロイド経口投与及び/又は血漿交換治療を受けていた（発現日不明）．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，肝機能検査（LFT）の値は総ビリルビン 109 umol/L（5～21），ALT 579 U/L（7～35），AST 191 U/L（13～35），ALP 340 U/L（42～98）と著しく悪化した．日付は不明だが，肝臓の超音波検査を受け，肝炎検査は陰性であり，肝臓専門医が生検の施行を検討した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，総ビリルビン値は 159，ALT が 594，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は 1199 U/L であった（正常値は 40 未満）．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，抱合型ビリルビン（DBil）は 144 umol/L（0～3）であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者の発疹が拡大したため皮膚科が検査したところ，カルバマゼピン投与に続発したグレード 3 の好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）症候群（又は抗けいれん剤過敏症症候群）であることが判明し，この事象により入院期間が延長した．入院中，被験者は毛包炎（非 MRSA）及び疥癬（AE として報告）も診断された．バンコマイシンによる治療を開始した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査所見は，クレアチニン 46 umol/L（49～90），総たん白 52 g/L（60-78），総ビリルビン 162 umol/L（5～21），抱合型ビリルビン 144 umol/L（0～3），アラニントランスアミナーゼ（ALT）464 U/L（7～35），アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）218 U/L（13～35），アルカリホスファターゼ（ALP）407 U/L（42～98），乳酸脱水素酵素（LD）329 U/L（100～190），C 反応性たん白 48 mg/L（10 未満），ヘモグロビン 10.4 g/dL（12～15），赤血球分布幅 18.4%（12.4～17.3），リンパ球 0.81 x 10^9/（1.40～4.50）であった．A 型肝炎 IgG，A 型肝炎 IgM，B 型肝炎及び C 型肝炎はいずれも陰性であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，総ビリルビンは 108，ALT 391 であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，スワブ検体を採取し，培養検査に供した．グラム染色陽性細菌の培養で黄色ブドウ球菌の著しい増殖を認め，クロキサシリンに感受性を，エリスロマイシン/アジスロマイシン，クリンダマイシン，トリメトプリム-スルファメトキサゾールに耐性を示した．メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が分離された．

Day 481*　　，グレード 3 の膿瘍（皮下）は回復した．本報告時点で，DRESS 症候群（又は抗けいれん剤過敏症症候群）事象は継続していた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，総ビリルビンが 37，ALT 368，AST 173，ALP 690 であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，皮膚パンチ生検検体を採取した．病理検査の結果は，グラム陽性球菌を認める急性壊死性炎症であった．日付は不明だが，腎機能，ナトリウム，カリウムの値を測定し，正常範囲内であることを確認した．治験責任医師は，被験者が GIT 薬理学/肝臓病学及び感染症の各部門と相談の上，肝毒性作用を有する可能性のあるそのほかの薬剤の投与を徐々に中止したことを記録した．蜂巣炎の再発（AE として報告）のため，肝生検は延期した．

DRESS 症候群（又は抗けいれん剤過敏症症候群）事象の発現による治験薬に対する措置は，「その他:被験者が同意を撤回した」とした．治験薬及び膿瘍（皮下）に対する措置は，「その他．治験薬との関連なし」と報告された．

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順と DRESS 症候群事象（又は抗けいれん剤過敏症症候群）との因果関係を関連なしと報告した．事象の他の病因は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与開始したカルバマゼピンの使用と報告された．治験責任医師は，IP が免疫抑制剤であること，及び被験者が直近の NMO 発作に対するプレドニソンの漸減経口投与を受けていた（治験基準を満たしていなかった）ことの，2 つの免疫抑制剤の組み合わせが膿瘍の発症リスクを高めた可能性があることから，膿瘍（皮下）と治験薬との因果関係を関連ありと報告した．治験参加前の被験者に膿瘍の病歴はなかった．

治験責任医師は，皮下膿瘍と治験実施計画書が定めた手順とは，関連なしと判定した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：治験責任医師は，膿瘍（皮下）と治験薬について，関連ありと評価した根拠を提供した．プレドニソンの投与量の情報が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した培養検査及び腎機能検査の結果を追加した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した病理検査の結果が提供された．追加の有害事象として毛包炎（非 MRSA）及び疥癬が報告された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：事象名「DRESS 症候群」を，「DRESS 症候群（又は抗けいれん剤過敏症症候群）」に更新した．グレード 3 の膿瘍の転帰は

*新薬承認情報提供時に置き換え

Day 481* に回復した．DRESS 症候群（又は抗けいれん剤過敏症症候群）が発現したことによる治験薬に対する措置を「非該当：被験者が同意を撤回した」に更新した．カルバマゼピン投与中止日が提供された．肝機能検査及び超音波検査の結果が提供された．オーグメンチン及びバンコマイシン投与中止日を更新した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：腎機能検査及びナトリウムの検査結果が提供された．毛包炎及び蜂巣炎は有害事象の条件に一致していた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報：カルバマゼピンの投与を永続的に中止したことを確認した．

(28) 被験者[redacted]

1) 片頭痛，低血糖

被験者[redacted] は，プラセボ群に無作為に割付けられた 4[redacted] 歳の女性である．この被験者へのプラセボの初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，SAE 発現前のプラセボの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

日付は不明だが被験者は視神経脊髄炎（NMO）と診断された．関連する病歴には，多嚢胞性卵巣症候群（POS），軽度のうつ病，副鼻腔炎があった．被験者にはおよそ 19[redacted] 年頃から片頭痛の病歴があり，青年期に多数回のエピソードを経験していたが，成人期にはエピソードの頻発はなくなった．

SAE 発現の 30 日以内に投与された関連する併用薬には，疼痛管理のためプレガバリン（リリカ）[150 mg，経口投与，1 日 2 回]及びアミトリプチリン（Tripoline）[50 mg，経口投与，1 日 1 回]，痙直のためバクロフェン[20 mg，経口投与，1 日 2 回]及びクロナゼパム（Pivopril）[1 mg，経口投与，1 日 1 回]があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30，前回のプラセボ投与の 15 日後），グレード 3 の重度の片頭痛の悪化が発現し，Day 32* にグレード 3 の片頭痛の悪化のために民間医療機関に入院した．Day 34* に退院した．治験責任医師によると，この入院に関する追加情報は得られなかった．

同日，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34，最終のプラセボ投与の 19 日後），被験者は退院の 1 時間後に構語障害及び右半身の軽度の片麻痺に気付き，錯乱状態を感じたと報告した．そのほかの症状には，重度の頭痛，悪心，嘔吐があった．グレード 3 の低血糖のために再入院し，血糖値は 2 mmol/L であった（基準値の情報なし）．低血糖の原因は頻発性の嘔吐及び食欲不振とされた．

治験責任医師は頻発性の嘔吐及び食欲不振は片頭痛との関連があると考え，別に定める SAE の報告基準には該当しなかった．民間施設に入院したために，入院中の臨床経過，臨床検査情報，治療情報は入手できなかったと報告された．

Day 37* ，片頭痛の悪化（SAE）は回復したと判定された．その時点で片頭痛，食欲不振，又は嘔吐のさらなる症状はなかった．

Day 38* ，低血糖（SAE）は回復したと判定され，退院した．その時点で，筋力及び認知がベースラインまで完全に回復したことを報告した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は,片頭痛の悪化及び低血糖の事象について入院が必要となったことから「重篤」と判定した.

この事象の発現により治験薬に対する措置はなく，被験者は引き続き治験に参加した.

治験責任医師は，片頭痛の悪化及び低血糖事象に関して，治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：低血糖事象の回復日の更新，事象の臨床経過が提供され，その内容に応じて叙述を更新した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：追加の病歴，そのほか記載した事象の SAE 判定状況，事象が発現により治験薬に対する措置に関する更新情報，退院日．それらの内容に応じて叙述を更新した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象名を「片頭痛」から「片頭痛の悪化」に変更した．治験責任医師は，治験薬と片頭痛事象との間に関連性がなかったことから，治験薬の早期の投与中止や投与量の調整は行わず，計画されている治験薬の全用量が投与され，被験者は治験への参加を継続していることを確認した.

(29) 被験者[redacted]

1) 尿路感染

被験者[redacted] は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割付けられた 6[redacted] 歳の女性である．被験者は OLP に移行し，OLP の Inebilizumab 投与を　Day 197*　に開始した．本事象発現前の治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった.

被験者は 20[redacted] 年に視神経脊髄炎（NMO）と診断された．関連する病歴には，脊髄症を伴わない腰仙部脊椎症（19[redacted] 年，継続中），手根管症候群（20[redacted] 年，継続中），糖尿病（20[redacted] 年，継続中），高脂血症（20[redacted] 年，継続中），帯状疱疹（20[redacted]～20[redacted] 年），脊髄症を伴わない頚椎症（20[redacted] 年，継続中），便秘（20[redacted] 年，継続中），尿路感染（20[redacted] 年），神経因性膀胱（20[redacted] 年，継続中），尿失禁（20[redacted] 年，継続中），子宮頚部異形成（20[redacted] 年，継続中）があった.

SAE が発現する 30 日以内に投与された併用薬には，Bafen（バクロフェン），Jardiance（エンパグリフロジン），Glimet（グリメピリド/メトホルミン），Urief（シロドシン），Livalio（ピタバスタチン），Pitator（ピタバスタチン），プレガバリン，Dupin（ジアゼパム），Rivotril（クロナゼパム），Paran（アセトアミノフェン），Through，Topcef（セフラジン），Baccida（ノルフロキサシン），Neurontin（ガバペンチン），サインバルタ（デュロキセチン），Methycobal（B12），チザニジン塩酸塩（HCL），ミラベグロン，TIE SHR SHU パップ剤（フルルビプロフェン）があった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 372，Inebilizumab の最終投与の 161 日後），被験者に重症度グレード 2 の尿路感染が発現し，入院が必要となった．被験者は慢性頻尿及び夜間頻尿に悩まされていた．過去数日間，排尿頻度，尿意切迫，排尿困難症状の悪化が出現していた．左恥骨上痛が出現し，悪臭を伴う混濁尿が認められた．発熱又は悪寒の症状はなかった．同日実施した尿顕微鏡検査の結果は，黄色尿，混濁あり，グルコースレベル 1500 mg/dL（基準値 30～50），ケトン体 2.5 mg/dL 未満（基準値 2.5～7.5），潜血（OB）0.2 mg/dL（基準値 0.3 未満），

*新薬承認情報提供時に置き換え

たん白質 200 mg/dL(基準値 10～20 未満), 亜硝酸塩 2+に上昇(単位及び基準値の報告なし), ビリルビン 0.5 mg/dL 未満（基準値 0.5～0.4），比重 1.027（基準値 1.003～1.030），pH 5.5（基準値 5.0～8.0), ウロビリノーゲン 1.5 mg/dL 未満(基準値 1.5 未満), 白血球エステラーゼ 500 個/uL（基準値 25 未満），赤血球（RBC）高倍率 1 視野（HPF）あたり 35～50 個（基準値 0～3），白血球（WBC）100/HPF 以上（基準値 0～5），上皮細胞 5～10/HPF（基準値 0～5），細菌 4+，真菌，寄生虫及び粘液は陰性であった.

Day 373*　　尿路感染のために神経科病室に入院した．入院時，尿培養検査の結果が B 群 β-連鎖球菌及びセラチア・マルセッセンス陽性であったため，Claforan（セフォタキシム）の投与を開始した．腎エコー検査は，両側腎臓の軽度の水腎症と，混濁尿を伴う慢性膀胱炎を示した．フォーリー・カテーテルを挿入した．尿の色調は混濁黄色尿から透明なオレンジに変化した（uroprin 使用）．尿培養検査は大腸菌の増殖を示した．入院中，発熱，悪寒，排尿困難, 側腹部痛又は叩かれるような圧痛はなかったが, フォーリー・カテーテル抜去後，尿漏れ，排尿頻度の増加，尿線狭小を伴う夜間頻尿，恥骨上痛を認めた．Betmiga（ミラベグロン），Tizaflex（チザニジン塩酸塩），Bafen（バクロフェン），Uroprin（フェナゾピリジン塩酸塩）による治療中も症状は持続した．抗コリン作用を得るために Fronil（Imimine）25 mg/錠（就寝前に 2 錠）を治療に追加した．排尿頻度，恥骨上部の不快感，夜間頻尿（1 晩 4～5 回から 1 晩 2～3 回に減少）が改善したものの，尿閉が認められた.

Day 379*　　に実施した尿顕微鏡検査の結果は，オレンジ色の透明尿，グルコースレベル 500 mg/dL，ケトン体 2.5 未満，潜血 0.03 mg/dL，たん白質 10 mg/dL 未満，亜硝酸塩 1+，ビリルビン 0.5 mg/dL，比重 1.009，pH 6.0，ウロビリノーゲン 1.5 mg/dL 未満，白血球エステラーゼ 25 個/uL 未満，RBC 0～2 /HPF，WBC 0～2/HPF，上皮細胞 0～2/HPF，細菌 1+，真菌，寄生虫及び粘液すべて陰性であった．同日，尿路感染事象は回復したと判定された.

入院期間中，被験者は，NMO と診断されて以来観察されていた全身の脱力，疲労，右上肢と左手指のしびれ感を訴えた．体幹の脱力が観察されたが，この症状は退院前に軽度の改善を示した．入院中は霧視，頭痛，浮動性めまい，悪心，嘔吐，又は筋力の低下は認めなかった.

Day 383*　　退院した．現在使用中の薬剤の過活動性膀胱に対する便益と合併症を説明したところ，退院後にカテーテル処置を 1 回受けることを選択し，退院後の泌尿器科医によるコンサルテーションにて，在宅自己治療のために被験者にカテーテルの挿入方法を指導した.

この事象発現による治験薬に対する措置はなかった.

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書が定めた手順との因果関係を「関連なし」と報告した．治験責任医師は，事象は神経因性膀胱と関連していた可能性ありと報告した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：顕微鏡検査の翻訳.

*新薬承認情報提供時に置き換え

(30)　被験者[redacted]

1)　視神経脊髄炎

被験者[redacted]は，本剤群に無作為に割付けられた5[redacted]歳の男性である．この被験者への治験薬の初回投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，SAE 発現前の治験薬の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった. 被験者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に SFP に入り, その間に本事象を発現した.

関連する病歴には, 20[redacted]年, 20[redacted]年, 20[redacted]年及び20[redacted]年に脊髄炎発作を有する NMO（20[redacted]年，継続中），視神経炎発作（20[redacted]年），うつ病（20[redacted]年，継続中），甲状腺機能低下症（20[redacted]年，継続中），右四肢筋力喪失（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）があった．SAE 発現の 30 日以内に投与された関連性のある併用薬には，Fluoksetrin (fluoxetine)，プレガバリン，レボチロキシン，Carbomazopin（カルバマゼピン），ネキシウム（エソメプラゾール），カルシウム，フェキソフェナジンがあった.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は治験実施医療機関に来院し，右足の脱力を訴えた．同日，尿検査及び血液検査を実施したが，報告時点でその結果は報告されなかった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に磁気共鳴画像検査（MRI）を実施したが，報告時点でその結果は報告されなかった.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 436，Inebilizumab の最終投与の 421 日後），グレード 3 の NMO 発作が発現し，重要な医学的事象と評価された．治験実施計画書では RCP 及び OLP 中の NMO 発作は SAE として報告しないが, 本事象は SFP 中に発現しているため SAE として報告した．治験責任医師は，薬剤を服用していないことによる発作の可能性と考えた．治験責任医師の観察下で薬剤を服用，治療が開始された.

NMO の発作の事象は，治験終了時は継続中と報告された.

被験者にはすでに治験薬が投与されていなかったことから，治験薬に対する措置は「非該当」と報告された.

治験責任医師は，治験薬及び治験実施計画書の手順との因果関係を「関連なし」と報告した．NMO の発作は薬剤を服用していない期間に発現した可能性を報告した.

(31)　被験者[redacted]

1)　帯状疱疹（AESI でもある）

被験者[redacted]は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本剤群に無作為に割付けられた5[redacted]歳の女性である．SAE 発現前の Inebilizumab の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった.

関連する病歴には，肥満，びらん性胃炎，逆流性胃炎，脂肪肝，胆嚢ポリープ，糖尿病，緊張性頭痛，眼精疲労，慢性膀胱炎（治験参加時点ですべて継続中）があった．20[redacted]年[redacted]月に視神経脊髄炎（NMO）と診断され，血清 AQP4-IgG 陽性である．過去に行った NMO 維持療法には，20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月までのプレドニゾロン経口投与，20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月までのプログラフ（タクロリムス）投与がある.

SAE 発現の 30 日以内に投与された薬剤には，リリカ（プレガバリン），besoften ローション（ヘパリノイド），magmitt（酸化マグネシウム）500 mg 錠，Nizoral（ケトコナゾール）2% ローション，亜鉛華軟膏，カナグル（カナグリフロジン）100 mg 錠，voglibose，Hirudoid（ヘパリノイド）軟膏，Hyalein mini（ヒアルロン酸ナトリウム）点眼薬，Sancoba（シアノコバ

ラミン）0.02%点眼薬，Nizoral（ケトコナゾール）2%クリーム，Urepearl（尿素）10%クリーム，Almeta（アルクロメタゾンジプロピオナート），Propeto（白色軟パラフィン），アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）0.05%ローション，Voalla クリーム（デキサメタゾン吉草酸塩），Toukakshokitou（漢方薬），Eurax（クロタミトン）10%クリーム，Vesicare（ソリフェナシンコハク酸塩），Lioresal（バクロフェン）錠，Mohrus（ケトプロフェン），サインバルタ（デュロキセチン塩酸塩），レバミピド，Edirol（エルデカルシトール），ジャヌビア（シタグリプチンリン酸塩）25 mg 錠などがある．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 427，Inebilizumab の前回投与の 62 日後），入院が必要となる，グレード 2 の帯状疱疹が発現した（SAE）．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に皮膚病変を肉眼的に観察するために治験実施医療機関とは別の医療機関に入院した．被験者の右臀部及び大腿部（複数の皮膚分節）に病変が出現していた．治験責任医師は「被験者は入院したものの，症状は重篤ではない」と記録した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までは Vicclox（アシクロビル）250 mg の IV 点滴投与によって，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までは cocarl（パラセタモール）の経口投与及びメチコバール（メコバラミン）の経口投与によって治療した．

Day 435*　に退院した．治験責任医師は回復日を　Day 442*　，転帰は回復と報告した．

治験薬に対する措置はなかった．

治験責任医師は，事象と治験薬について「関連あり」と評価した．治験責任医師の判定根拠は，他に帯状疱疹感染のリスク因子が存在していなかったとされた．

(32) 被験者[redacted]

1) ステロイド離脱症候群（中止に至った AE でもある）

被験者[redacted] は本剤群に無作為に割付けられた 7[redacted] 歳の女性である．被験者への初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，本事象発現前の Inebilizumab の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された併用薬には，サインバルタ（デュロキセチン），テグレトール（カルバマゼピン），フェノバール（フェノバルビタール），セルシン（ジアゼパム），リリカ（プレガバリン），ランソプラゾール，チラジン-S（レボチロキシン），Olmetic（ヒドロクロロチアジド），クレストール（ロスバスタチン），besacolin，Fosamax（アレンドロン酸），センノシド，クエン酸鉄ナトリウム，ピコ硫酸ナトリウム，塩酸メトホルミン，テネリア（テネリグリプチン），Magmitt（酸化マグネシウム）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，NMO 発作の悪化が発現した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで経口ステロイドが投与され，治験への参加を継続できるよう，投与量の漸減を行った．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79，Inebilizumab の前回投与の 1 日後），グレード 3 のステロイド離脱症候群，悪心，三叉神経，後頭神経，その他末梢神経の神経痛様疼痛が発現した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から頭痛及び両下肢の浮腫が発現したため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関に来院した．身体的検査及び血液検査を実施したが，異常所見はなく，追跡することと

*新薬承認情報提供時に置き換え