した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの数日間，一般的な風邪様の症状が出ていることに気付いた．OLP の Day 15 に当たる 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，治験実施医療機関に来院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，アセトアミノフェン（Calonal 錠 200）を投与した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，食欲不振，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，OLP の Day 29 に治験実施医療機関に来院し，症状が継続していることを訴えた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からは，重度の食欲不振，悪心，首を屈曲させると増強する頭部の神経痛様疼痛が発現していた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験実施医療機関に来院し，グレード 3 のステロイド離脱症候群のために入院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入院してからも悪心，食欲不振，神経痛様の頭痛の症状は続いていた．治療として，塩化ナトリウム 10%液の IV 投与（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで），BFluid 注入（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで），メチルエルゴノビン（veen D 注入液）IV 投与（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）などを行った．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脳 MRI 検査を行ったところ，NMO が再発していないことが判明した．ステロイド離脱症候群が疑われ，プレドニゾロン（Predonine）12.5 mg/day 経口投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，悪心，食欲不振，神経痛様頭痛の症状は次第に消失した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 日まで，塩化ナトリウムを経口投与した．被験者の症状は完全に改善した．臨床検査データはアジソン病と似ており，好酸球増加症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低血糖，hypoglucocorticoid state を示したため，治験責任医師は hypoglucocorticoid state を疑った．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，ステロイド離脱症候群のため，OLP の治験薬の投与を永続的に中止した．

Day 128*　，ステロイド離脱症候群事象は回復し，同日退院した．

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．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：経口ステロイドの投与日，事象名をグレード 3 のステロイド離脱症候群に更新した．治験薬（関連なし）及び治験手順（関連あり）の因果関係．治療及び検査の結果が提供された．症状の回復日．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：転帰及び SAE 回復日を更新した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復）．退院日が提供され，講じた措置を更新した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：発現日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に更新した．食欲不振などの症状はステロイド離脱症候群が原因で発現したことを確認した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：臨床検査データ（提供されず）が，好酸球増加症，低ナトリウム血症，低カリウム血症，低血糖など，アジソン病に類似していたことを記録した．glucocorticoid state の疑い．併用薬及び病歴を確認した．治療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：因果関係に関する RAVE データベース内の情報と SAE レポートの情報に矛盾があることを記録した．

(33)　被験者[redacted]

1)　霧視

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．治験薬の初回

*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．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．

継続中の関連する病歴は提供されなかった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された関連性のある併用薬には，Lamictal（ラモトリギン）があった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，頭痛，霧視，痙攣発作が発現した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，脳波検査（EEG）を実施し（結果は提供されなかった），同日，ラモトリギン投与を開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，頭痛及び霧視を訴えたため規定外に来院した．神経眼科学的検査の結果は正常であった．

Day 141*　　，精査のため被験者は入院した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，脳の磁気共鳴画像検査（MRI）を実施した．複数の新規脳病変が認められた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脳脊髄液（CSF）検査を実施，グルコース 45 mg/dL，たん白質 34.0 mg/dL，白血球 13，多形核細胞（PMN）30%，単核細胞（MNC）70%，赤血球 0 であった．CSF 検体における John Cunningham ウイルス（JCV）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性であった．血中抗 MOG（ミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白質）抗体検査は陽性であった．免疫グロブリンの IV 投与で治療した．報告時点で追加情報は提供されなかった．

臨床検査，画像検査，診断的検査の結果が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した EEG には，左側に一過性の徐波がわずかに出現していたが持続性はなく，てんかん様活動のエビデンスはなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査の結果は，全血球計算に特記すべき所見はなく，基本的な代謝関連検査項目にも特記すべき所見はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査の結果は，包括的代謝関連検査項目，クレアチンキナーゼ，甲状腺刺激ホルモン，葉酸，ビタミン B12 濃度，ヘモグロビン A1C（%）に特記すべき所見ははなかった．血清中ラモトリギン濃度はわずかに低く，2.80（3.0～15.0 mg/L）であった．妊娠検査は実施しなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，脳の磁気共鳴画像検査（MRI）は前回の検査（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施）よりも顕著な高信号領域を示し，第 4 脳室付近，後面付近の左側脳室周囲，脳室付近の左前頭部に新たな高信号変化が出現し，右側の脳室付近の後面にも少数の新たな高信号変化を認めた．以前に左視神経に沿って認めた高信号は，過去の検査に比べて改善したように見えた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した CSF 検査の基準値が提供され，CSF グルコース（50～70 mg/dL），CSF たん白質（12～60 mg/dL），CSF 白血球（0～10）であった．CSF 検体の IgG オリゴクローナルバンドは陰性，血清検体の IgG オリゴクローナルバンドは陰性，CBA（cell based assay：細胞を用いた測定）法によるアクアポリン抗体の測定は陰性などの，追加の結果が提供された．

Day 159*　，入院の事象は回復したと判定された．被験者は同日退院した．

この事象発現により治験薬の投与を永続的に中止した．

治験責任医師は当初，治験薬との因果関係を「関連あり」と報告した．治験責任医師はのちに，本事象と本治験で検討中の疾患と関連があり，治験薬とは「関連なし」であることを確認した．

所見は本治験において検討中の疾患（抗 MOG 抗体陽性疾患； 血清陰性視神経脊髄炎関連

*新薬承認情報提供時に置き換え

疾患の一形態）が原因となって発現した可能性が高いことから，治験依頼者による治験薬との関連性評価は「関連なし」である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 日に治験責任医師から受領した追加情報： 事象名を「精査のための入院」から「入院」に更新した．治験薬の情報，併用薬，事象に関する追加の詳細情報，事象と治験薬の因果関係が提供された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験責任医師から受領した追加情報： 事象名を「入院」から「右眼の霧視」に更新した．治験責任医師は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現した頭痛，霧視，痙攣発作を非重篤有害事象と判定したことを確認した．

治験責任医師は，被験者の同意の撤回を治験薬の永続的な投与中止の理由として提供し，治験責任医師は，治験薬との因果関係の説明の根拠として，本事象は視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）抗 MOG 疾患と関連性があったことを提供した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験責任医師から受領した追加情報： 被験者が NMO の症状を呈していないこと，関連性のある合併症がないことが報告された．更に詳細な事象の診断的評価は実施せず，被験者の IVIG 療法を継続する計画とされた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験責任医師から受領した追加情報: 被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）と診断され，視神経炎発作が 20[redacted] 年[redacted] 月及び 20[redacted] 年[redacted] 月に，脊髄炎発作が 20[redacted] 年[redacted] 月及び 20[redacted] 年[redacted] 月に発現した．この被験者の病歴には，痙攣発作（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），失神（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）があった．

(34) 被験者[redacted]

1) 第 3 度熱傷

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，これは SAE 発現前の最終投与日でもあった．

関連する病歴には，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の NMO（視神経脊髄炎）発作があった．

SAE が発現する 30 日以内に投与された関連性のある併用薬は報告されなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，以前の NMO 発作の最中に被験者は脚をやけどした（第 3 度）．Day 4*[redacted]，形成外科医が熱傷の臨床経過を観察している最中に，脚の治療（詳細不明），また脚の手術の施行も見込まれたため被験者は入院した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，CBC（全血球計算）を実施したところ結果は正常であった．報告時点で本事象は継続中であった．

この事象の発現による治験薬に対する措置は報告されなかった．

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．他の原因は「その他」とし，NMO の状態と報告された．

(35) 被験者[redacted]

1) 国際標準比増加，尿路感染

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[redacted] は Inebilizumab の初回投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，SAE 発現前の Inebilizumab の最

*新薬承認情報提供時に置き換え

終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にプラセボが投与された）.

関連する病歴には，重症筋無力症（20[redacted]年から，寛解中），抗リン脂質抗体症候群（19[redacted]年から，寛解中），全身性エリテマトーデス（20[redacted]年から，寛解中），血清 AQP4-IgG 陽性視神経脊髄炎（20[redacted]年に診断），高血圧及び骨減少症（いずれも継続中），子宮摘出（20[redacted]年），深部静脈血栓症（19[redacted]年，ワルファリン長期投与中），食道狭窄（19[redacted]年）がある.

SAE 発現の 30 日以内に投与された併用薬には, セルトラリン, ビソプロロール, Yanida plus（バルサルタン/ヒドロクロロチアジド），スピロノラクトン，ワルファリン，ピリドスチグミン，ヒドロキシクロロキンがあった.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160，Inebilizumab の前回投与の 92 日後），過去の NMO 発作（被験者はこの発作から十分に回復していなかった）の治療，増加した INR（国際標準比）の管理，及び尿路感染の治療のために被験者は入院した. 増加した INR 及び尿路感染の重症度はいずれもグレード 1 と判定された. 入院の判断は，被験者の神経障害があることと外来対応で実施するのは難しいことに基づく. 治験責任医師は，症状が臨床的に安定しており，生命を脅かす病態又は重大な急性機能障害はなかったと説明した. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した血液検査の所見は INR 5.8（ワルファリン投与中の患者の基準値 2～3）であった. 同日実施した尿検査の所見は赤血球（RBC）150/HPF 超（基準値 0～8）であり，顕微鏡下で細菌を認めた. 尿路感染の症状として経験したのは発熱のみであった. そのほかの関連症状はなかった. UTI の症状として発熱を呈した.

視神経脊髄炎の治療には, パルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/day を 5 日間投与する）があった. INR 増加の治療としては，入院中の被験者に対して実施するほかの治療が INR の値に影響する可能性があることから, 血液病専門医と相談してワルファリン療法を変更した. 尿路感染の治療としては，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]日まで，シプロフロキサシン 500 mg を 1 日 2 回投与した. 尿培養検査において細菌は認めなかった. しかし，本検査は，抗生物質投与後に実施していた. Day 168* ，INR 増加の事象は回復し，Day 174* には UTI の事象は回復した. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, UTI に対するシプロフロキサシン治療が終了した.

20[redacted]年[redacted]月[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]日に視神経脊髄炎発作の治療のために血漿交換療法を行った.

尿路感染及び INR 増加の事象は重要な医学的事象であるため，重篤と判定した.

本事象発現による治験薬に対する措置は発生しなかった.

治験責任医師は，両事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した. 尿路感染事象の他の病因として「尿道カテーテル」が報告された. INR 増加事象の病因として「尿路感染」が報告された.

治験依頼者のコメント：一定用量のワルファリン投与中に NMO 発作に対して最近メチルプレドニゾロンパルス療法を行ったことに加え，場合によっては尿路感染も，INR の一過性の増加を引き起こしたと考えられる.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した追加情報：尿路感染及び INR 増加事象の転帰を「回復せず」から「回復」に更新した. 事象回復日を追加した.

*新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：事象回復日が，INR 増加事象が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，尿路感染事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であることを確認した．追加の診断的検査及び実施した治療の情報が提供され，叙述の主要部分に組み込んだ．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加情報：尿培養の結果，UTI の症状，シプロフロキサシン投与の詳細，実施した追加治療．

2)　白内障

被験者には，治験参加前に初老白内障の病歴はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 322，Inebilizumab の前回投与の 72 日後），左眼の初老白内障手術を受けるために入院した．水晶体乳化処置を行い，眼内レンズ（IOL）を挿入したが，合併症は発現しなかった．初老白内障事象はグレード 1 と判定された．関連臨床検査又は診断的検査を実施しなかったと報告された．この事象の治療として，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 日までデキサメタゾン点眼薬を 1 日 6 回適用し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までは 1 日 4 回，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日は 1 日 3 回適用し，モキシフロキサシン 5 mg/mL 点眼薬は 1 日 4 回適用した．

Day 323*　，事象は回復し，退院した．

本事象発現による治験薬に対する措置は発生しなかった．

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，本事象である初老白内障事象はコルチコステロイド（詳細不明）及び老人性白内障によると判定した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の追跡調査情報：事象の報告用語を白内障手術のための入院から初老白内障に更新した．治験実施医療機関が入院日を確認した．追加の事象の詳細及び入院中に実施した治療の情報が提供された．

*新薬承認情報提供時に置き換え