2.7.4　臨床的安全性

目次

略語・略号一覧.....5
2.7.4　臨床的安全性.....6
2.7.4.1　医薬品への曝露.....6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....6
2.7.4.1.1.1　統計解析方法.....6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況（全体集団）.....8
2.7.4.1.2.1　全般的な曝露状況（日本人集団）.....10
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（全体集団）.....16
2.7.4.1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（日本人集団）.....16
2.7.4.2　有害事象.....17
2.7.4.2.1　有害事象の解析.....17
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要（全体集団）.....17
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象（全体集団）.....26
2.7.4.2.1.3　重症度別の有害事象（全体集団）.....38
2.7.4.2.1.4　死亡.....39
2.7.4.2.1.5　重篤な有害事象（全体集団）.....39
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象.....47
2.7.4.2.1.7　器官分類又は症状別有害事象の解析（全体集団）.....54
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明.....55
2.7.4.2.3　適応症全体からみる総合的安全性プロファイル.....55
2.7.4.3　臨床検査値の評価.....58
2.7.4.3.1　血液学的検査（全体集団）.....58
2.7.4.3.1.1　血液学的検査（日本人集団）.....59
2.7.4.3.2　生化学的検査（全体集団）.....60
2.7.4.3.2.1　生化学的検査（日本人集団）.....60
2.7.4.3.3　尿検査（全体集団）.....60
2.7.4.3.3.1　尿検査（日本人集団）.....60
2.7.4.3.4　免疫グロブリン（全体集団）.....60
2.7.4.3.4.1　免疫グロブリン（日本人集団）.....61
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（全体集団）.....61

2.7.4.4.1　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（日本人集団）.....62
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....64
2.7.4.5.1　内因性要因.....64
2.7.4.5.2　外因性要因.....64
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....65
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....65
2.7.4.5.5　過量投与.....66
2.7.4.5.6　薬物乱用.....66
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....66
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....66
2.7.4.6　市販後データ.....66
2.7.4.6.1　本邦における特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査）.....67
2.7.4.7　参考文献.....67

表目次

表 2.7.4－1　治験薬への曝露（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）.....9
表 2.7.4－2　治験薬への曝露（OLP，Any Inebilizumab 集団）（全体集団）.....10
表 2.7.4－3　治験薬への曝露（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）.....11
表 2.7.4－4　治験薬への曝露（OLP，OLP 集団）（日本人集団）.....13
表 2.7.4－5　治験薬への曝露（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）.....15
表 2.7.4－6　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）.....18
表 2.7.4－7　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP 集団及び Any Inebilizumab 集団）（全体集団）.....20
表 2.7.4－8　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）.....23
表 2.7.4－9　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP，OLP 集団）（日本人集団）.....24
表 2.7.4－10　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）.....25
表 2.7.4－11　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（本剤群で 5%以上）（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）.....26
表 2.7.4－12 OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群の 5%以上に報告された PT 別有害事象の要約（OLP 集団）（全体集団）.....27
表 2.7.4－13　Any Inebilizumab 集団の 5%以上に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）.....28
表 2.7.4－14　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）.....30
表 2.7.4－15　OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群に報告された PT 別有害事象の要約（OLP 集団）（日本人集団）.....33
表 2.7.4－16　Any Inebilizumab 集団に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）.....35
表 2.7.4－17　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（RCP，安全性解析集団）（全体集団）.....40
表 2.7.4－18　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）.....41
表 2.7.4－19　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（RCP，安全性解析集団）（日本人集団）.....44
表 2.7.4－20　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（OLP，OLP 集

団）（日本人集団）.....45
表 2.7.4－21　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）.....46
表 2.7.4－22　治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）.....51
表 2.7.4－23　最初の Inebilizumab 曝露後の，治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）.....51
表 2.7.4－24　治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）.....52
表 2.7.4－25　最初の Inebilizumab 曝露後の，治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）.....53
表 2.7.4－26　MITIGATE 試験と N-MOmentum 試験との比較（RCP）.....57

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
BMI	Body Mass Index	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
EU	European Union	欧州連合
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG4-RD	Immunoglobulin G4-related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-Label Period	非盲検期間
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新情報
PT	Preferred term	基本語
RCP	Randomized-Controlled Period	無作為化比較期間
SFUP	Safety Follow-up Period	安全性フォローアップ期間
SOC	System organ class	器官別大分類
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

Inebilizumab（UPLIZNA®）は，ヒト化免疫グロブリン G1 カッパモノクローナル抗体であり，B 細胞上に発現する CD19 表面抗原に高親和性で結合する．Inebilizumab は，米国（US），ヨーロッパ及び日本をはじめとする多くの国で，抗アクアポリン 4 抗体陽性の成人視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）患者を適応として承認されている．本申請は成人免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）患者を適応としている．

本モジュールでは，成人 IgG4-RD 患者を対象とした無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相ピボタル試験 VIB0551.P3.S2（MITIGATE; 20230068）により得られた安全性データに主に焦点をあてる．Module 5.2（全臨床試験一覧表）には，本試験の要約表を含む．Module 2.7.3（臨床的有効性の概要）の第 2 項で試験の詳細を提示する．

NMOSD 被験者に対する Inebilizumab の安全性データは，ユプリズナ点滴静注 100mg 初回承認時 Module 2.7.4 に詳細を記載している．患者集団が異なることから，本申請では NMOSD 被験者集団との安全性データの併合は行っていない．IgG4-RD 被験者と NMOSD 被験者との間で認められる安全性プロファイルの相違については，第 2.7.4.2.3 項で考察する．

2.7.4.1.1.1　統計解析方法

本申請では MITIGATE 試験の主要解析における安全性データが提出されている．52 週間の無作為化比較期間（RCP）を完了した，又は，早期に中止したすべての被験者から得られたデータが対象となっている（データカットオフ日：2024 年 4 月 9 日）．そのほか，非盲検期間（OLP）解析対象集団に含まれる 90 名の被験者に関して 2024 年 2 月 9 日のデータカットオフ日時点で得られた安全性データも提示する．安全性評価項目を RCP，OLP 及び RCP-OLP 併合期間の各区分についてそれぞれ要約した．

RCP における安全性解析は，安全性解析対象集団に基づいて行った．安全性解析対象集団には，RCP 中に治験薬の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．被験者が受けた治療に従って被験者について解析した．治験薬投与下で発現した有害事象（以下，「有害事象」と称す．）には，RCP 中に収集した重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含めて，治療方針ストラテジー又は治療下ストラテジーに基づいて分析した．前者では RCP 中に収集した全データが含まれ，後者では被験者の治療中に収集した全データが含まれる．RCP 治療方針ストラテジーでは，有害事象は，発現日が初回の RCP 治験薬投与以降であり，かつ，RCP 完了までのあらゆる有害事象として定義される．RCP 治療下ストラテジーでは，有害事象は，発現日が初回の RCP 治験薬投与以降であり，かつ，RCP の最終投与後 6 ケ月（183 日）が経過するまでのあらゆる有害事象として定義される．

OLP における安全性解析は，OLP 集団に基づいて行った．OLP 集団には，OLP 中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．OLP の有害事象は，発現日が初

回の OLP 治験薬投与以降であり，かつ，OLP の完了以前（被験者が安全性フォローアップ期間［SFUP］に移行した場合には，SFUP 開始まで）である，あらゆる有害事象として定義した．

RCP-OLP 併合期間における安全性解析は，Any Inebilizumab 集団に基づいて行った．Any Inebilizumab 集団には，試験期間中のデータカットオフ日までに Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれる．RCP-OLP 併合期間の有害事象は，発現日が Inebilizumab の初回投与以降（RCP 又は OLP のいずれか）であって，OLP に移行しない被験者の場合には RCP 完了まで，OLP に移行した被験者の場合には OLP 完了まで（すなわち，SFUP 開始の前日まで）である，あらゆる有害事象と定義した．

被験者の有害事象発現割合は，全有害事象，重症度が Grade 3 以上である有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，AESI 及び治験薬の投与中止に至った有害事象のカテゴリについて要約した．有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した．有害事象や重篤な有害事象が報告された被験者の例数及び割合は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，重症度別及び治験担当医師の判断に基づく治験薬との因果関係の有無に基づいて治療群毎に要約した．有害事象が以下の基準に適合する場合には，因果関係ありとみなした：

- 治験薬の投与とイベントの発現との間に合理的な時間的関連性がある
- 治験薬とイベントとの因果関係が生物学的に妥当である
- 治験薬以外の説明ではイベントについてうまく説明できない

ある被験者において同じ有害事象が複数回発現した場合，認められた最も高い重症度及び関連性を報告した．発現割合のほか，有害事象及び重篤な有害事象について，曝露調整発現率（患者 100 人年当たり）を算出した．

臨床検査結果，バイタルサイン及び身体所見についても要約した．更に，内因性因子及び外因性因子が Inebilizumab の安全性に及ぼす影響について考察した．安全性解析の詳細は，MITIGATE 統計解析計画書に記載している（MITIGATE 試験 CSR の第 16.1.9 項）．

特に注目すべき有害事象

AESI は，治験薬の安全性や作用を理解する上で科学的・医学的に注目すべき事象をいう．Inebilizumab に関しては，以下の事象を AESI とみなす．

- アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応
- 注入に伴う反応
- 免疫複合体病
- 血球減少症
- 重篤な感染症や日和見感染（進行性多巣性白質脳症［PML］を含む．）

治験担当医師から報告された AESI は，カテゴリ及び PT により要約した．また，治験依頼者が特定した AESI（アナフィラキシー，血球減少症，注入に伴う反応，重篤な過敏症反応，免疫複合体病，重篤な感染症及び日和見感染）についても要約した．治験依頼者が特定した注入に伴う反応には，治験薬の投与中に被験者が経験した自覚及び他覚症状のほか，治験薬投与から 24 時間以内に発現した有害事象であって，治験薬以外の説明では明瞭に原因を説明でき

ない事象が該当する．治験依頼者が特定した AESI は，データベースロック前に治験依頼者が事前に定義した各 AESI の検索基準を用いて，特定されたすべての有害事象に対する治験依頼者の内部判定に基づくものである．

AESI 検索ストラテジーの詳細は，データ定義文書及び Analysis Data Reviewer's Guide for Study MITIGATE（MITIGATE 試験解析データレビュー用ガイド）（Module 5.3.5.1）に記載している．

2.7.4.1.1.1.1　統計解析方法（日本人集団）

MITIGATE 試験で得られた主要な安全性データについて，日本人集団（日本の医療機関で組入れられた被験者）を対象としたサブグループ解析を実施した．

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況（全体集団）

RCP において，3 回の治験薬投与が計画された．すなわち，Day 1，Day 15 及び Week 26 に 300 mg を投与することとした．計画された投与をすべて受けた被験者は，本剤群で 85.3%，プラセボ群で 77.6%であった（表 2.7.4－1）．本剤群において，RCP 中の 100 人年当たりの有害事象発現率は 582.04 であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.1）．

全体として，RCP 及び OLP を通して，112 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた（表 2.7.4－2）．Any Inebilizumab 集団の 19 名（17%）には，730 日（約 2 年）を超える期間 Inebilizumab の投与が行われ，63 名（56.3%）には，1 年を超えて Inebilizumab の投与が行われた．RCP-OLP 併合期間中の 100 人年当たりの有害事象発現率は 488.45 であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.4）．

表 2.7.4－1　治験薬への曝露（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Number of doses received		
1	0 (0%)	4 (5.9%)
2	15 (22.4%)	6 (8.8%)
3	52 (77.6%)	58 (85.3%)
Duration of the exposure (days)[a]		
n	67	68
Mean	235.6	250.4
SD	71.6	64.9
Median	272.0	272.0
(Q1, Q3)	(267.0, 272.0)	(270.0, 274.5)
(Min, Max)	(103, 333)	(90, 350)
Total dose administered (mg)[b]		
n	67	68
Mean	0.00	834.18
SD	0.00	176.73
Median	0.00	900.00
(Q1, Q3)	(0.00, 0.00)	(900.00, 900.00)
(Min, Max)	(0.0, 0.0)	(24.0, 900.0)

[a] Inebilizumab 曝露期間（日）は，最終投与日−初回投与日+90 と定めた．
[b] 総投与量は，実際に投与した液量に基づいて推定した．全量を投与しなかった場合には，投与量= 300 mg×実際の投与液量÷計画された投与液量として計算した．
引用元：Table 14.3.1.1.1 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.4－2　治験薬への曝露（OLP，Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

	Open-label Analysis Set		Any Inebilizumab Analysis Set
	Placebo/ Inebilizumab N = 44	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 46	Inebilizumab N = 112
Number of inebilizumab doses received[a]			
1	1 (2.3%)	1 (2.2%)	4 (3.6%)
2	8 (18.2%)	11 (23.9%)	13 (11.6%)
3	18 (40.9%)	16 (34.8%)	33 (29.5%)
4	13 (29.5%)	13 (28.3%)	24 (21.4%)
5	4 (9.1%)	5 (10.9%)	21 (18.8%)
6	0	0	13 (11.6%)
7	0	0	4 (3.6%)
Duration of the exposure (days)[b]			
n	44	46	112
Mean	325.5	320.9	461.9
SD	161.7	173.7	261.3
Median	279.0	273.0	455.0
(Q1, Q3)	(265.0, 455.0)	(152.0, 454.0)	(271.5, 657.0)
(Min, Max)	(90, 650)	(90, 688)	(90, 1063)

[a] 非盲検期間の Day 15 に投与したプラセボを除く.
[b] 曝露期間は，最終 Inebilizumab 投与日-初回 Inebilizumab 投与日+90 とした.
引用元：Table 14.3.1.1.2 and Table 14.3.1.1.3 of Study MITIGATE CSR

2.7.4.1.2.1　全般的な曝露状況（日本人集団）

RCP において，計画されたすべての投与を受けた被験者は，本剤群で 95.0%（20 名中 19 名），プラセボ群で 85.7%（7 名中 6 名）であった（表 2.7.4－3）．プラセボ群の 1 名は 2 回で，本剤群の 1 名は 1 回で，それぞれ治験薬の投与を中止した．日本人集団の本剤群において，RCP 中の 100 人年あたりの有害事象発現率は 541.08 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.1_J）.

RCP 及び OLP を通して，26 名の被験者が 1 回以上 Inebilizumab を投与された（表 2.7.4－4 及び表 2.7.4－5）. Any Inebilizumab 集団の 6 名（23.1%）が 730 日（約 2 年）を超えて Inebilizumab を投与され，17 名（65.4%）が 1 年を超えて Inebilizumab を投与された．RCP-OLP 併合期間中の 100 人年あたりの有害事象発現率は 445.10 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.4_J）.

表 2.7.4－3　治験薬への曝露（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）

	Placebo N =7	Inebilizumab N =20
Number of doses received		
1	0	1 (5.0%)
2	1 (14.3%)	0
3	6 (85.7%)	19 (95.0%)
Duration of the exposure (days)[a]		
n	7	20
Mean	247.3	263.2
SD	62.8	40.8
Median	272.0	272.0
(Q1, Q3)	(267.0, 272.0)	(271.5, 273.0)
(Min, Max)	(105, 272)	(90, 275)
Dose amount administered (mg)[b]		
n	7	20
Mean	0.00	870.00
SD	0.00	134.16
Median	0.00	900.00
(Q1, Q3)	(0.00, 0.00)	(900.00, 900.00)
(Min, Max)	(0.0, 0.0)	(300.0, 900.0)

表 2.7.4－3　治験薬への曝露（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）（続き）

	Placebo N =7	Inebilizumab N =20
Dose amount adjusted for weight (mg/kg)		
n	7	20
Mean	0.00	14.95
SD	0.00	3.27
Median	0.00	15.05
(Q1, Q3)	(0.00, 0.00)	(12.97, 17.63)
(Min, Max)	(0.0, 0.0)	(6.4, 19.1)
Treatment compliance (%)[c]		
n	7	20
Mean	95.24	100.00
SD	12.60	0.00
Median	100.00	100.00
(Q1, Q3)	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)
(Min, Max)	(66.7, 100.0)	(100.0, 100.0)

[a] Inebilizumab 曝露期間（日）は，最終投与日−初回投与日+90 と定めた．

[b] 総投与量は，実際に投与した液量に基づいて推定した．全量を投与しなかった場合には，投与量= 300 mg×実際の投与液量÷計画された投与液量として計算した．

引用元：Table 14.3.1.1.1_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－4　治験薬への曝露（OLP，OLP 集団）（日本人集団）

	Placebo/Inebilizumab N =6	Inebilizumab/Inebilizumab N =16
Number of doses received		
2	1 (16.7%)	4 (25.0%)
3	4 (66.7%)	6 (37.5%)
4	1 (16.7%)	6 (37.5%)
Duration of the exposure (days)[a]		
n	6	16
Mean	276.7	297.9
SD	108.8	142.2
Median	278.5	275.0
(Q1, Q3)	(272.0, 281.0)	(184.0, 453.5)
(Min, Max)	(103, 447)	(102, 461)
Dose amount administered (mg)[b]		
n	6	16
Mean	900.00	637.50
SD	189.74	241.87
Median	900.00	600.00
(Q1, Q3)	(900.00, 900.00)	(450.00, 900.00)
(Min, Max)	(600.0, 1200.0)	(300.0, 900.0)

表 2.7.4－4　治験薬への曝露（OLP，OLP 集団）（日本人集団）（続き）

	Placebo/Inebilizumab N =6	Inebilizumab/Inebilizumab N =16
Dose amount adjusted for weight (mg/kg)		
n	6	16
Mean	16.85	10.91
SD	6.02	4.12
Median	14.40	12.17
(Q1, Q3)	(12.45, 22.86)	(7.27, 14.35)
(Min, Max)	(11.4, 25.6)	(3.8, 17.1)
Treatment compliance (%)[c]		
n	6	16
Mean	100.00	100.00
SD	0.00	0.00
Median	100.00	100.00
(Q1, Q3)	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)
(Min, Max)	(100.0, 100.0)	(100.0, 100.0)

[a] Inebilizumab 曝露期間（日）は，最終投与日−初回投与日+90 と定めた．
[b] 総投与量は，実際に投与した液量に基づいて推定した．全量を投与しなかった場合には，投与量= 300 mg×実際の投与液量÷計画された投与液量として計算した．
引用元：Table 14.3.1.1.2_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－5　治験薬への曝露（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

	Any Inebilizumab N =26
Number of inebilizumab doses received[a]	
1	1 (3.8%)
2	1 (3.8%)
3	7 (26.9%)
4	5 (19.2%)
5	6 (23.1%)
6	6 (23.1%)
n	26
Mean	4.2
SD	1.4
Median	4.0
(Q1, Q3)	(3.0, 5.0)
(Min, Max)	(1, 6)
Duration of the exposure (days)[b]	
1 - 183	2 (7.7%)
184 - 365	7 (26.9%)
366 - 548	5 (19.2%)
549 - 730	6 (23.1%)
731 - 913	6 (23.1%)
n	26
Mean	518.3
SD	246.3
Median	485.0
(Q1, Q3)	(278.0, 678.0)
(Min, Max)	(90, 852)

[a] 非盲検期間の Day 15 に投与したプラセボを除く.

[b] 曝露期間は，最終 Inebilizumab 投与日-初回 Inebilizumab 投与日+ 90 とした.

引用元：Table 14.3.1.1.3_J of Module 5.3.5.4-3

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（全体集団）

ベースラインの人口統計学的特性は MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.5.1 に詳述している．ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，両群間でおおむね均衡していた．治療群間では，男女比及び日本人と日本人以外の被験者の比率に投与群間で若干の差異が認められた．

全体で，被験者の 34.8%が女性であった．IgG4-RD に関する既知の疫学的知見では男性に好発とされており，これと一致していた．被験者の大部分は，アジア人（46.7%）又は白人（39.3%）であった．本剤群では被験者の 42.6%が女性であり，プラセボ群では被験者の 26.9%が女性であった．年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：24 歳～80 歳）であり，被験者の 31.1%は 65 歳以上であった（本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 30.9%及び 31.3%）．

主要なベースラインの特性は MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.6.1 に記述している．新規 IgG4-RD 診断例の割合（本剤群 45.6%，プラセボ群 46.3%）及び再発例の割合（本剤群 54.4%，プラセボ群 53.7%）は，治療群間で同程度であった．罹病期間（年）の中央値（Q1，Q3）は，本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 0.80 年［0.20, 3.85］及び 0.90 年［0.10, 4.60］）．多くの被験者では，影響を受けた罹患臓器数が 2～5 であった（本剤群 49 名［72.0%］，プラセボ群 50 名［74.6%］）．全体では，影響を受けた頻度が高い臓器は，膵臓（51.9%），リンパ節（49.6%）及び顎下腺（48.9%）であった．

ベースライン IgG4-RD 関連の手術や治療歴

全体で 33 名の被験者（24.4%）（本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19 名［28.4%］及び 14 名［20.6%］）に，試験参加前に手術や医学的処置を行った治療歴があった（MITIGATE 試験 CSR の第 9.3.1 項）．

先行する IgG4-RD 治療

治験実施計画書の規定に従い，全被験者（本剤群及びプラセボ群の両方で 100%）に，IgG4-RD フレア治療を目的としたグルココルチコイドの使用歴があった（MITIGATE 試験 CSR の第 9.3.2 項）．

被験者の計 14.1%（本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8 名及び 11 名）には，リツキシマブの使用歴があった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.1.9.2 項）．

2.7.4.1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（日本人集団）

日本人集団におけるベースラインの人口統計学的特性は Module 2.7.3 の表 2.7.3-2 に示している．全体集団と同様に，ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，両群間でおおむね均衡していた．日本人集団の 37.0%が女性であり，全体集団と同様に，男性に多い IgG4-RD の疫学的特性を反映していた．女性の割合は，本剤群で 35.0%，プラセボ群で 42.9%であった．日本人集団の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲: 43 歳～80 歳）であり 65 歳以上が 40.7%を占めた．65 歳以上の割合は全体集団と比較して日本人集団の割合がやや高い傾向を示した．

日本人集団における主要なベースラインの特性は Module 2.7.3 の表 2.7.3-3 に示している．日本人集団のうち IgG4-RD の新規診断例の割合は本剤群で 75.0%，プラセボ群で 85.7%であ

り，再発例は本剤群で 25.0%，プラセボ群で 14.3%であった．罹病期間の中央値は本剤群で 0.25 年，プラセボ群で 0.20 年であり，両群とも同程度であった．

日本人集団のベースライン時の IgG4-RD に関連した手術及び処置歴は，4 名（14.8%）（本剤群 4 名［20.0%］、プラセボ群 0 名［0%］）に試験参加前に外科的処置を含む医学的処置の既往があった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.1.8.1_J）．

日本人集団の IgG4-RD の前治療薬は，治験計画書の規定通りすべての被験者でグルココルチコイドの使用歴があり，リツキシマブの使用歴のある被験者はいなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.1.9.1_J）．全体集団との比較では，IgG4-RD に対するステロイド以外の先行治療を受けていた被験者の割合が低かった（全体集団 27.4%，日本人集団 7.4%）．

人口統計学的特性及びベースライン特性について，日本人集団はやや年齢が高く，IgG4-RD の罹病期間は全体集団に比べて短かった．また，ステロイド以外の先行治療を受けている割合が低かった．これらの点を除き，全体集団及び日本人集団の間に大きな差異は認められなかった．

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要（全体集団）

RCP，OLP 及び Any Inebilizumab 集団における有害事象の発現割合について，要約を表 2.7.4－6 及び表 2.7.4－7 に示す．両期間を併合したデータを用いて有害事象の発現割合の要約を示した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.4）．治療方針ストラテジーと治療下ストラテジーとで解析結果に大きな差異は認められなかった．

RCP 中，有害事象は本剤群では 66 名（97.1%）に，プラセボ群では 66 名（98.5%）に認められた（表 2.7.4－6）．重篤な有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）及びプラセボ群では 8 名（11.9%）に認められた．死亡は認められなかった．本剤群では，6 名（8.8%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，4 名（5.9%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．プラセボ群では，3 名（4.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，1 名（1.5%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．

RCP 中，100 人年当たりの有害事象発現率は本剤群では 582.04，プラセボ群では 725.21 であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.1）．

表 2.7.4－6　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
At least one event	66 (98.5%)	66 (97.1%)
At least one investigational product related event	16 (23.9%)	28 (41.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	8 (11.9%)	12 (17.6%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0
At least one serious[c] event	6 (9.0%)	12 (17.6%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	10 (14.9%)	17 (25.0%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	2 (2.9%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	3 (4.5%)	6 (8.8%)
At least one event leading to dose interruption	1 (1.5%)	4 (5.9%)
At least one event of special interest	15 (22.4%)	23 (33.8%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的
[c] 重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の子）．
引用元：Table 14.3.1.2.1.1 of Study MITIGATE CSR

OLP 中，有害事象は Inebilizumab/Inebilizumab 群では 35 名（76.1%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 41 名（93.2%）に認められた（表 2.7.4－7）．重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 7 名（15.2%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 7 名（15.9%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 5 名（10.9%）及びプラセボ/Inebilizumab 群の 6 名（13.6%）に認められた．死亡は認められなかった．Inebilizumab/Inebilizumab 群では，5 名（10.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，2 名（4.3%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．プラセボ/Inebilizumab 群では，1 名（2.3%）において有害事象により治験薬の投与中止に至ったが，投与中断に至った有害事象はなかった．

OLP 中，100 人年当たりの有害事象発現率は Inebilizumab/Inebilizumab 群では 389.55，プラセボ/Inebilizumab 群では 424.32 であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.3）．

Any Inebilizumab 集団では，有害事象は 107 名（95.5%）に発現した（表 2.7.4－7）．重篤な有害事象は，25 名（22.3%）に発現した．Grade 3 以上の有害事象は，23 名（20.5%）に発現した．RCP 及び OLP を併合した Any Inebilizumab 集団では，12 名（10.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，4 名（3.6%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．

RCP 及び OLP を併合した Any Inebilizumab 集団で 100 人年当たりの有害事象発現率は 488.45

であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.6.1.4）.

表 2.7.4－7　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP 集団及び Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Open-label Analysis Set			Any Inebilizumab Analysis Set
	Placebo/ Inebilizumab N = 44	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 46	Total N = 90	Inebilizumab N = 112
At least one event	41 (93.2%)	35 (76.1%)	76 (84.4%)	107 (95.5%)
At least one investigational product related event	13 (29.5%)	9 (19.6%)	22 (24.4%)	45 (40.2%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	6 (13.6%)	5 (10.9%)	11 (12.2%)	23 (20.5%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0	0
At least one serious[c] event	7 (15.9%)	7 (15.2%)	14 (15.6%)	25 (22.3%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (20.5%)	8 (17.4%)	17 (18.9%)	33 (29.5%)
At least one investigational product related serious[c] event	2 (4.5%)	2 (4.3%)	4 (4.4%)	6 (5.4%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	1 (2.3%)	5 (10.9%)	6 (6.7%)	12 (10.7%)
At least one event leading to dose interruption	0	2 (4.3%)	2 (2.2%)	4 (3.6%)
At least one event of special interest	8 (18.2%)	6 (13.0%)	14 (15.6%)	35 (31.3%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的
[c] 重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の子）．
引用元：Table 14.3.1.2.1.3 and Table 14.3.1.2.1.4 of Study MITIGATE CSR

2.7.4.2.1.1.1　有害事象の概要（日本人集団）

RCP，OLP 及び Any Inebilizumab 集団における有害事象の発現割合について，要約を表 2.7.4－8，表 2.7.4－9 及び表 2.7.4－10 に示す．両期間を併合したデータを用いて有害事象の発現割合の要約を示した（Module 5.3.5.4-3 の表 14.3.1.2.1.4_J）．治療方針ストラテジーと治療下ストラテジーとで解析結果に大きな差異は認められなかった．

RCP において，有害事象は本剤群で 19 名（95.0%），プラセボ群で 7 名（100%）に認められた（表 2.7.4－8）．重篤な有害事象は，本剤群で 4 名（20.0%），プラセボ群で 0 名（0.0%）に認められた．Grade3 以上の有害事象は，本剤群で 3 名（15.0%），プラセボ群で 1 名（14.3%）に認められた．死亡例は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群では認められず，プラセボ群で 1 名（14.3%）に認められた．治験薬の投与中断に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった．

RCP における 100 人年あたりの有害事象発現率は，本剤群では 541.08，プラセボ群では 468.97 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.1_J）．

OLP において，有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 12 名（75.0%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 6 名（100%）に認められた（表 2.7.4－9）．重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 3 名（18.8%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 0 名（0.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 2 名（12.5%），プラセボ/Inebilizumab 群の 0 名（0.0%）に認められた．死亡例は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は Inebilizumab/Inebilizumab 群の 3 名（18.8%），プラセボ/Inebilizumab 群 0 名（0.0%）に認められた．治験薬の投与中断に至った有害事象は，両治療群において認められなかった．

OLP における 100 人年あたりの有害事象発現率は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 324.83，プラセボ/Inebilizumab 群では 336.54 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.3_J）．

Any Inebilizumab 集団では，有害事象は 25 名（96.2%）に発現した（表 2.7.4－10）．重篤な有害事象は，7 名（26.9%）に発現した．Grade 3 以上の有害事象は，5 名（19.2%）に発現した．Any Inebilizumab 集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 3 名（11.5%），投与中断に至った有害事象を発現した被験者は 0 名（0.0%）であった．

RCP 及び OLP を併合した Any Inebilizumab 集団で 100 人年あたりの有害事象発現率は 445.10 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.6.1.4_J）．

全体集団と日本人集団の比較では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は RCP の本剤群及び Any Inebilizumab 集団でいずれも同程度であった．

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，RCP の本剤群では全体集団よりも日本人集団で少なく（全体集団 8.8%［6 名］，日本人集団 0.0%［0 名］），Any Inebilizumab 集団では同程度であった（全体集団 10.7%［12 名］，日本人集団 11.5%［3 名］）．投与中断に至った有害事象は，いずれの期間においても日本人集団では認められず，全体集団よりも少なかった．

以上より全体集団と日本人集団で有害事象の全体的な発現割合に大きな差異は認められな

かった.

表 2.7.4－8　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）

Subgroup	Subject[a] With	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Region 4			
Japan		7	20
	At least one event	7 (100%)	19 (95.0%)
	At least one investigational product related event	1 (14.3%)	9 (45.0%)
	At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	1 (14.3%)	3 (15.0%)
	Death (grade 5 severity[b])	0	0
	At least one serious[c] event	0	4 (20.0%)
	At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	1 (14.3%)	6 (30.0%)
	At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (5.0%)
	At least one event leading to discontinuation of investigational product	1 (14.3%)	0
	At least one event leading to dose interruption	0	0
	At least one event of special interest	2 (28.6%)	10 (50.0%)
Non-Japan		60	48
	At least one event	59 (98.3%)	47 (97.9%)
	At least one investigational product related event	15 (25.0%)	19 (39.6%)
	At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	7 (11.7%)	9 (18.8%)
	Death (grade 5 severity[b])	0	0
	At least one serious[c] event	6 (10.0%)	8 (16.7%)
	At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (15.0%)	11 (22.9%)
	At least one investigational product related serious[c] event	0	1 (2.1%)
	At least one event leading to discontinuation of investigational product	2 (3.3%)	6 (12.5%)
	At least one event leading to dose interruption	1 (1.7%)	4 (8.3%)
	At least one event of special interest	13 (21.7%)	13 (27.1%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的
[c] 重篤な有害事象の基準：死亡，生命を脅かす事象，入院を要する事象，既に入院している場合は入院期間の延長，持続的又は重大な障害/機能不全，重要な医学的事象，先天性異常/欠損（被験者の子）．
[d] 百分率の差の 95%信頼区間は Miettinen-Nurminen のスコア法に基づく．
引用元：Table 14.3.1.2.1.5 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.4－9　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（OLP，OLP 集団）（日本人集団）

Subject[a] With	Placebo/Inebilizumab N=6	Inebilizumab/Inebilizumab N=16	Total N=22
At least one event	6 (100%)	12 (75.0%)	18 (81.8%)
At least one investigational product related event	2 (33.3%)	4 (25.0%)	6 (27.3%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
Death (grade 5 severity[b])	0	0	0
At least one serious[c] event	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one investigational product related serious[c] event	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
At least one event leading to dose interruption	0	0	0
At least one event of special interest	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (9.1%)

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

[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的

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

引用元：Table 14.3.1.2.1.3_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－10　治験薬投与下で発現した有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

Subject[a] With	Any Inebilizumab N=26
At least one event	25 (96.2%)
At least one investigational product related event	14 (53.8%)
At least one event of ≥ grade 3 severity[b]	5 (19.2%)
Death (grade 5 severity[b])	0
At least one serious[c] event	7 (26.9%)
At least one serious[c] and/or ≥ grade 3 severity[b] event	9 (34.6%)
At least one investigational product related serious[c] event	3 (11.5%)
At least one event leading to discontinuation of investigational product	3 (11.5%)
At least one event leading to dose interruption	0
At least one event of special interest	11 (42.3%)

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

[b] Grade 3：重症，Grade 4：生命を脅かす，Grade 5：致死的

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

引用元：Table 14.3.1.2.1.4_J of Module 5.3.5.4-3

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象（全体集団）

RCP, OLP 及び Any Inebilizumab 集団で発現した有害事象を頻度の高い順に PT 別に要約し，それぞれの結果を MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.8.1，表 14.3.1.2.8.3 及び表 14.3.1.2.8.4 に示した．特記すべきこととして，注入に伴う反応は上記の表には含まれていないが，それは臨床データベースにおいて注入に伴う反応が PT として記録されておらず，注入に伴う反応による自覚及び他覚症状が PT により記録されているためである．注入に伴う反応は，AESI の項に要約した．

RCP 中，高頻度に発現した上位 3 件の有害事象は，COVID-19（新型コロナウイルス感染症）（本剤群 23.5%，プラセボ群 19.4%），リンパ球減少症（本剤群 16.2%，プラセボ群 9.0%）及び尿路感染（本剤群 11.8%，プラセボ群 6.0%）であった（表 2.7.4－11）．

表 2.7.4－11　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（本剤群で 5%以上）（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）

Preferred Term[a]	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Most common AEs (≥ 5% in the inebilizumab group)		
COVID-19	13 (19.4%)	16 (23.5%)
Lymphopenia	6 (9.0%)	11 (16.2%)
Urinary tract infection	4 (6.0%)	8 (11.8%)
Back pain	5 (7.5%)	6 (8.8%)
Headache	7 (10.4%)	6 (8.8%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	6 (8.8%)
Pyrexia	3 (4.5%)	6 (8.8%)
Fatigue	5 (7.5%)	5 (7.4%)
Abdominal pain	7 (10.4%)	4 (5.9%)
Arthralgia	7 (10.4%)	4 (5.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (4.5%)	4 (5.9%)
Myalgia	0	4 (5.9%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)
Palpitations	1 (1.5%)	4 (5.9%)
Upper respiratory tract infection	8 (11.9%)	4 (5.9%)

AE = adverse event.

[a] 事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．

引用元：Table 14.3.1.2.8.1 of Study MITIGATE CSR

OLP 中，Inebilizumab/Inebilizumab 群で高頻度に発現した上位 3 件の有害事象は，COVID-19（Inebilizumab/Inebilizumab 群 19.6%，プラセボ/Inebilizumab 群 22.7%），上気道感染

（Inebilizumab/Inebilizumab 群 10.9%，プラセボ/Inebilizumab 群 11.4%）及び上咽頭炎（Inebilizumab/Inebilizumab 群 8.7%，プラセボ/Inebilizumab 群 2.3%）であった（表 2.7.4－12）．

表 2.7.4－12 OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群の 5%以上に報告された PT 別有害事象の要約（OLP 集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Placebo/ Inebilizumab N = 44	Inebilizumab/ Inebilizumab N = 46	Total N = 90
Most common adverse events (≥ 5% in the inebilizumab group)			
COVID-19	10 (22.7%)	9 (19.6%)	19 (21.1%)
Upper respiratory tract infection	5 (11.4%)	5 (10.9%)	10 (11.1%)
Nasopharyngitis	1 (2.3%)	4 (8.7%)	5 (5.6%)
Back pain	0	3 (6.5%)	3 (3.3%)
Headache	0	3 (6.5%)	3 (3.3%)
Hypertension	3 (6.8%)	3 (6.5%)	6 (6.7%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．
引用元：Tables 14.3.1.2.8.3 of Study MITIGATE CSR

Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した上位 3 件の有害事象は，COVID-19（28.6%），リンパ球減少症（10.7%）及び上気道感染（10.7%）であった（表 2.7.4－13）．

表 2.7.4－13　Any Inebilizumab 集団の 5%以上に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Any Inebilizumab N = 112
Most common adverse events (≥ 5% in the inebilizumab group)	
COVID-19	32 (28.6%)
Lymphopenia	12 (10.7%)
Upper respiratory tract infection	12 (10.7%)
Nasopharyngitis	11 (9.8%)
Urinary tract infection	10 (8.9%)
Back pain	9 (8.0%)
Fatigue	9 (8.0%)
Pyrexia	9 (8.0%)
Headache	8 (7.1%)
Abdominal pain	7 (6.3%)
Arthralgia	7 (6.3%)
Hypertension	7 (6.3%)
Influenza	7 (6.3%)
Myalgia	7 (6.3%)
Cough	6 (5.4%)
Neutropenia	6 (5.4%)
Urticaria	6 (5.4%)

[a]　被験者は，事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．
引用元：Table 14.3.1.2.8.4 of Study MITIGATE CSR

2.7.4.2.1.2.1　比較的よく見られる有害事象（日本人集団）

RCP, OLP 及び Any Inebilizumab 集団で発現した有害事象を頻度が高い順に PT 別に要約し，それぞれの結果を表 2.7.4－14，表 2.7.4－15 及び表 2.7.4－16 に示す．

RCP 中，高頻度に発現した上位 4 件の有害事象は，COVID-19（本剤群 25.0%［5 名］，プラセボ群 14.3%［1 名］），リンパ球減少症（本剤群 25.0%［5 名］，プラセボ群 0.0%［0 名］），上咽頭炎（本剤群 15.0%［3 名］，プラセボ群 0.0%［0 名］），発熱（本剤群 15.0%［3 名］，プラセボ群 0.0%［0 名］）であった（表 2.7.4－14）．

OLP 中，Inebilizumab/Inebilizumab 群で高頻度に発現した上位 5 件の有害事象は，上咽頭炎（Inebilizumab/Inebilizumab 群及びプラセボ/Inebilizumab 群で，各 25.0%［4 名］及び 0.0%［0 名］），COVID-19（各 12.5%［2 名］及び 0.0%［0 名］），せつ（各 12.5%［2 名］及び 16.7%［1 名］），頭痛（各 12.5%［2 名］及び 0.0%［0 名］），筋肉痛（各 12.5%［2 名］及び 16.7%［1 名］）

であった（表 2.7.4－15）.

Any Inebilizumab 集団で PT 別に多く認められた有害事象は，COVID-19（26.9%［7 名］），上咽頭炎（26.9%［7 名］），リンパ球減少症（19.2%［5 名］），筋肉痛（19.2%［5 名］），皮脂欠乏性湿疹（11.5%［3 名］），せつ（11.5%［3 名］），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（11.5%［3 名］），頭痛（11.5%［3 名］），口腔ヘルペス（11.5%［3 名］），発熱（11.5%［3 名］），蕁麻疹（11.5%［3 名］）であった（表 2.7.4－16）.

表 2.7.4－14　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo N=7	Inebilizumab N=20
COVID-19	1 (14.3%)	5 (25.0%)
Lymphopenia	0	5 (25.0%)
Nasopharyngitis	0	3 (15.0%)
Pyrexia	0	3 (15.0%)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (10.0%)
Chronic sinusitis	0	2 (10.0%)
Dermatitis	0	2 (10.0%)
Eczema asteatotic	0	2 (10.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	2 (10.0%)
Headache	0	2 (10.0%)
Lymphocyte count decreased	0	2 (10.0%)
Myalgia	0	2 (10.0%)
Neutropenia	1 (14.3%)	2 (10.0%)
Oral herpes	0	2 (10.0%)
Periodontitis	0	2 (10.0%)
Abdominal discomfort	0	1 (5.0%)
Adrenal insufficiency	0	1 (5.0%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (5.0%)
Anaemia	0	1 (5.0%)
Appendicitis	0	1 (5.0%)
Back pain	0	1 (5.0%)
Bacterial infection	0	1 (5.0%)
Breast disorder	0	1 (5.0%)
Catheter site dermatitis	0	1 (5.0%)
Cellulitis	0	1 (5.0%)
Chills	0	1 (5.0%)
Compression fracture	0	1 (5.0%)
Conjunctivitis	0	1 (5.0%)
Constipation	0	1 (5.0%)
Cough	1 (14.3%)	1 (5.0%)
Dental caries	0	1 (5.0%)
Dermatitis acneiform	0	1 (5.0%)
Dermatophytosis of nail	0	1 (5.0%)
Diverticulitis	0	1 (5.0%)
Dry skin	1 (14.3%)	1 (5.0%)

表 2.7.4－14　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）（続き）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo N=7	Inebilizumab N=20
Dyspepsia	0	1 (5.0%)
Eyelid oedema	0	1 (5.0%)
Gastritis	0	1 (5.0%)
Gingivitis	1 (14.3%)	1 (5.0%)
Glaucoma	0	1 (5.0%)
Haemorrhoids	0	1 (5.0%)
Hepatic steatosis	0	1 (5.0%)
Hepatitis alcoholic	0	1 (5.0%)
Hordeolum	0	1 (5.0%)
Hypoaesthesia	0	1 (5.0%)
Immunoglobulin G4 related disease	1 (14.3%)	1 (5.0%)
Infusion related reaction	0	1 (5.0%)
Intervertebral disc protrusion	0	1 (5.0%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (5.0%)
Lacrimal gland enlargement	1 (14.3%)	1 (5.0%)
Lumbar spinal stenosis	0	1 (5.0%)
Malaise	0	1 (5.0%)
Meniscus injury	0	1 (5.0%)
Nasal polyps	0	1 (5.0%)
Neck pain	0	1 (5.0%)
Oedema peripheral	0	1 (5.0%)
Osteoarthritis	0	1 (5.0%)
Pain in extremity	0	1 (5.0%)
Palpitations	0	1 (5.0%)
Pancreatic cyst	0	1 (5.0%)
Parosmia	0	1 (5.0%)
Periarthritis	0	1 (5.0%)
Pruritus	0	1 (5.0%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	0	1 (5.0%)
Purpura	0	1 (5.0%)
Retinal tear	0	1 (5.0%)
Rhinitis allergic	0	1 (5.0%)
Rhinorrhoea	0	1 (5.0%)
Spinal stenosis	0	1 (5.0%)
Stasis dermatitis	0	1 (5.0%)

表 2.7.4－14　治験薬投与下で発現した PT 別有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）（続き）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo N=7	Inebilizumab N=20
Thyroid pain	0	1 (5.0%)
Tinnitus	0	1 (5.0%)
Toxic skin eruption	0	1 (5.0%)
Tremor	0	1 (5.0%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (5.0%)
Urticaria	0	1 (5.0%)
Ventricular extrasystoles	0	1 (5.0%)
Vocal cord thickening	0	1 (5.0%)
Wound complication	0	1 (5.0%)
Wrist fracture	0	1 (5.0%)
Alopecia	1 (14.3%)	0
Arthralgia	1 (14.3%)	0
Blood cholesterol increased	1 (14.3%)	0
Cataract	1 (14.3%)	0
Cholangitis sclerosing	1 (14.3%)	0
Cushingoid	1 (14.3%)	0
Diplopia	1 (14.3%)	0
Dyslipidaemia	1 (14.3%)	0
Enterocolitis	1 (14.3%)	0
Enthesopathy	1 (14.3%)	0
Glossitis	1 (14.3%)	0
Hepatic function abnormal	1 (14.3%)	0
Herpes simplex	1 (14.3%)	0
Nasal congestion	1 (14.3%)	0
Nasal oedema	1 (14.3%)	0
Oral candidiasis	1 (14.3%)	0
Polyarthritis	1 (14.3%)	0
Salivary gland enlargement	2 (28.6%)	0
Scintillating scotoma	1 (14.3%)	0
Spinal synovial cyst	1 (14.3%)	0
Toothache	1 (14.3%)	0
Varicella zoster virus infection	1 (14.3%)	0
Weight increased	1 (14.3%)	0

[a]　被験者は，事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．

引用元：Table 14.3.1.2.8.1_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－15　OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群に報告された PT 別有害事象の要約（OLP 集団）（日本人集団）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo/ Inebilizumab N=6	Inebilizumab/ Inebilizumab N=16	Total N=22
Nasopharyngitis	0	4 (25.0%)	4 (18.2%)
COVID-19	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
Furuncle	1 (16.7%)	2 (12.5%)	3 (13.6%)
Headache	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)
Myalgia	1 (16.7%)	2 (12.5%)	3 (13.6%)
Abdominal discomfort	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Abdominal pain upper	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Back pain	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Cataract	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Conjunctivitis allergic	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Constipation	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Deafness neurosensory	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Diarrhoea	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Drug-induced liver injury	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Dry eye	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Glossitis	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Hiccups	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Hypoglobulinaemia	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Influenza	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (9.1%)
Infusion related reaction	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (9.1%)
Malaise	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Muscle spasms	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Organising pneumonia	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Prostate cancer	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Pruritus	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Sudden hearing loss	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Thermal burn	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Urticaria	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (9.1%)
Coronavirus infection	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Eczema	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Eczema asteatotic	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Hypertension	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)

表 2.7.4－15　OLP に Inebilizumab/Inebilizumab 群に報告された PT 別有害事象の要約（OLP 集団）（日本人集団）（続き）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo/ Inebilizumab N=6	Inebilizumab/ Inebilizumab N=16	Total N=22
Oral herpes	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Periodontal disease	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Peripheral swelling	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)
Rhinitis allergic	1 (16.7%)	0	1 (4.5%)

[a]　被験者は，事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．

引用元：Table 14.3.1.2.8.3_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－16　Any Inebilizumab 集団に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Any Inebilizumab N=26
COVID-19	7 (26.9%)
Nasopharyngitis	7 (26.9%)
Lymphopenia	5 (19.2%)
Myalgia	5 (19.2%)
Eczema asteatotic	3 (11.5%)
Furuncle	3 (11.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (11.5%)
Headache	3 (11.5%)
Oral herpes	3 (11.5%)
Pyrexia	3 (11.5%)
Urticaria	3 (11.5%)
Abdominal discomfort	2 (7.7%)
Alanine aminotransferase increased	2 (7.7%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (7.7%)
Back pain	2 (7.7%)
Chronic sinusitis	2 (7.7%)
Constipation	2 (7.7%)
Dermatitis	2 (7.7%)
Influenza	2 (7.7%)
Infusion related reaction	2 (7.7%)
Lymphocyte count decreased	2 (7.7%)
Malaise	2 (7.7%)
Neutropenia	2 (7.7%)
Periodontitis	2 (7.7%)
Rhinitis allergic	2 (7.7%)
Abdominal pain upper	1 (3.8%)
Adrenal insufficiency	1 (3.8%)
Anaemia	1 (3.8%)
Appendicitis	1 (3.8%)
Bacterial infection	1 (3.8%)
Breast disorder	1 (3.8%)
Cataract	1 (3.8%)
Catheter site dermatitis	1 (3.8%)
Cellulitis	1 (3.8%)
Chills	1 (3.8%)

表 2.7.4－16　Any Inebilizumab 集団に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）（続き）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Any Inebilizumab N=26
Compression fracture	1 (3.8%)
Conjunctivitis	1 (3.8%)
Conjunctivitis allergic	1 (3.8%)
Coronavirus infection	1 (3.8%)
Cough	1 (3.8%)
Deafness neurosensory	1 (3.8%)
Dental caries	1 (3.8%)
Dermatitis acneiform	1 (3.8%)
Dermatophytosis of nail	1 (3.8%)
Diarrhoea	1 (3.8%)
Diverticulitis	1 (3.8%)
Drug-induced liver injury	1 (3.8%)
Dry eye	1 (3.8%)
Dry skin	1 (3.8%)
Dyspepsia	1 (3.8%)
Eczema	1 (3.8%)
Eyelid oedema	1 (3.8%)
Gastritis	1 (3.8%)
Gastroenteritis	1 (3.8%)
Gingivitis	1 (3.8%)
Glaucoma	1 (3.8%)
Glossitis	1 (3.8%)
Haemorrhoids	1 (3.8%)
Hepatic steatosis	1 (3.8%)
Hepatitis alcoholic	1 (3.8%)
Hiccups	1 (3.8%)
Hordeolum	1 (3.8%)
Hypertension	1 (3.8%)
Hypoaesthesia	1 (3.8%)
Hypoglobulinaemia	1 (3.8%)
Immunoglobulin G4 related disease	1 (3.8%)
Intervertebral disc protrusion	1 (3.8%)
Iron deficiency anaemia	1 (3.8%)
Lacrimal gland enlargement	1 (3.8%)
Lumbar spinal stenosis	1 (3.8%)

表 2.7.4－16　Any Inebilizumab 集団に報告された PT 別有害事象の要約（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）（続き）

Preferred Term[a] (MedDRA version MedDRA 26.1)	Any Inebilizumab N=26
Meniscus injury	1 (3.8%)
Muscle spasms	1 (3.8%)
Nasal polyps	1 (3.8%)
Neck pain	1 (3.8%)
Oedema peripheral	1 (3.8%)
Organising pneumonia	1 (3.8%)
Osteoarthritis	1 (3.8%)
Pain in extremity	1 (3.8%)
Palpitations	1 (3.8%)
Pancreatic cyst	1 (3.8%)
Parosmia	1 (3.8%)
Periarthritis	1 (3.8%)
Periodontal disease	1 (3.8%)
Peripheral swelling	1 (3.8%)
Prostate cancer	1 (3.8%)
Pruritus	1 (3.8%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	1 (3.8%)
Purpura	1 (3.8%)
Retinal tear	1 (3.8%)
Rhinorrhoea	1 (3.8%)
Spinal stenosis	1 (3.8%)
Stasis dermatitis	1 (3.8%)
Sudden hearing loss	1 (3.8%)
Thermal burn	1 (3.8%)
Thyroid pain	1 (3.8%)
Tinnitus	1 (3.8%)
Toxic skin eruption	1 (3.8%)
Tremor	1 (3.8%)
Upper respiratory tract infection	1 (3.8%)
Ventricular extrasystoles	1 (3.8%)
Vocal cord thickening	1 (3.8%)
Wound complication	1 (3.8%)
Wrist fracture	1 (3.8%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，PT 別に 1 件として計上する．

引用元：Table 14.3.1.2.8.4_J of Module 5.3.5.4-3

2.7.4.2.1.3　重症度別の有害事象（全体集団）

RCP 及び OLP において, 多くの被験者が経験した有害事象の最も高い重症度は, 軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった.

RCP に発現した有害事象の重症度別の割合は，軽度（本剤群 27.9%，プラセボ群 31.3%），中等度（本剤群 51.5%，プラセボ群 55.2%）及び重症（Grade 3）（本剤群 14.7%，プラセボ群 10.4%）と，それぞれ本剤群とプラセボ群とでおおむね同程度であった. 本剤群の 2 名（2.9%）には，生命を脅かす事象（Grade 4）が発現した. これらの 2 名の被験者のうち，1 名は肛門癌を発症し，もう 1 名は肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった. いずれも治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された. プラセボ群の 1 名（1.5%）には，生命を脅かす事象として，血中クレアチニン増加及び血中カリウム増加が発現したが，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.1）.

OLP に本剤群とプラセボ群とで発現した有害事象の重症度別の割合は，軽度が Inebilizumab/Inebilizumab 群 30.4%及びプラセボ/Inebilizumab 群 31.8%，中等度が Inebilizumab/Inebilizumab 群 34.8%及びプラセボ/Inebilizumab 群 47.7%，並びに重症が Inebilizumab/Inebilizumab 群 10.9%及びプラセボ/Inebilizumab 群 11.4%であった. プラセボ/Inebilizumab 群の 1 名（2.3%）には，生命を脅かす注入に伴う反応が発現し，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（MITIGATE 試験 CSR の付録 14.6.2）. Inebilizumab/Inebilizumab 群では生命を脅かす事象は発現しなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.3）.

データカットオフ時点で，致死的な事象（Grade 5）は発現していない（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.4）.

2.7.4.2.1.3.1　重症度別の有害事象（日本人集団）

全体集団と同様に，日本人集団も RCP 及び OLP において多くの被験者が経験した有害事象の最も高い重症度は，軽度又は中等度であった.（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.7.1_J 及び Table 14.3.1.2.7.3_J）

RCP に発現した有害事象の重症度別の割合は，軽度（本剤群 15.0%，プラセボ群 14.3%），中等度（本剤群 65.0%，プラセボ群 71.4%）及び重症（本剤群 15.0%，プラセボ群 14.3%）と，それぞれ本剤群とプラセボ群でおおむね同程度であった.

OLP に本剤群とプラセボ群とで発現した有害事象の重症度別の割合は，軽度が Inebilizumab/Inebilizumab 群 37.5%及びプラセボ/Inebilizumab 群 16.7%，中等度が Inebilizumab/Inebilizumab 群 25.0%及びプラセボ/Inebilizumab 群 83.3%，並びに重症が Inebilizumab/Inebilizumab 群 12.5%及びプラセボ/Inebilizumab 群 0.0%であった.

日本人集団において, データカットオフ時点で生命を脅かす事象及び致死的な事象は認められていない（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.7.4_J）.

2.7.4.2.1.4　死亡

主要解析のデータカットオフ時点で，本試験における死亡例は報告されていない（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.2.3）．

2.7.4.2.1.5　重篤な有害事象（全体集団）

RCP 中，重篤な有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた．いずれの群でも，2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4－17）．重篤な感染症および寄生虫症は，本剤群 4 名（5.9%）で報告された．

OLP 中，重篤な有害事象は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では 7 名（15.2%）に，プラセボ/Inebilizumab 群では 7 名（15.9%）に発現した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.3.1.3）．Inebilizumab/Inebilizumab 群では複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，肺炎（2 名）のみであった．その他の重篤な有害事象は，それぞれ 1 名のみに発現した．

Any Inebilizumab 集団では，重篤な有害事象は 25 名（22.3%）に発現した．複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎及び肺炎であった（それぞれ 2 名）．その他の重篤な有害事象は，それぞれ 1 名のみに発現した（表 2.7.4－18）．

表 2.7.4－17　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（RCP，安全性解析集団）（全体集団）

Subjects[a] with	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Subjects with at least 1 event	6 (9.0%)	12 (17.6%)
Cardiac disorders	1 (1.5%)	0
Coronary artery stenosis	1 (1.5%)	0
Hepatobiliary disorders	1 (1.5%)	0
Hepatic function abnormal	1 (1.5%)	0
Immune system disorders	0	1 (1.5%)
Anaphylactic reaction	0	1 (1.5%)
Infections and infestations	0	4 (5.9%)
Appendicitis	0	1 (1.5%)
COVID-19	0	1 (1.5%)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.5%)
Diverticulitis	0	1 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.5%)
Femoral neck fracture	0	1 (1.5%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Diabetes mellitus	1 (1.5%)	0
Gout	0	1 (1.5%)
Hyponatraemia	0	1 (1.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	2 (2.9%)
Anal cancer	0	1 (1.5%)
Fibroadenomatoid mastopathy	0	1 (1.5%)
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0
Acute kidney injury	1 (1.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Epistaxis	1 (1.5%)	0
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	0	1 (1.5%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.5%)
Sinus disorder	1 (1.5%)	0
Vascular disorders	0	1 (1.5%)
Deep vein thrombosis	0	1 (1.5%)

[a] 重篤な有害事象の各分類に該当する事象の回数に関わらず，被験者は各分類につき 1 件として計上する．同じ被験者が複数の区分で計上されている場合がある．

引用元：Tables 14.3.1.3.1.1 of Study MITIGATE CSR.

表 2.7.4－18　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Subjects with at least one event	25 (22.3%)
Eye disorders	1 (0.9%)
Cataract	1 (0.9%)
Immune system disorders	1 (0.9%)
Anaphylactic reaction	1 (0.9%)
Infections and infestations	9 (8.0%)
Appendicitis	1 (0.9%)
COVID-19	1 (0.9%)
COVID-19 pneumonia	2 (1.8%)
Dengue fever	1 (0.9%)
Diverticulitis	1 (0.9%)
Febrile infection	1 (0.9%)
Pneumonia	2 (1.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.7%)
Ankle fracture	1 (0.9%)
Fall	1 (0.9%)
Femoral neck fracture	1 (0.9%)
Infusion related reaction	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (2.7%)
Diabetes mellitus	1 (0.9%)
Gout	1 (0.9%)
Hyponatraemia	1 (0.9%)

表 2.7.4－18　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (3.6%)
Anal cancer	1 (0.9%)
Benign ovarian tumour	1 (0.9%)
Fibroadenomatoid mastopathy	1 (0.9%)
Prostate cancer	1 (0.9%)
Nervous system disorders	2 (1.8%)
Dizziness	1 (0.9%)
Transient ischaemic attack	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (2.7%)
Organising pneumonia	1 (0.9%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	1 (0.9%)
Pulmonary embolism	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.9%)
Lichen sclerosus	1 (0.9%)
Vascular disorders	1 (0.9%)
Deep vein thrombosis	1 (0.9%)

[a]　重篤な有害事象の各分類に該当する事象の回数に関わらず，被験者は各分類につき 1 件として計上する．同じ被験者が複数の区分で計上されている場合がある．
引用元：Tables 14.3.1.3.1.4 of Study MITIGATE CSR.

2.7.4.2.1.5.1　重篤な有害事象（日本人集団）

日本人のRCPにおける重篤な有害事象のSOC及びPT別の発現割合を表 2.7.4－19に示す.

RCP中，重篤な有害事象は本剤群では4名（20.0%）に各1件認められ，プラセボ群では認められなかった.「感染症および寄生虫症」に属する重篤な有害事象は3名に発現した．3名の内訳は，虫垂炎（Grade 3, Day 122に発症し157日後に回復，治験薬との関連性なし），COVID-19（Grade 2，Day 127に発症し16日後に回復，治験薬との関連性あり），憩室炎（Grade 1，Day 59に発症し88日後に回復，治験薬との関連性なし）であり，それぞれ各1名に認められた．また，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する重篤な有害事象が1名に認められ，肺異型腺腫様過形成（Grade 2，Day294に発症し34日後に回復，治験薬との関連性なし）が認められた.

OLP中，Inebilizumab/Inebilizumab群の3名に各1件の重篤な有害事象が認められた.「眼障害」に属する重篤な有害事象として，1名に白内障が認められた（Grade 1，Day 507に発症し6日後に回復，治験薬との関連性なし）.「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する重篤な有害事象として，1名に前立腺癌が認められた（Grade 3, Day749に発症し継続中，治験薬との関連性あり）.「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する重篤な有害事象として，1名に器質化肺炎が認められた（Grade 3，Day 573に発症し27日後に回復，治験薬との関連性あり）（表 2.7.4－20）.

Any Inebilizumab集団では，重篤な有害事象は7名（26.9%）に発現した．いずれの重篤な有害事象も，それぞれ1名のみに発現した（表 2.7.4－21）.

以上のRCP，OLP及びAny Inebilizumab集団の全般的な重篤な有害事象のプロファイルについて，全体集団と日本人集団の間に大きな差異は認められなかった.

表 2.7.4－19　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（RCP，安全性解析集団）（日本人集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo N=7	Inebilizumab N=20
Subjects with at least one event	0	4 (20.0%)
Infections and infestations	0	3 (15.0%)
Appendicitis	0	1 (5.0%)
COVID-19	0	1 (5.0%)
Diverticulitis	0	1 (5.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (5.0%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	0	1 (5.0%)

[a]　重篤な有害事象の各分類に該当する事象の回数に関わらず，被験者は各分類につき 1 件として計上する．同じ被験者が複数の区分で計上されている場合がある．
引用元：Tables 14.3.1.3.1.1_J of Module 5.3.5.4-3.

表 2.7.4－20　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（OLP，OLP 集団）（日本人集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo/ Inebilizumab N=6	Inebilizumab/ Inebilizumab N=16	Total N=22
Subjects with at least one event	0	3 (18.8%)	3 (13.6%)
Eye disorders	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Cataract	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Prostate cancer	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)
Organising pneumonia	0	1 (6.3%)	1 (4.5%)

[a]　重篤な有害事象の各分類に該当する事象の回数に関わらず，被験者は各分類につき 1 件として計上する．同じ被験者が複数の区分で計上されている場合がある．
引用元：Tables 14.3.1.3.1.3_J of Module 5.3.5.4-3.

表 2.7.4－21　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version MedDRA 26.1)	Any Inebilizumab N=26
Subjects with at least one event	7 (26.9%)
Eye disorders	1 (3.8%)
Cataract	1 (3.8%)
Infections and infestations	3 (11.5%)
Appendicitis	1 (3.8%)
COVID-19	1 (3.8%)
Diverticulitis	1 (3.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (3.8%)
Prostate cancer	1 (3.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (7.7%)
Organising pneumonia	1 (3.8%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	1 (3.8%)

[a] 重篤な有害事象の各分類に該当する事象の回数に関わらず，被験者は各分類につき 1 件として計上する．同じ被験者が複数の区分で計上されている場合がある．
引用元：Tables 14.3.1.3.1.4_J of Module 5.3.5.4-3.

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象（全体集団）

RCP において，本剤群の 6 名（8.8%）及びプラセボ群の 3 名（4.5%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した．本剤群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（1.5%）で報告されており，アナフィラキシー反応（詳細については MITIGATE 試験の CSR 付録 14.6.2 を参照のこと），COVID-19 肺炎，帯状疱疹，肛門癌，悪性黒色腫，肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった．プラセボ群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（1.5%）で報告されており，腹痛，腫脹及び水痘帯状疱疹ウイルス感染であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.1）．

OLP において，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 5 名（10.9%）及びプラセボ/Inebilizumab 群の 1 名（2.3%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した．Inebilizumab/Inebilizumab 群では，すべての事象はそれぞれ 1 名（2.2%）で報告されており，低グロブリン血症，薬物性肝障害（詳細については MITIGATE 試験 CSR の付録 14.6.2 を参照のこと），デング熱，前立腺癌及び器質化肺炎であった．プラセボ/Inebilizumab 群では，注入に伴う反応が 1 名（2.3%）に報告された（MITIGATE 試験 CSR の付録 14.6.2，MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.3）．

Any Inebilizumab 集団において，12 名（10.7%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した．治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象は，それぞれ 1 名のみに発現した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.4.4）．

2.7.4.2.1.6.1.1　治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団）

RCP において，治験薬投与の中止に至った有害事象は，本剤群には認められずプラセボ群の 1 名（14.3%）に認められた（表 2.7.4－8）．OLP においては，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 3 名（18.8%）に治験薬投与の中止に至った有害事象が認められ，プラセボ/Inebilizumab 群には認められなかった（表 2.7.4－9）．治験薬投与の中止に至った Inebilizumab/Inebilizumab 群のうち 2 名は，第 2.7.4.2.1.5.1 項で述べた重篤な有害事象である器質化肺炎及び前立腺癌による中止であり，1 名は「血液およびリンパ系障害」に属する有害事象である低グロブリン血症（Grade 2，Day 660 に発症し継続中，治験薬との関連性あり）による中止であった．

これらの被験者に関する叙述は，MITIGATE 試験 CSR の第 14.6.2 項に示す．

2.7.4.2.1.6.2　特に注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.6.2.1　アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応（全体集団）

RCP 中，本剤群の 1 名（1.5%）で Grade3 の重篤なアナフィラキシー反応が発現した（表 2.7.4－22）．悪心，灼熱感，低血圧，徐脈及び酸素飽和濃度低下を含むアナフィラキシー反応の症状が，初回 Inebilizumab 投与開始から約 13 分後に始まった．症状はすべて生理食塩液の静注投与，ヒドロコルチゾン及びマスク酸素療法により回復した．Inebilizumab を永続的に中

止した．この事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された．特記すべきこととして，当該被験者には治験実施計画書に定めたコルチコステロイドによる予防的前投薬である100 mg メチルプレドニゾロンではなく，100 mg ヒドロコルチゾンが投与されていた．（詳細な叙述は MITIGATE 試験 CSR の第 14.6.2 項を参照のこと）．

Any Inebilizumab 集団で他に報告されたアナフィラキシー反応の事象はなかった（表 2.7.4－23）．

2.7.4.2.1.6.2.1.1　アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応（日本人集団）

RCP における AESI を表 2.7.4－24 に，Any Inebilizumab 集団における AESI を表 2.7.4－25 にそれぞれ示す．日本人集団にアナフィラキシー及び重篤な過敏症反応に該当する事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.6.2.2　注入に伴う反応（全体集団）

RCP に注入に伴う反応が発現した被験者の割合は，本剤群よりもプラセボ群で高く，すべての注入に伴う反応は非重篤で，重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった．注入に伴う反応は，本剤群では 5 名（7.4%）に，プラセボ群では 10 名（14.9%）に認められた（表 2.7.4－22）．注入に伴う反応が発現した 15 名のうち，本剤群の 2 名（2.9%）は動悸，プラセボ群の 2 名（3.0%）は下痢が認められた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.5）．他の注入に伴う反応の症状は，すべて 1 名のみに発現した．注入に伴う反応の大部分（8 名/11 名）は初回又は 2 回目の注入時に発現し，3 回目では 1 件，4 回目では 2 件，5 回目は 1 件であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.501）．すべての注入に伴う反応の症例には，ステロイド治療を含め，治験実施計画書に定める処置が行われた．RCP に治験薬投与の中止に至った注入に伴う反応はなかった．

OLP には Grade 4（生命を脅かす）の注入に伴う反応が 1 件認められた．この重篤な注入に伴う反応は，気管支痙攣，徐脈及び酸素飽和度低下の症状を伴い，OLP の初回 Inebilizumab 投与の終了時に発現した．被験者は入院となり，ヒドロコルチゾン，クロルフェニラミン及びメチルプレドニゾロンによる治療が行われた．注入に伴う反応は回復し，Inebilizumab は永続的に中止した．この事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された（詳細な叙述は MITIGATE 試験 CSR の第 14.6.2 項を参照のこと）．

Any Inebilizumab 集団では，注入に伴う反応は 11 名（9.8%）で報告された（表 2.7.4－23）．注入に伴う反応に分類される事象が発現した被験者のうち，3 名（2.7%）に注入に伴う反応，2 名（1.8%）に動悸が認められた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.6）．その他の注入に伴う反応関連の AESI 事象は，それぞれ 1 名のみに発現した．

2.7.4.2.1.6.2.2.1　注入に伴う反応（日本人集団）

RCP では，注入に伴う反応は本剤群の 1 名（5.0%）に認められ，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4－24）．本剤群の 1 名に認められた注入に伴う反応の症状は，アナフィラキシーではない呼吸困難，酸素飽和度の低下及び重い頭痛が認められ，重症度は Grade 1 であった．OLP ではプラセボ/Inebilizumab 群の 1 名（16.7%）に注入に伴う反応が認められ，その症状は吐き気及び低酸素症であり，重症度は Grade 2 であった．また，Inebilizumab/Inebilizumab 群の 1 名（6.3%）に注入に伴う反応が RCP の本剤群と同一の被験者に認められた．その症状はアナフィラキシーではない呼吸困難及び酸素飽和度の低下であり，重症度は Grade 1 であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.5.3_J）．

注入に伴う反応が認められた被験者を全体集団と比較すると，RCP の本剤群で全体集団 5 名（7.4%），日本人集団 1 名（5.0%）であり，日本人集団の発現割合がやや低かった．Any Inebilizumab 集団では，全体集団で 11 名（9.8%），日本人集団では 2 名（7.7%）に注入に伴う反応が認められ，その発現割合は同程度であった．

2.7.4.2.1.6.2.3　血球減少症（全体集団）

RCP 中，血球減少症は本剤群では 17 名（25.0%）に，プラセボ群では 11 名（16.4%）に認められた（表 2.7.4－22）．高頻度で報告された血球減少症は，リンパ球減少症（すべての事象は非重篤で，投与量を変更することなく回復）であり（本剤群 11 名［16.2%］，プラセボ群 6 名［9.0%］），その次は好中球減少症（すべての事象は非重篤で，投与量を変更することなく回復）であった（本剤群 4 名［5.9%］，プラセボ群 3 名［4.5%］）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.5 及び Listing 16.2.7.2）．症例検討では，リンパ球減少症や好中球減少症と重篤な感染症との間に関連性は認められなかった．

Any Inebilizumanb 集団では，血球減少症は 21 名（18.8%）で報告された（表 2.7.4－23）．最も頻度が高かった血球減少症はリンパ球減少症であり（12 名，10.7%），その次は好中球減少症であった（6 名，5.4%）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.6）．血球減少症の大半は重症度において軽度又は中等度であり，重篤な血球減少症は報告されなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.7.4）．

2.7.4.2.1.6.2.3.1　血球減少症（日本人集団）

RCP 中，血球減少症は本剤群では 8 名（40.0%），プラセボ群では 1 名（14.3%）に認められた（表 2.7.4－24）．血球減少症のうち，リンパ球減少症の発現割合が最も高く，本剤群で 25.0%（5 名）であった．リンパ球数減少の有害事象は本剤群で 2 名（10.0%）に認められた．また，好中球減少症が本剤群の 2 名（10.0%）及びプラセボ群の 1 名（14.3%）に認められた．血球減少症はいずれも非重篤で，投与量を変更することなく回復した．OLP では日本人集団に血球減少症は報告されなかった．

血球減少症が報告された被験者を全体集団と比較すると，RCP の本剤群において全体集団 17 名（25.0%），日本人集団 8 名（40.0%）に認められ，日本人集団においてやや割合が高かった．Any Inebilizumab 集団では，全体集団で 21 名（18.8%），日本人集団の 8 名（30.8%）に血球減少症が認められ，日本人集団での発現割合がやや高かった．

2.7.4.2.1.6.2.4　重篤な感染症及び日和見感染（全体集団）

RCP 中，本剤群の 2 名（2.9%）及びプラセボ群の 1 名（1.5%）に日和見感染が認められた．また，本剤群の 4 名（5.9%）に重篤な感染症が認められたが，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4－22）．認められたすべての日和見感染は非重篤で，重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）の帯状疱疹（本剤群で 2 名［2.9%］，プラセボ群で 1 名［1.5%］）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.5）．

Any Inebilizumab 集団では，日和見感染は 3 名（2.7%）に認められ，重篤な感染症は 9 名（8.0%）に認められた（表 2.7.4－23）．3 名のすべての日和見感染は非重篤な帯状疱疹であった．すべての有害事象は重症度において Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった．Grade 1 の帯状疱疹が 1 件発現し，治験薬を永続的に中止するに至った．重篤な感染症は，多くがそれぞれ 1 名に発現したが，COVID-19 肺炎及び肺炎は，それぞれ 2 名で報告された．重篤な感染症はすべて回復し，多くの重篤な感染症は治験担当医師により治験薬との関連なしと判定されたが，COVID-19 は治験薬との関連ありと判定された．COVID-19 肺炎とデング熱の各 1 件は，それぞれ治験薬の永続的中止に至った．PML が報告された被験者はいなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.5.1 及び表 14.3.1.5.3）．

2.7.4.2.1.6.2.4.1　重篤な感染症及び日和見感染（日本人集団）

RCP 中，日和見感染は認められなかった．重篤な感染症は本剤群の 3 名（15.0%）で認められた．報告された重篤な感染症は，本剤群では Grade 3 の虫垂炎，Grade 2 の COVID-19 及び Grade 1 の憩室炎が各 1 名（5.0%）であった（表 2.7.4－24）．いずれの事象も回復の転帰を辿り，COVID-19 のみが治験薬と関連ありと判断された．

Any Inebilizumab 集団では，日和見感染は認められなかった．重篤な感染症は RCP と同一の 3 名（11.5%）に認められ，Grade 3 の虫垂炎，Grade 2 の COVID-19 及び Grade 1 の憩室炎が各 1 名（3.8%）であった．2 名以上に報告された日和見感染症あるいは重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4－25）．

全体集団との比較では，日和見感染が認められた被験者の割合は，RCP の本剤群において全体集団 2.9%（2 名），日本人集団 0.0%（0 名）であり，日本人集団の発現割合が低かった．重篤な感染症が認められた被験者の割合は，RCP の本剤群において全体集団 5.9%（4 名），日本人集団 15.0%（3 名）であり日本人集団においてやや割合が高かった．全体集団と同様に日本人集団においても PML は認められなかった．

全体として，RCP 及び OLP において認められた全体集団，日本人集団の AESI プロファイルは類似していた．

表 2.7.4－22　治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（全体集団）

Catergory[a]	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Subjects with at least 1 event	19 (28.4%)	26 (38.2%)
Anaphylaxis	0	1 (1.5%)
Cytopenia	11 (16.4%)	17 (25.0%)
Infusion related reaction	10 (14.9%)	5 (7.4%)
Opportunistic infections	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Serious infections	0	4 (5.9%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
引用元：Table 14.3.1.5.5 of Study MITIGATE CSR.

表 2.7.4－23　最初の Inebilizumab 曝露後の，治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（Any Inebilizumab 集団）（全体集団）

Catergory[a]	Any Inebilizumab N = 112
Subjects with at least 1 event	41 (36.6%)
Anaphylaxis	1 (0.9%)
Cytopenia	21 (18.8%)
Infusion related reaction	11 (9.8%)
Opportunistic infections	3 (2.7%)
Serious infections	9 (8.0%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
引用元：Table 14.3.1.5.6 of Study MITIGATE CSR.

表 2.7.4－24　治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（RCP，安全性解析対象集団）（日本人集団）

Category[a] Preferred Term (MedDRA version MedDRA 26.1)	Placebo N=7	Inebilizumab N=20
Subjects with at least one event	1 (14.3%)	10 (50.0%)
Cytopenia	1 (14.3%)	8 (40.0%)
Anaemia	0	1 (5.0%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (5.0%)
Lymphocyte count decreased	0	2 (10.0%)
Lymphopenia	0	5 (25.0%)
Neutropenia	1 (14.3%)	2 (10.0%)
Infusion Related Reaction	0	1 (5.0%)
Infusion related reaction	0	1 (5.0%)
Opportunistic infections[c]	0	1 (5.0%)
Diverticulitis	0	1 (5.0%)
Serious infections	0	3 (15.0%)
Appendicitis	0	1 (5.0%)
COVID-19	0	1 (5.0%)
Diverticulitis	0	1 (5.0%)

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

[c] 憩室炎はデータの問題により含められているため，日和見感染の総数からは除外される．

引用元：Table 14.3.1.5.5_J of Module 5.3.5.4-3

表 2.7.4－25　最初の Inebilizumab 曝露後の，治験依頼者が定めるカテゴリ別の特に注目すべき有害事象（Any Inebilizumab 集団）（日本人集団）

Category[a] Preferred Term (MedDRA version MedDRA 26.1)	Any Inebilizumab N=26
Subjects with at least one event	11 (42.3%)
Cytopenia	8 (30.8%)
Anaemia	1 (3.8%)
Iron deficiency anaemia	1 (3.8%)
Lymphocyte count decreased	2 (7.7%)
Lymphopenia	5 (19.2%)
Neutropenia	2 (7.7%)
Infusion Related Reaction	2 (7.7%)
Headache	1 (3.8%)
Infusion related reaction	2 (7.7%)
Malaise	1 (3.8%)
Opportunistic infections[b]	1 (3.8%)
Diverticulitis	1 (3.8%)
Serious infections	3 (11.5%)
Appendicitis	1 (3.8%)
COVID-19	1 (3.8%)
Diverticulitis	1 (3.8%)

[a] 被験者は，事象の回数にかかわらず，各カテゴリにつき 1 件として計上する．
[b] 憩室炎はデータの問題により含められているため，日和見感染の総数からは除外される．
引用元：Table 14.3.1.5.6_J of Module 5.3.5.4-3

2.7.4.2.1.7　器官分類又は症状別有害事象の解析（全体集団）

RCP 中，本剤群で高頻度に発現した上位 4 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（75.0%），筋骨格系および結合組織障害（39.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（29.4%），胃腸障害（29.4%）であった．プラセボ群で高頻度に発現した上位 4 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（53.7%），胃腸障害（41.8%），筋骨格系および結合組織障害（37.3%），皮膚および皮下組織障害（37.3%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.2.1）．

OLP 中，Inebilizumab/Inebilizumab 群で高頻度に発現した上位 6 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（58.7%），胃腸障害（26.1%），傷害，中毒および処置合併症（13.0%），筋骨格系および結合組織障害（13.0%），神経系障害（13.0%）及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（13.0%）であった．プラセボ/Inebilizumab 群で高頻度に発現した上位 3 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（56.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（20.5%），皮膚および皮下組織障害（20.5%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.2.3）．

Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した上位 3 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（70.5%），胃腸障害（30.4%），骨格系および結合組織障害（30.4%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.2.4）．

2.7.4.2.1.7.1　器官分類又は症状別有害事象の解析（日本人集団）

RCP において，本剤群で高頻度に発現した上位 4 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（75.0%），筋骨格系および結合組織障害（45.0%），血液およびリンパ系障害（35.0%），並びに皮膚および皮下組織障害（35.0%）であった．プラセボ群の有害事象のうち SOC 別で高頻度に発現した上位 3 件の有害事象は感染症および寄生虫症（57.1%），胃腸障害（42.9%），並びに筋骨格系および結合組織障害（42.9%）であった．（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.2.5.6.1）

OLP において，Inebilizumab/Inebilizumab 群で高頻度に発現した SOC 別の上位 3 件の有害事象は，感染症および寄生虫症（50.0%），胃腸障害（25.0%），並びに筋骨格系および結合組織障害（25.0%）であった．プラセボ/Inebilizumab 群で高頻度に報告された SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（3 名，50.0%），皮膚および皮下組織障害（3 名，50.0%）であり，他の SOC 別有害事象は各 1 名のみに認められた．（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.2.3_J）

Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した上位 3 件の SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（76.9%），皮膚および皮下組織障害（42.3%），筋骨格系および結合組織障害（38.5%）であった．（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.1.2.2.4_J）

全体集団と日本人集団の比較では，RCP の本剤群における SOC 別有害事象の発現割合は，感染症および寄生虫症，筋骨格系および結合組織障害並びに一般・全身障害および投与部位の状態については両集団とも同程度であり，胃腸障害（全体集団 29.4%，日本人集団 20.0%）は全体集団がやや高く，血液およびリンパ系障害（全体集団 23.5%，日本人集団 35.0%）並びに皮膚および皮下組織障害（全体集団 27.9%，日本人集団 35.0%）はやや日本人集団が高かった．

Any Inebilizumab 集団の SOC 別有害事象の発現割合は，感染症および寄生虫症は両集団とも同程度であり，胃腸障害（全体集団 30.4%，日本人集団 23.1%）は全体集団がやや高く，筋骨格系および結合組織障害（全体集団 30.4%，日本人集団 38.5%）並びに皮膚および皮下組織障害（全体集団 26.8%，日本人集団 42.3%）は日本人集団がやや高かった．

以上の SOC 別有害事象について，全体集団と日本人集団のプロファイルはおおむね同様であり，大きな差異は認められなかった．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，AESI 及び妊娠例に関する叙述は，MITIGATE 試験 CSR の第 14.6.2 項にある．

2.7.4.2.3　適応症全体からみる総合的安全性プロファイル

成人 IgG4-RD 患者の治療を目的として投与した Inebilizumab の安全性プロファイル結果は，成人 NMOSD 患者を対象とした N-MOmentum 試験で得られた安全性データからも支持される．治療期間や対象集団の疾患特性（臨床像，合併症，予後及びコルチコステロイド基礎療法など）が異なることから，両試験の統合解析は，実施していない．MITIGATE 試験では，N-MOmentum 試験と比較して，RCP における Inebilizumab 曝露期間の中央値が高値であった（それぞれ 272 日及び 74 日）．また，MITGATE 試験に参加した被験者の方が高齢であった（平均年齢はそれぞれ 58.2 歳及び 42.9 歳，65 歳超の割合はそれぞれ 31.1%及び 4.3%）．更に，MITIGATE 試験は，COVID-19 パンデミックの期間に実施されている．

以下に示す表では，比較的よく見られる有害事象，AESI 及び臨床検査値異常（免疫グロブリン［Ig］濃度，好中球数及びリンパ球数）について詳細に比較している．また，Inebilizumab に関連する AESI（注入に伴う反応，感染症，Ig 濃度低下及びリンパ球減少症や好中球減少症などの細胞減少症など）についても比較した．

結果

比較的よく見られる有害事象

一般的に，RCP で報告された有害事象や頻度は，両試験間で類似していた（表 2.7.4－26）．COVID-19 は，MITIGATE 試験でのみ報告されているが，これはこの試験が COVID-19 パンデミック中に実施されたことによるものである．MITIGATE 試験ではリンパ球減少症及び好中球減少症の報告頻度が高いが，これはコルチコステロイドによる基礎治療頻度が高いことと COVID-19 感染症によるものである．

AESI

注入に伴う反応の発現割合は，両試験で同程度であり，各試験で報告された重篤な注入に伴う反応はそれぞれ 1 件のみであった．

比較的よく見られる感染症は，両試験で類似していたものの，重篤な感染症は，MITIGATE

試験の方が発現頻度が高かった．これは，主としてCOVID-19によるものである．日和見感染は，MITIGATE試験の本剤群とプラセボ群とで均衡していたが，N-MOmentum試験では，日和見感染の報告はない．

両試験ともに，総Ig，IgG及びIgM濃度のベースラインからの変化は同様の傾向であった．特記すべきこととして，これらの濃度は，本剤群ではベースラインから低下したものの，プラセボ群では上昇した．MITIGATE試験の本剤群の方がベースラインからの低下割合が大きかったが，それはRCPの治療期間が長かったことによると思われた．これらの濃度低下による安全性上の懸念は認められていない．そのほか，MITIGATE試験のプラセボ群の方がベースラインからの上昇率が高かったが，その理由としては，IgG4-RD患者におけるIgG4濃度の上昇や相当なコルチコステロイド治療が行われていることなど，疾患の背景状況によるものと考えられる．

結論

要約すると，Inebilizumabの安全性プロファイルは，N-MOmentum試験とMITIGATE試験とで同等であり，既知の機序であるB細胞除去作用と一致している．有害事象プロファイルにおける差異のほとんどは，疾患の背景特性及びCOVID-19パンデミックに起因するものであった．MITIGATE試験に参加したIgG4-RD被験者に，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．

表 2.7.4－26　MITIGATE 試験と N-MOmentum 試験との比較（RCP）

	MITIGATE		N-MOmentum	
	Placebo N=67	Inebilizumab N=68	Placebo N=56	Inebilizumab N=174
Subjects with at least one TEAE	66 (98.5%)	66 (97.1%)	41 (73.2%)	127 (73.0%)
AE>5% and higher than placebo				
Arthralgia	7 (10.4%)	4 (5.9%)	3 (5.4%)	18 (10.3%)
Back pain	5 (7.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	13 (7.5%)
COVID-19	13 (19.4%)	16 (23.5%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (4.5%)	4 (5.9%)	1 (1.8%)	2 (1.1%)
Headache	7 (10.4%)	6 (8.8%)	4 (7.1%)	14 (8.0%)
Lymphopenia	6 (9.0%)	11 (16.2%)	0	3 (1.7%)
Myalgia	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	6 (8.8%)	6 (10.7%)	13 (7.5%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Palpitations	1 (1.5%)	4 (5.9%)	0	0
Pyrexia	3 (4.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Urinary tract infection	4 (6.0%)	8 (11.8%)	5 (8.9%)	20 (11.5%)
Subjects with at least one AESI	17 (25.4%)	25 (36.8%)	8 (14.3%)	25 (14.4%)
Anaphylaxis	0	1 (1.5%)	0	0
IRR	10 (14.9%)	5 (7.4%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Lymphopenia[a]	6 (9.0%)	13 (19.1%)	0	5 (2.9%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Serious infections	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Opportunistic infections	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0
Mean Percent Change from Baseline at the Last Visit				
Total Ig Level	21.1% (increased)	12.0% (decreased)	4.7% (increased)	8.5% (decreased)
IgG	25.6% (increased)	8.6% (decreased)	6.2% (increased)	4.0% (decreased)
IgM	2.9% (increased)	31.5% (decreased)	8.4% (increased)	32.3% (decreased)
Decreased Neutrophil Counts[b]	16.4%	22.4%	5.4%	27.2%
Counts between 1.0-1.5x109/L	3.0%	7.5%	1.8%	7.5%
Counts between 0.5-1.0x109/L	1.5%	0%	0%	1.7%
Decreased Lymphocyte Counts[b]	35.8%	41.8%	23.2%	29.5%

[a] リンパ球減少症には，リンパ球数減少を含む.
[b] 最低測定値に基づく.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査（全体集団）

RCP の Week 2 に，プラセボ群ではリンパ球数がベースラインから平均で 20.56%上昇したが，本剤群ではベースラインから 9.63%低下し，B 細胞枯渇によるものと考えられた．RCP 中，リンパ球数は，プラセボ群よりも本剤群において総じて低値であり，この所見は本薬剤の作用機序と一致する．Week 52 のリンパ球数はベースラインと比較して，本剤群では 13.82%上昇し，プラセボ群では 22.12%上昇した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.1）．本剤群の 41.8%及びプラセボ群の 35.8%は，ベースライン後にリンパ球数が基準値下限（LLN）を 1 回以上下回った．本剤群の 9.0%及びプラセボ群の 20.9%は，ベースライン後にリンパ球数が基準値上限（ULN）を 1 回以上上回った（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.5.1.1）．本剤群の 37.3%及びプラセボ群の 29.9%で，Grade 2 以上のリンパ球数減少が認められた．本剤群の 10.4%及びプラセボ群の 3.0%で，Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた．本剤群の 3.0%及びプラセボ群の 11.9%で，Grade 2 以上のリンパ球数増加が認められたが，Grade 3 以上のリンパ球数増加は認められなかった．

両群において，単球数は，RCP の Week 52 まで高値であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.1）．プラセボ群の 4.5%及び本剤群の 1.5%は，ベースライン後に単球数が LLN を 1 回以上下回った．プラセボ群の 6.0%及び本剤群の 9.0%は，ベースライン後に単球数が ULN を 1 回以上上回った（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.5.1.1）．

両群において，好中球数は，RCP の Week 2 で高値であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.1）．好中球数は，Week 8 以降ベースラインから低下を始めた．Week 52 における好中球数のベースラインからの平均低下率は，両群で同程度であった（本剤群 35.26%，プラセボ群 28.23%）（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.1）．プラセボ群の 16.4%及び本剤群の 22.4%は，ベースライン後に好中球数が LLN を 1 回以上下回った．プラセボ群の 59.7%及び本剤群の 52.2%は，ベースライン後に好中球数が ULN を 1 回以上上回った（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.5.1.1）．OLP 中，好中球数に臨床的意義のある傾向は認められなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.2）．本剤群の 7.5%及びプラセボ群の 4.5%で，Grade 2 以上の好中球数減少が認められた． Grade 3 以上の好中球数減少は，本剤群では認められず，プラセボ群の 1.5%で認められた（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.3.1.1）．

RCP 中，以下の臨床検査パラメータでベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の割合が，プラセボ群よりも本剤群で高かった．

- リンパ球数（減少）：本剤群 23.9% 対 プラセボ群 16.4%（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.4.1.1）．
- 好中球数（減少）：本剤群 7.5% 対 プラセボ群 4.5%（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.4.1.1）．

ヘモグロビン，ヘマトクリット，好酸球数，白血球数，好酸球数/白血球数（%），好塩基球数，好塩基球数/白血球数（%），赤血球数，平均赤血球容積及び血小板のベースラインからの

平均変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.1.1，表 14.3.5.1.1.2）.

2.7.4.3.1.1　血液学的検査（日本人集団）

RCP では，リンパ球数のベースラインと比較した変化率の平均値は，Week 2 でプラセボ群が 9.57%減少，本剤群で 28.05%減少であり，全体集団と同様に本剤の薬理作用である B 細胞枯渇を反映していると考えられる．以降 Week 26 を除き，RCP 全体を通じて全体集団と同様にリンパ球数の平均値は本剤群がプラセボ群よりも低く，本剤の作用機序と一致している．Week 52 のベースラインと比較した変化率の平均値は，本剤群で 23.17%増加，プラセボ群で 8.04%減少であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.1.1_J）．RCP でリンパ球数が少なくとも 1 回 LLN 未満となった被験者の割合は，本剤群で 68.4%，プラセボ群で 28.6%であった．また，RCP でリンパ球数が少なくとも 1 回 ULN を超えた被験者の割合は，本剤群で 10.5%，プラセボ群で 28.6%であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.5.1.1_J）．Grade 2 以上のリンパ球数減少は，本剤群の 63.2%及びプラセボ群の 14.3%に認められた．Grade 3 以上のリンパ球数減少は，本剤群の 10.5%で認められ，プラセボ群には認められなかった．Grade 2 以上のリンパ球数増加は，本剤群の 5.3%及びプラセボ群の 14.3%に認められた．Grade 3 以上のリンパ球数増加は，いずれの群にも認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.3.1.1_J）.

RCP では，単球数はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ Week 46 及び Week 26 に最低値を示し，ベースラインと比較した変化率の平均値は，プラセボ群が 13.58%減少，本剤群で 18.05%減少であった．52 週時のベースラインと比較した変化率の平均値は，プラセボ群が 2.58%増加，本剤群で 1.17%減少であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.1.1_J）．RCP で単球数が少なくとも 1 回 LLN 未満となった被験者の割合は，プラセボ群で 14.3%であり，本剤群には認められなかった．また，RCP で単球数が少なくとも 1 回 ULN を超えた被験者の割合は，プラセボ群には認められず，本剤群で 5.3%であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.5.1.1_J）.

RCP では，好中球数は Week 2 にかけて両投与群で増加し，8 週時よりベースラインからの減少が認められ，全体集団と同様に推移した（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.1.1_J）．好中球数の Week 52 のベースラインからの平均変化率は本剤群 39.47%減少，プラセボ群 27.71%減少であった．RCP で好中球数が少なくとも 1 回 LLN 未満となった被験者の割合は，本剤群で 42.1%，プラセボ群で 28.6%であった．また，RCP で好中球数が少なくとも 1 回基準値上限（ULN）を超えた被験者の割合は，本剤群で 52.6%，プラセボ群で 85.7%であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.5.1.1_J）．OLP では全体集団と同様に好中球数の変化に臨床的意義のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.1.2_J）．RCP で Grade 2 以上の好中球数減少は本剤群の 15.8%に認められ，プラセボ群には認められなかった．Grade 3 以上の好中球数はいずれの群にも認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.3.1.1_J）.

RCP では，以下の臨床検査値でベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤群で高かった.

リンパ球数（減少）： 本剤群 63.2% 対 プラセボ群 14.3%
好中球数（減少）： 本剤群 15.8% 対 プラセボ群 0.0%
白血球数（減少）： 本剤群 15.8% 対 プラセボ群 0.0%

全体集団と比較すると，RCP の本剤群においてリンパ球数減少，好中球数血球減少及び白血球数減少の発現割合が高かった．また，全体集団と同様に，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好酸球数，好酸球数/白血球数（%）、好塩基球数、好塩基球数/白血球数（%）、赤血球数、平均赤血球容積及び血小板のベースラインからの平均変化量には，臨床的に意義のある傾向は認められなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.3.1.1，Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.3.1.1_J 及び Table 14.3.5.3.1.2_J）．

2.7.4.3.2　生化学的検査（全体集団）

いずれの生化学的検査項目についても，RCP や OLP 中，ベースラインからの変化量，ベースライン後の有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく最高 Grade やベースライン後の 2 段階以上の Grade 変化について，臨床的に意義のある傾向は見られなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.3.2.1，表 14.3.5.3.2.2，表 14.3.5.4.2.1 及び表 14.3.5.4.2.2）．

2.7.4.3.2.1　生化学的検査（日本人集団）

RCP 及び OLP の血液生化学検査では，ベースラインからの変化量，ベースライン後の最高 Grade やベースライン後の 2 段階以上の Grade 変化について，臨床的に意義のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.3.2.1_J，Table 14.3.5.3.2.2_J，Table 14.3.5.4.2.1_J 及び 14.3.5.4.2.2_J）．

2.7.4.3.3　尿検査（全体集団）

RCP 又は OLP において，いずれの尿検査パラメータについても，ベースラインからの変化に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.4.1，表 14.3.5.1.4.2）．

2.7.4.3.3.1　尿検査（日本人集団）

RCP 又は OLP のいずれの尿検査値についても、ベースラインからの変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.4.1_J，Table 14.3.5.1.4.2_J）．

2.7.4.3.4　免疫グロブリン（全体集団）

Ig 濃度は Inebilizumab 投与により低下した．ベースラインから RCP 完了時までの総 Ig 濃度

の変化率の中央値は，本剤群で 14.7%減少，プラセボ群で 15.9%増加であった．IgG については，本剤群で 10.7%減少，プラセボ群で 19.1%増加であった．IgM については，本剤群で 30.2%減少，プラセボ群で 0.8%増加であった．IgA については，本剤群で 23.5%減少，プラセボ群で 3.5%増加であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.5.1.5.1）．これらの Ig 濃度低下に重篤な感染症との関連性を認めなかった．

特記すべきこととして，RCP 開始時点から Inebilizumab が投与された被験者に関して以下の事項が挙げられる：

- 総 Ig 濃度のベースラインからの変化率の中央値は，RCP の Week 12 に 15%減少であり，RCP 及び OLP 中比較的安定していた．
- IgG，IgM 及び IgA は，全体として総 Ig 濃度と同じ低下傾向を示した．

OLP 中，プラセボ/Inebilizumab 群では，時間の経過とともに，Inebilizumab/Inebilizumab 群が RCP に示した Ig 濃度の低下と同程度の低下が認められた．

2.7.4.3.4.1　免疫グロブリン（日本人集団）

全体集団と同様に，日本人集団の Ig 濃度も本剤の投与に伴って低下した．ベースラインから RCP 完了時までの総 Ig 濃度の変化率の中央値は，本剤群で 12.0%減少，プラセボ群で 23.4%増加であった．IgG については，本剤群で 8.3%減少，プラセボ群で 28.1%増加であった．IgM については，本剤群で 33.7%減少，プラセボ群で 38.9%増加であった．IgA では，本剤群で 29.2%減少，プラセボ群で 1.1%減少であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.5.1.5.1_J）．全体集団と同様，RCP の本剤群の IgG、IgM 及び IgA は総 Ig 濃度と同様に減少傾向を示し，OLP のプラセボ/Inebilizumab 群の Ig 濃度は，Inebilizumab/Inebilizumab 群が RCP に示した推移と同様に，経時的に低下した．日本人集団で認められた重篤な有害事象である憩室炎，虫垂炎，COVID-19 を発現した例において，Ig 濃度の推移は同群の他の例と同様であった．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（全体集団）

バイタルサインのベースラインからの平均変化量を以下について要約する：

- RCP 投与来院（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.1.1.1）及び投与日以外の来院（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.1.2.1）．
- OLP 投与来院（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.1.1.2）及び投与日以外の来院（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.1.2.2）．

RCP の治療開始後にバイタルサイン異常が 1 回以上認められた被験者について，MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.1.3 に要約した．これらの範囲内の被験者の割合は，本剤群とプラセボ群の間で良好に均衡していた．試験期間中いずれの群にも，臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は，認められなかった．

心電図

RCP のベースラインから Week 52 まで，臨床的に意義のある心電図検査異常は認められなかった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.8.1）．RCP の Week 52 に臨床的意義の可能性がある心電図異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群と本剤群とで同じ（1.9%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.8.3）．

RCP の QTcB と QTcF の結果は MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.8.2 に要約した．

身体所見

RCP 来院時毎の体重の要約統計量については，MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.2 を参照のこと．RCP 中の Body Mass Index（BMI）の変化を MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.6.3 に示す．本剤群にもプラセボ群にも，体重や BMI の変化の傾向は認められなかった．

併用薬

RCP において，プラセボ群の 66 名（98.5%）及び本剤群の 68 名（100%）に，併用薬を 1 回以上投与した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.9.3.1）．プラセボ群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，パラセタモール（92.5%），メチルプレドニゾロン（58.2%），オメプラゾール（29.9%），ジフェンヒドラミン（28.4%），コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（25.4%）及びパントプラゾール（20.9%）であった．本剤群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，パラセタモール（91.2%），メチルプレドニゾロン（47.1%），コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（38.2%），ジフェンヒドラミン（22.1%）及びスルファメトキサゾール;トリメトプリム（22.1%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.9.3.1）．

OLP において，プラセボ/Inebilizumab 群の 44 名（100%）及び Inebilizumab/Inebilizumab 群の 46 名（100%）に，併用薬を 1 回以上投与した（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.9.3.2）．プラセボ/Inebilizumab 群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，パラセタモール（90.9%），メチルプレドニゾロン（56.8%），ジフェンヒドラミン（25.0%）及びコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（27.3%）であった．Inebilizumab/Inebilizumab 群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，パラセタモール（93.5%），メチルプレドニゾロン（47.8%），コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（39.1%），ジフェンヒドラミン（23.9%）及び塩酸ジフェンヒドラミン（21.7%）であった（MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.9.3.2）．

2.7.4.4.1　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（日本人集団）

バイタルサインのベースラインからの平均変化量を以下について要約する：

- RCP 投与来院（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.1.1.1_J）及び投与日以外の来院（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.1.2.1_J）
- OLP 投与来院（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.1.1.2_J）及び投与日以外の来院（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.1.2.2_J）

RCP の治療開始後にバイタルサインの異常が 1 回以上認められた被験者について，Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.1.3_J に要約した．試験期間中いずれの群にも，臨床的に意義のあるバイタルサインに変化は，認められなかった．

心電図

RCP でベースラインから Week 52 までに臨床的意義のある心電図の異常所見は認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.8.1_J）．RCP の Week 52 で臨床的意義の可能性がある異常所見はいずれの群においても認められなかった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.8.3_J）．

RCP の QTcB 及び QTcF の結果は（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.8.2_J）に要約した．

身体所見

RCP 来院時毎の体重の要約統計量については，Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.2_J を参照のこと．RCP 中の BMI 変化を Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.6.3_J に示す．本剤群にもプラセボ群にも，体重及び BMI の変化の傾向は認められなかった．

併用薬

RCP において，プラセボ群で 7 名（100%）及び本剤群で 20 名（100%）に，併用薬を 1 回以上投与した（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.9.3.1_J）．プラセボ群で多く使用された併用薬（20%以上）は，ジフェンヒドラミン（28.6%），ジフェンヒドラミン塩酸塩（28.6%），パラセタモール（100%），ブチルスコポラミン臭化物（28.6%），メトホルミン塩酸塩（28.6%），アレンドロン酸（100%），スルファメトキサゾール; トリメトプリム（100%），モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（28.6%），フルオロメトロン（28.6%），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（100%），モンテルカストナトリウム（28.6%），ビラスチン（57.1%），ヘパリン類似物質（28.6%），エソメプラゾールマグネシウム（57.1%），d－クロルフェニラミンマレイン酸塩（42.9%），アルファカルシドール（28.6%）であった．本剤群で使用頻度が高い併用薬（20%以上）は，ジフェンヒドラミン（20.0%），ジフェンヒドラミン塩酸塩（35.0%），パラセタモール（95.0%），ロキソプロフェンナトリウム二水和物（外用）（20.0%），アレンドロン酸（40.0%），リセドロン酸ナトリウム（25.0%），スルファメトキサゾール; トリメトプリム（55.0%），トジナメラン（25.0%），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（75.0%），L-カルボシステイン（20.0%），ビラスチン（20.0%），ロキソプロフェンナトリウム二水和物（内服）（45.0%），エソメプラゾールマグネシウム（25.0%），ランソプラゾール（25.0%），ラベプラゾールナトリウム（30.0%），ボノプラザンフマル酸塩（20.0%），d－クロルフェニラミンマレイン酸塩（40.0%），アルファカルシドール（25.0%），エルデカルシトール（20.0%）であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.9.3.1_J）．

OLP において，プラセボ/Inebilizumab 群の 6 名（100%）及び Inebilizumab/Inebilizumab 群の 16 名（100%）に，併用薬を 1 回以上投与した（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.9.3.2_J）．プラセボ/Inebilizumab 群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，ジフェンヒドラミン塩酸塩（33.3%），パラセタモール（100%），アレンドロン酸（50.0%），スルファメトキサゾール; トリメトプリム（33.3%），ベタメタゾン吉草酸エステル; ゲンタマイシン硫酸塩（33.3%），ベニジピン塩酸塩（33.3%），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（83.3%），ビラスチン（33.3%），d－クロルフェニラミンマレイン酸塩（33.3%）であった．Inebilizumab/Inebilizumab 群で多く使用された併用薬（頻度 20%以上）は，ジフェンヒドラミン（25.0%），ジフェンヒドラミン塩酸塩（43.8%），パラセタモール（93.8%），スルファメトキサゾール; トリメトプリ

ム（43.8%），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（75.0%），ロキソプロフェンナトリウム二水和物（内服）（31.3%），d－クロルフェニラミンマレイン酸塩（31.3%），であった（Module 5.3.5.4-3 の Table 14.3.9.3.2_J）．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

MITIGATE 試験の RCP において報告された有害事象を部分集団解析することにより，内因性因子が Inebilizumab の有害事象プロファイルに及ぼす影響を評価した．要約を以下に示す．

- 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5
- 性別（男性又は女性）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5
- ベースラインの血清 IgG4 濃度（中央値未満又は中央値以上）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5
- ベースラインにおける enhanced liver fibrosis スコア（中央値未満又は中央値以上）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5
- IgG4-RD の発現が初発か又は 2 回目以降か（新規診断又は再発）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5
- ベースラインを含め RCP の任意の時点における抗薬物抗体の発現状況（陽性又は陰性）：MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5

全体として，年齢に関連した安全性の違いは認めなかった．

Inebilizumab に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．軽度から中等度の糸球体濾過量減少及び軽度から中等度までの肝機能障害を有する被験者を Inebilizumab 臨床試験の対象とした．母集団薬物動態解析に基づくと，肝機能が正常な IgG4-RD の被験者及び軽度/中等度の肝機能障害を有する IgG4-RD の被験者，並びに腎機能が正常な IgG4-RD の被験者及び軽度/中等度の腎機能障害を有する IgG4-RD の被験者における Inebilizumab のクリアランスは，いずれも同程度であった．

2.7.4.5.2　外因性要因

Inebilizumab の有害事象プロファイルに地域が及ぼす作用について，MITIGATE 試験の RCP で報告された有害事象について部分集団解析を行った（US 又は US 以外，欧州連合［EU］又は EU 以外，日本又は日本以外，及びアジア又はアジア以外）．要約を MITIGATE 試験 CSR の表 14.3.1.2.1.5 に示す．有害事象プロファイルは，地域による顕著な差異を示さなかったものの，部分集団によってはサンプルサイズが小さいことから（例えば，本剤群では US が 7 名に対し US 以外が 61 名），確定的な結論を導くことはできない．

2.7.4.5.3　薬物相互作用

Inebilizumab について薬物相互作用試験は実施していない.

ヒト化 IgG1 カッパモノクローナル抗体である Inebilizumab のクリアランスには，チトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びたん白質結合メカニズムは関与しない．Inebilizumab の主要消失経路は，内因性 IgG のものと同じ様式の細網内皮系によるクリアランスである．そのため，Inebilizumab と他の薬物の間の PK 相互作用の潜在的リスクは小さいといえる．母集団解析に基づくと，IgG4-RD 患者がよく用いる低分子薬（プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロン）は，Inebilizumab の PK に影響を与えなかった.

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

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

あらゆるデータ源から得られた情報から，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの期間に患者が妊娠前又は妊娠中に Inebilizumab に曝露した 21 件の妊娠事例が累積されている（Module 5 定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新情報（PBRER/PSUR）第 16.3.4.3 項を参照のこと）．このうちの 6 件は治験を情報源とし，15 件は治験以外の情報源による．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの時点で，Inebilizumab の投与が行われている母親から母乳を与えられた乳児に関する報告はない．MITIGATE 試験においては，父親に薬物曝露が起こった事例が 2 件報告されている．1 名は 5[redacted]歳男性で，治療期間中に女性パートナーが妊娠した．この被験者のパートナーは，過去に 2 回妊娠しており，一方は健康児であったが，他児には先天性心疾患があった．被験者のパートナーは，超音波検査を 2 回受診し，結果は正常であった（妊娠第 9～12 週及び妊娠第 19～23 週）．有害事象は報告されていないが，妊娠の結果は不明である．もう 1 名の被験者は，4[redacted]歳男性であり，女性パートナーが妊娠した．有害事象は報告されていないが，妊娠の結果は不明である．この被験者のパートナーは，追跡不能となった．MITIGATE 試験では，女性被験者の妊娠前又は妊娠中に Inebilizumab 曝露が発生したことを示す報告はない.

Inebilizumab はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，Ig は胎盤を通過することが知られている．妊婦の Inebilizumab 使用に伴う発生リスクに関して適切なデータはない．しかし，妊娠期間中に B 細胞除去抗体に曝露した母親から生まれた乳児に，一過性の末梢血 B 細胞枯渇やリンパ球減少症が報告されている（Klink et al, 2008）．臨床試験では，母親が Inebilizumab に曝露した乳児における B 細胞濃度の調査は行われていない．このような乳児において B 細胞枯渇が持続しうる期間や B 細胞枯渇がワクチンの安全性や有効性に及ぼす影響は不明である．妊娠する可能性のある女性は，Inebilizumab 投与中及び最後の Inebilizumab 投与後 6 ヶ月間は避妊しなければならない．動物実験では，生殖毒性に関し直接的あるいは間接的な有害作用は示されていないものの，次世代胎仔の肝臓で B 細胞の枯渇が認められている.

授乳中の使用について，ヒト乳汁中への Inebilizumab の移行性，母乳栄養児への影響，乳汁産生への影響に関するデータはない．ヒト IgG は母乳に分泌するが，Inebilizumab が吸収され

ることにより，母乳を飲んだ乳児に B 細胞枯渇が生じるか否かは不明である．母乳を与えることによる発育及び健康面のベネフィットは，母親が Inebilizumab を必要とする臨床的ニーズのほか，Inebilizumab や母親の健康状態による影響で母乳を飲んだ乳児が発現するおそれのある副作用と併せて検討すべきである．

2.7.4.5.5　過量投与

第 I 相 1102 試験の Day 1 及び Day 15 に，多発性硬化症患者に対して 600 mg の Inebilizumab を 1 回静注投与したが（N-MOmentum 試験及び MITIGATE 試験の用量の 2 倍），安全性プロファイルは許容可能であった．

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

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱又は Inebilizumab の反跳作用を評価するための試験は実施されていない．

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

Inebilizumab は世界に先駆けて US で最初に製造販売が許可され，NMOSD を適応症として 2020 年 6 月 11 日に承認された．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日時点で，38 カ国において NMOSD の治療薬として Inebilizumab の製造販売承認を取得している（提携企業である Amgen Inc.や Hansoh Pharma が承認を取得している国を含む）．市販後の患者への曝露は，販売個数量に基づいて推定し，患者年推定値に変換している．Amgen Inc.が担当する地域（US，EU/欧州経済領域，スイス，カナダ及びブラジル）における Inebilizumab の累積曝露程度は，2,045 患者年と推定される．田辺三菱製薬株式会社が担当する地域（日本，韓国及び台湾）における 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日までの累積曝露程度は，464 患者年と推定される．Hansoh Pharma が担当する地域（中国）における 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日までの累積曝露程度は，1,931 患者年と推定される．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された Inebilizumab の市販後副作用を累積した要約を，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日を報告期間とする PBRER/PSUR に示した（PBRER/PSUR については Module 5.3.6 を参照のこと）．これらの副作用には，重篤及び非重篤な副作用の自発報告（医療機関，消費者，科学文献や規制当局による報告）に加えて，非介入研究その他の依頼に基づく非介入かつ非自発的な情報源から得られる重篤な副作用が該当する．PBRER/PSUR が参照する表には，情報源別にイベント数が示されている（自発報告及び非介入市販後試験）．要約表には，プライマリーSOC 及び基本語が国際的に合意した順番に掲載されている．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在，田辺三菱製薬株式会社では，医学的に確認した自発報告及び医学的に未確認の自発報告から合計 449 件の副作用を把握しており，そのうちの 88 件は重篤な副作用であり，361 件は非重篤な副作用であった．同じ期間に，非介入型市販後情報源より計 476 件の重篤な副作用を受理している．これらの市販後データを精査した結果，承認適応症に対する Inebilizumab の全体的なリスク・ベネフィットバランスは現在も良好であると結論付けられた．

2.7.4.6.1　本邦における特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査）

長期使用に関する調査として特定使用成績調査を 2021 年 6 月 1 日より実施中である．本調査は，Ineblilizumab が投与された NMOSD 患者を対象とする．調査対象患者は、観察対象症例登録期間に本剤が使用された全症例とし，登録症例数は 200 名を予定している．

観察対象症例登録期間は 2021 年 6 月 1 日から 2023 年 11 月 30 日まで、調査期間は 2021 年 6 月 1 日から 2027 年 5 月 31 日までの 6 年間（72 ヶ月間）とする．調査は中央登録方式による全例調査を採用し，1 症例あたりの観察期間は投与開始後最大 6 年とする．

本邦における Inebilizumab の市販後の副作用発現状況を，特定使用成績調査の中間結果として，調査単位期間 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の新医療用医薬品に関する安全性定期報告を Module 5.3.6-1 に示す．安全性解析対象症例 218 名中，副作用は 47 名に認められ，発現割合は 21.6%（47/218 名）であった．また，安全性解析対象症例 218 名中，重篤な副作用は 19 名に認められ，発現割合は 8.7%（19/218 名）であった．また，本調査において安全性検討事項としている重要な特定されたリスク「Infusion reaction」「感染症」及び重要な潜在的リスク「B 型肝炎ウイルスの再活性化」「進行性多巣性白質脳症（PML）」「免疫応答の低下」「悪性腫瘍」について発現状況を検討した結果，現時点での追加の措置は必要ないと考えられた．

2.7.4.7　参考文献

Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol. 2008;2008:27136

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

「2.7.1.4　参考文献」参照

(2)　2.7.2 で引用した文献

「2.7.2.5　参考文献」参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

「2.7.3.7　参考文献」参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

「2.7.4.7　参考文献」参照

(5)　2.7.6 で引用した文献

該当なし

2.7.6　個々の試験のまとめ

目次

略語・略号一覧.....3
2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　IgG4 関連疾患患者を対象とした試験（VIB0551.P3.S2）.....5
2.7.6.1.1　試験概要.....5
2.7.6.1.2　重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）.....50

表目次

表 2.7.6－1　RCP における主要及び副次的有効性評価項目の要約（FAS）.....13
表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）.....14
表 2.7.6－3　副作用の内訳（RCP，SAF）.....29
表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）.....33
表 2.7.6－5　副作用の内訳（Any Inebilizumab 集団）.....46

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AC	Adjudication Committee	判定委員会
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Antidrug antibody(ies)	抗薬物抗体
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}14d}$	AUC from time 0 to 14 days postdose	投与後 0 から 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{cum}	AUC from time zero of the first dose to the last quantifiable time point following the last dose	初回投与後 0 時間 から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC
BMI	Body mass index	肥満度指数
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度観測値
COVID-19	Coronavirus disease 2019	ー
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Glucocorticoid	グルココルチコイド
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio	ハザード比
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG4 RD	Immunoglobulin G4-related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
IV	Intravenous(ly)	静脈内（投与）
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	腎疾患における食生活の改善
OLP	Open-label period	非盲検期間
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred term	基本語
RCP	Randomized controlled period	無作為化比較期間
SAF	Safety analysis set	安全性解析集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SFUP	Safety follow-up period	安全性フォローアップ期間
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal half-life	半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　IgG4 関連疾患患者を対象とした試験（VIB0551.P3.S2）

［添付資料：5.3.5.1-1］評価資料

2.7.6.1.1　試験概要

項目	内容
試験課題名	IgG4 関連疾患における Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する，無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相試験
試験番号	VIB0551.P3.S2
試験実施施設	16 ヶ国の 46 施設
治験実施期間	2020 年 12 月 4 日（最初の被験者の組入れ日）～継続中
開発のフェーズ	第 III 相
目的	本治験の主要目的は，免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）患者のフレアリスク低減における Inebilizumab の有効性を評価することである． 主要な副次的目的 疾患活動性に関するその他の指標に対する Inebilizumab の効果を評価すること 副次的目的 ・IgG4-RD 患者における Inebilizumab の安全性及び忍容性を評価すること ・疾患活動性に関するその他の指標に対する Inebilizumab の効果を評価すること
治験方法	試験 VIB0551.P3.S2（MITIGATE，20230068）は，フレア再発リスクがある活動性 IgG4-RD 成人患者を対象として，Inebilizumab の有効性及び安全性を検証する無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相試験である．試験期間は，最長 28 日間のスクリーニング期間，52 週間の無作為化比較期間（RCP），任意参加による 3 年間の非盲検期間（OLP）のほか，OLP に参加しない被験者及び OLP 中に治療を中止した被験者を対象とした，治験薬投与中止後 2 年間の安全性フォローアップ期間（SFUP）からなる． 被験者を Inebilizumab 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為に割付け，52 週間の RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に静脈内（IV）投与を行った．被験者は，IgG4-RD の発現が初発か又は 2 回目以降かにより層別化した（すなわち新規診断例又は再発例）．RCP を完了した被験者には，3 年間の OLP に参加する機会が与えられた．RCP にプラセボ群に割付けた被験者は，OLP の Day 1 及び Day 15 に Inebilizumab の投与が行われた．RCP に本剤群に割付けた被験者には，OLP の Day 1 に Inebilizumab を投与し，Day 15 にはプラセボを投与することにより，治験実施施設及び被験者に対して，RCP における割付の盲検性を維持した．その後，OLP 中，両群共に 6 ヶ月毎に Inebilizumab の投与が行われた．

項目	内容
治験方法（続き）	スクリーニング期間には，全被験者に対して，直近のフレアに対する治療として 3 週間以上，グルココルチコイド（GC）治療を受けることを必須とした．この GC 治療は，新規に開始したものでも，又，プレドニゾン（又は同等の薬剤）換算で 10 mg/日以下の維持量から増量したものでも可とした．ただし，直近のフレアに対する GC 治療は，いかなる時点であってもプレドニゾン（又は同等の薬剤）換算で 60 mg/日を超過してはならないこととした．同意取得時点で直近のフレアに対する GC 治療を実施中であった場合，投与期間が既に 4 週間を超えている患者は不適格とした． 割付前の被験者の用量をプレドニゾン（又は同等の薬剤）換算で 20 mg/日に標準化し，割付後には既定の漸減投与スケジュールに従って Week 8 終了時点で GC 投与を終了することとした．治験中，他の免疫調整剤や免疫抑制剤は，使用不可とした．ただし，試験期間中に発現した IgG4-RD フレアの治療に必要となる場合には許容した．フレアの治療方法は，治験担当医師の裁量に委ねた．併用禁止薬の投与が行われた場合には，治験薬の投与を中止した．
被験者数（計画時及び解析時）	約 160 名の被験者を 2 群（本剤群及びプラセボ群）に 1:1 の割合で割付ける計画とした．135 名（本剤群に 68 名，プラセボ群に 67 名）の被験者が無作為に割付けられ，このうち OLP に移行した被験者は 102 名であった．
対象	18 歳以上の成人であり，IgG4-RD と診断され，2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準を満たし，最近あるいは現在，活動性疾患により GC 治療を必要としており（初発又は再発），IgG4-RD の病歴から，2 つ以上の臓器・部位にフレアが発現するリスクが高い患者は，本試験に参加可能とした． 潜在的な免疫抑制リスクのある者及びリスク・ベネフィット評価に影響を及ぼす可能性がある進行腎疾患又はその他の重篤な疾患を有する患者は除外した．治験実施計画書に定める割付前の一定期間中に，IgG4-RD に影響を及ぼしうる以下の療法を使用した患者や使用を予定している患者は，試験から除外した：生物学的製剤による B 細胞除去療法，B 細胞除去作用を持たない B 細胞標的薬，非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）あるいは GC 以外の免疫抑制薬又はあらゆる治験薬．臓器移植又は細胞を用いた移植の既往歴を持つ者，MDRD（Modification of Diet in Renal Disease Study）式による推算糸球体濾過率（eGFR）が 30mL/min/1.73 m^2 未満である者，HIV 感染の既往がある者及び先天性・後天性免疫不全の既往がある者（分類不能型免疫不全症や IgA 欠損症など）についても除外した．
被験者内訳	16 ヶ国の 46 施設で 135 名の被験者が無作為に割付けられ，68 名は本剤群に，67 名はプラセボ群に割付けられた． 全体で 127 名（94.1%）が RCP を完了し，本剤群では 64 名（94.1%），プラセボ群では 63 名（94.0%）であった．本剤群では 4 名（5.9%）が RCP を完了しなかったが，そのうち 2 名は有害事象により中止した．他の 2 名は同意撤回が 1 名，その他が 1 名であった．

項目	内容
被験者内訳（続き）	無作為に割付けられ，RCP に投与を受けた 135 名のうち，102 名（75.6%）が OLP に移行した．その内訳は本剤群から 53 名（77.9%），プラセボ群から 49 名（73.1%）であった．OLP 中に 11 名が治験薬の投与を中止した．そのうち，8 名（7.8%）が有害事象によるものであり，2 名は同意を撤回した．データカットオフ時点で，試験を完了した被験者はいない．
主な人口統計学的特性及び疾患特性	被験者の平均年齢（SD）は 58.2（11.8）歳であり，被験者の 34.8%が女性であった．被験者の 46.7%はアジア人であり，39.3%は白人，7.4%は未報告，残りの 6.6%は黒人，アメリカインディアン/アラスカ先住民，ハワイ先住民/太平洋諸島民，不明やその他の人種であった．被験者のうち，新規 IgG4-RD 診断例は 45.9%，再発例は 54.1%であった．
被験薬，対照薬	被験薬：Inebilizumab 300 mg，IV 投与 対照薬：プラセボ，IV 投与
試験期間	OLP に参加を希望した被験者の場合，スクリーニング期間（4 週間），RCP（52 週間）及び OLP（3 年）から構成されている． OLP に参加を希望しなかった被験者や OLP 中に治験薬を中止した被験者については，治験薬の最終投与から 2 年間の SFUP が設定された．
評価項目	主要な評価項目 52 週間の RCP において，Day 1 から，AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数で定義される，フレア発現までの期間 主要な副次的評価項目 ・RCP の，治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率 ・Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合 ・Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合 副次的評価項目 ・52 週間の RCP 及び OLP 中における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE），治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合 ・RCP 中における Inebilizumab に対する抗薬物抗体（ADA）の発現率 ・AC によるフレア判定の有無に関わらず，RCP 中に疾患活動性の新規発現又は悪化に対して治験担当医師が行う治療（投薬又は処置）開始までの期間

項目	内容
評価項目（続き）	・RCP 中の，治療の有無を問わない AC が判定したフレアの年間発現率 ・RCP 中に IgG4-RD コントロールの目的で投与された累積 GC 用量として算出される GC 使用量
統計手法	有効性解析 有効性解析は，最大の解析対象集団（FAS）に基づいて行い，RCP 中に治験薬の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれた．割付群に従って被験者を解析した． 主要な有効性解析 Cox 比例ハザードモデルを用い，治療群（Inebilizumab 又はプラセボ）及び層別因子を説明変数とし，本剤群とプラセボ群を比較し，ハザード比を算出した． RCP 中に早期に中止し，かつ，RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアがなかった場合には，本モデルでは，中止時点において打ち切りとした． 主要評価項目に関する追加解析を実施し，結果の頑健性を検証した． 主要な副次的有効性解析 フレア年間発現率の解析に際して，治療を要し AC が判定したフレアの件数を本剤群とプラセボ群とで比較した．その際には，治療群（Inebilizumab 又はプラセボ）及び層別因子を共変量とした負の二項モデルを用いた． Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合及び Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合について，治療群及び層別因子を共変量としたロジスティック回帰モデルにより解析した． 薬物動態（PK）解析 Inebilizumab の PK パラメータについて，投与期間内で観察される最高血清中濃度（C_{max}），最高血清中濃度到達時間（t_{max}）及び投与期間中の血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）を投与期間別に要約した．そのほか，初回投与の 0 時間後から最終投与後の濃度検出可能な最終時点までの累積 AUC（AUC_{cum}），クリアランス（CL）及び半減期（$t_{1/2}$）について要約した．更に，ADA 発現状況が PK に及ぼす影響についても検討した． 免疫原性： ADA 発現状況を要約した． 安全性解析 安全性評価項目を RCP，OLP 及び RCP-OLP 併合期間の各区分についてそれぞれ要約した．

項目	内容
統計手法（続き）	RCP における安全性解析は，安全性解析対象集団（SAF）に基づいて行い，RCP 中に治験薬の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれた．被験者が受けた治療に従って被験者について解析した． OLP における安全性解析は，OLP 集団に基づいて行い，OLP 中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれた． RCP-OLP 併合期間における安全性解析は，Any Inebilizumab 集団に基づいて行い，試験期間中に Inebilizumab の投与が 1 回以上行われた全被験者が含まれた．
結果の要約	有効性 RCP における主要及び副次的有効性評価項目の要約を表 2.7.6－1 に示した． Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを RCP 中に有意に低下させると共に（ハザード比［HR］0.13［95% CI: 0.06, 0.28; p < 0.0001］），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を有意に延長した．また，多重性調整後の以下 3 つの主要な副次的評価項目すべてで，Inebilizumab がプラセボよりも優れた効果を有することを示した：治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率，Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合，及び Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合． 主要評価項目及び副次的評価項目について部分集団解析を行ったところ，事前に規定された人口統計学的特性やベーライン時の疾患特性に基づく部分集団において，一貫したベネフィットが認められた． IgG4-RD 管理を目的として RCP に使用された被験者当たりの総 GC 投与量は，本剤群においてプラセボ群よりも低かった（プレドニゾン換算投与量の平均値［SD］はそれぞれ，118.25［438.97］mg と 1384.53［1723.26］mg であり，名目上の p 値 ＜0.0001）． 薬物動態 半減期及び CL の算術平均値（SD）は，それぞれ 18.4（4.21）日及び 204（76.2）mL/day であった．IgG4-RD 患者に Inebilizumab を IV 投与後の曝露を C_{max}，投与開始時から投与後 14 日までの AUC（$AUC_{0\text{-}14d}$）及び AUC_{cum} により評価した結果，ADA 発現状況による影響はほぼ認められなかった． 免疫原性 ADA が発現した割合を，治験薬投与下で発現した ADA 発現又は治験薬投与下で増加した ADA 発現と定義すると，本剤群では 8.8%であり，プラセボ群では 7.5%であった．RCP では，本剤群の 5 名（7.4%）及びプラセボ群の 3 名（4.5%）に，ADA の発現がベースライン後に認められた．

項目	内容
結果の要約（続き）	薬力学（PD） Inebilizumab の初回投与から 2 週間後に，末梢血 CD20 陽性 B 細胞数は中央値で 90%以上減少し，52 週間の RCP 中，低下を維持した． OLP における CD20 陽性 B 細胞数は，Inebilizumab/Inebilizumab 群では低下を維持し，プラセボ/Inebilizumab 群では，Inebilizumab の投与開始後から迅速に低下した． Inebilizumab が投与された被験者における IgG4 値は，RCP で中央値が 70%以上低下し，OLP 中，低値を維持した．プラセボ群では，RCP の最初の 8 週間に設定されたステロイド漸減投与期間に IgG4 値はわずかに低下したが，その後の RCP では増加した． Inebilizumab が投与された被験者における IgE 値は，RCP で中央値が 72.2%以上低下し，OLP 中，低値を維持した． 安全性 曝露 プラセボ/Inebilizumab 群及び Inebilizumab/Inebilizumab 群における RCP 中の曝露期間は，中央値でそれぞれ 272.0 日及び 272.0 日であった． プラセボ/Inebilizumab 群及び Inebilizumab/Inebilizumab 群における OLP 中の曝露期間は，中央値でそれぞれ 279.0 日及び 273.0 日であった． 有害事象 RCP 中の TEAE 及び副作用の内訳を表 2.7.6－2 及び表 2.7.6－3 に，Any Inebilizumab 集団の TEAE 及び副作用の内訳を表 2.7.6－4 及び表 2.7.6－5 に示した． RCP 中に，多くの被験者（本剤群 97.1%，プラセボ群 98.5%）で，有害事象が認められた．RCP 中に死亡例は認められなかった．重篤な有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本剤群の 12 名（17.6%）及びプラセボ群の 8 名（11.9%）に認められた．本剤群では，6 名（8.8%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，4 名（5.9%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．プラセボ群では，3 名（4.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，1 名（1.5%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した． Any Inebilizumab 集団では，多くの被験者（95.5%）に有害事象が認められた．データカットオフ時点で，Any Inebilizumab 集団に死亡例は報告されていない．重篤な有害事象は，25 名（22.3%）に発現した．Grade 3 以上の有害事象は，23 名（20.5%）に発現した．Any Inebilizumab 集団では，12 名（10.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し，4 名（3.6%）には治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した．

項目	内容
結果の要約（続き）	RCP に高頻度で報告された有害事象の器官別大分類（SOC）は，感染症および寄生虫症（本剤群 75.0%，プラセボ群 53.7%），筋骨格系および結合組織障害（本剤群 39.7%，プラセボ群 37.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（本剤群 29.4%，プラセボ群 32.8%），胃腸障害（本剤群 29.4%，プラセボ群 41.8%）であった．RCP に本剤群で高頻度に発現した有害事象の上位 3 件の基本語（PT）は，COVID-19（本剤群 23.5%，プラセボ群 19.4%），リンパ球減少症（本剤群 16.2%，プラセボ群 9.0%）及び尿路感染（本剤群 11.8%，プラセボ群 6.0%）であった． Any Inebilizumab 集団で高頻度に報告された有害事象の SOC は，感染症および寄生虫症（70.5%），胃腸障害（30.4%），骨格系および結合組織障害（30.4%）であった．Any Inebilizumab 集団で高頻度に発現した有害事象の上位 3 件の PT は，COVID-19（28.6%），リンパ球減少症（10.7%）及び上気道感染（10.7%）であった． 発現した有害事象の重症度別の割合は，RCP では軽度は本剤群 27.9%，プラセボ群 31.3%，中等度は本剤群 51.5%，プラセボ群 55.2%，重症（Grade 3）は本剤群 14.7%，プラセボ群 10.4%であり，それぞれ本剤群とプラセボ群とでおおむね同程度であった．Any Inebilizumab 集団では，軽度，中等度及び重症の頻度は，それぞれ 25.0%，50.0%及び 17.9%であった．3 名（2.7%）には，生命を脅かす有害事象（Grade 4）が発現した．データカットオフ時点で，致死的な有害事象（Grade 5）は発現していない． いずれの群でも，RCP 中，2 名以上に発現した SAE はない．Any Inebilizumab 集団では，複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎及び肺炎であった（それぞれ 2 名）．その他の SAE は，それぞれ 1 名のみに発現した． 注目すべき有害事象 RCP 中，血球減少症は，本剤群では 17 名（25.0%）に，プラセボ群では 11 名（16.4%）に認められた．血球減少症が認められたこれらの被験者のうち，本剤群 11 名（16.2%）及びプラセボ群の 6 名（9.0%）にはリンパ球減少症が発現し，本剤群の 4 名（5.9%）及びプラセボ群の 3 名（4.5%）には好中球減少症が発現した．本剤群の 2 名（2.9%）及びプラセボ群の 1 名（1.5%）は日和見感染を発現した．また，本剤群の 4 名（5.9%）は重篤な感染症が発現したが，プラセボ群では認められなかった．本剤群の 5 名（7.4%）及びプラセボ群の 10 名（14.9%）には，注入に伴う反応が認められた．本剤群 1 名は，治験実施計画書に定めるメチルプレドニゾロン 100 mg 又は等価量のステロイドよりも低用量による前治療が行われた後にアナフィラキシーを発症した． RCP 及び OLP において進行性多巣性白質脳症（PML）が報告された被験者はいない．

項目	内容
結果の要約（続き）	Any Inebilizumab 集団の 36.6%には，特に注目すべき有害事象（AESI）が認められた．最も頻度が高かった AESI は，血球減少症（21 名，18.8%）であり，続いて注入に伴う反応（11 名，9.8%）であった． 臨床検査値 RCP 中，リンパ球数は，プラセボ群よりも本剤群において総じて低値であり，この所見は本薬剤の作用機序と一致する． 両群において，単球数は RCP の Week 52 まで高値であり，好中球数は RCP の Week 52 まで低下を示した．そのほか，臨床的に意義のある傾向は認められなかった． 両群において，体重，BMI，心電図（ECG）やバイタルサインに臨床的に意義のある傾向は認められなかった．
結論	・プラセボと比較して，Inebilizumab は治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを有意に低下させると共に，初回フレアまでの時間を延長した．結果は統計学的に有意であり，臨床的な意義が認められた． ・また，多重性調整後の以下 3 つの主要な副次的評価項目すべてで，Inebilizumab がプラセボよりも優れた効果を有することを示した：治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアの年間発現率，Week 52 時点で治療が行われておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合及び Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらず，フレアのない完全寛解を達成した被験者の割合． ・プラセボと比較して，Inebilizumab は，疾患管理を目的とした GC 投与量を有意に減少させた． ・ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾病特性に関連した部分集団の解析により，Inebilizumab による効果がおおむね一貫して示された． ・IgG4-RD 被験者集団において Inebilizumab は安全かつ忍容性が高く，新たな安全性上のシグナルは認められなかった． ・Inebilizumab は，IgG4-RD 被験者集団に対して想定される PK 及び PD 特性を示し，本試験で用いた投与レジメンにより末梢血 B 細胞の除去が迅速，強力かつ持続的に認められた．

表 2.7.6－1　RCP における主要及び副次的有効性評価項目の要約（FAS）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Number of subjects with a IgG4-RD flare	40 (59.7%)	7 (10.3%)
Number of censored subjects	27 (40.3%)	61 (89.7%)
Median time to flare[a] (days)	246.0	NA
95% CI[a]	(191.0, NA)	(371.0, NA)
Hazard ratio[b]		0.13
95% CI[b]		(0.06, 0.28)
p-value[b]		<0.0001
Annualized Flare Rate[c]	0.71	0.10
95% CI of annualized flare rate[c]	(0.53, 0.94)	(0.05, 0.21)
Rate ratio[c]		0.14
95% CI of rate ratio[c]		(0.06, 0.31)
p-value[c]		<0.0001
Proportion of Subjects Achieving Flare-Free, Treatment-free Complete Remission at week 52[d]		
Flare-free, treatment-free, complete remission at week 5[e]	15 (22.4%)	39 (57.4%)
Odds ratio[e]		4.68
95% CI of odds ratio[e]		(2.21, 9.91)
p-value[e]		<0.0001
Proportion of Subjects Achieving Flare-Free, Corticosteroid-free Complete Remission at week 52		
Flare-free, corticosteroid-free, complete remission at week 52[f]	15 (22.4%)	40 (58.8%)
Odds ratio[e]		4.96
95% CI of odds ratio[e]		(2.34, 10.52)
p-value[e]		<0.0001

AC = Adjudication Committee; GC = glucocorticoid; IgG4-RD = immunoglobulin G4-related disease; NA = not appliable; RCP = randomized-controlled period.

[a] Kaplan-Meier 法による．

[b] Cox 回帰分析法による．IgG4-RD 発現状況を層別化因子とし，プラセボを基準群とした．

[c] 負の二項回帰分析により推定．

[d] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象とした治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完了しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD の疾患活動性評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

[e] プラセボ群を基準としたロジスティック回帰モデルに基づく．

[f] Week 52 に明らかな疾患活動性が認められず，RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾患管理を対象としたコルチコステロイド治療が行われなかった被験者と定義．RCP を完了しなかった被験者や Week 52 において IgG4-RD Responder Index スコアの評価が行われなかった被験者は，Week 52 時点における完全寛解を達成したとはみなさなかった．

引用元：Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.4.1 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Subjects with at least one event	66 (98.5%)	66 (97.1%)
Blood and lymphatic system disorders	14 (20.9%)	16 (23.5%)
Anaemia	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Cytopenia	0	1 (1.5%)
Eosinophilia	0	1 (1.5%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (1.5%)
Leukopenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Lymphadenitis	1 (1.5%)	0
Lymphadenopathy	2 (3.0%)	0
Lymphopenia	6 (9.0%)	11 (16.2%)
Microcytic anaemia	1 (1.5%)	0
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)
Thrombocytopenia	2 (3.0%)	0
Cardiac disorders	5 (7.5%)	6 (8.8%)
Atrioventricular block first degree	1 (1.5%)	0
Coronary artery stenosis	1 (1.5%)	0
Left ventricular dysfunction	0	1 (1.5%)
Palpitations	1 (1.5%)	4 (5.9%)
Supraventricular tachycardia	1 (1.5%)	0
Tachycardia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Ventricular extrasystoles	0	1 (1.5%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (1.5%)	0
Muir-Torre syndrome	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Ear and labyrinth disorders	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Deafness	0	1 (1.5%)
Ear pruritus	1 (1.5%)	0
Tinnitus	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Endocrine disorders	3 (4.5%)	3 (4.4%)
Adrenal insufficiency	0	1 (1.5%)
Cushingoid	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Hyperparathyroidism	1 (1.5%)	0
Steroid withdrawal syndrome	0	1 (1.5%)
Thyroid pain	0	1 (1.5%)
Eye disorders	14 (20.9%)	8 (11.8%)
Cataract	1 (1.5%)	0
Conjunctival haemorrhage	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Conjunctival hyperaemia	1 (1.5%)	0
Conjunctivitis allergic	2 (3.0%)	0
Dacryoadenitis acquired	1 (1.5%)	0
Diplopia	1 (1.5%)	0
Episcleritis	1 (1.5%)	0
Eye discharge	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Eye disorder	1 (1.5%)	0
Eye inflammation	1 (1.5%)	0
Eyelid oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Eyelid ptosis	1 (1.5%)	0
Glaucoma	0	1 (1.5%)
Lacrimal gland enlargement	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Lens dislocation	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Macular degeneration	1 (1.5%)	0
Photophobia	1 (1.5%)	0
Retinal haemorrhage	0	1 (1.5%)
Retinal tear	0	1 (1.5%)
Scintillating scotoma	1 (1.5%)	0
Swelling of eyelid	1 (1.5%)	0
Vision blurred	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Visual impairment	0	1 (1.5%)
Gastrointestinal disorders	28 (41.8%)	20 (29.4%)
Abdominal discomfort	0	2 (2.9%)
Abdominal pain	7 (10.4%)	4 (5.9%)
Abdominal pain upper	5 (7.5%)	2 (2.9%)
Abdominal wall pain	1 (1.5%)	0
Aphthous ulcer	0	1 (1.5%)
Constipation	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Dental caries	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Diarrhoea	9 (13.4%)	3 (4.4%)
Dry mouth	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Dyspepsia	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Enterocolitis	1 (1.5%)	0
Faeces discoloured	1 (1.5%)	0
Flatulence	0	1 (1.5%)
Gastritis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Gingival disorder	1 (1.5%)	0
Glossitis	1 (1.5%)	0
Haematemesis	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Haemorrhoids	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Nausea	4 (6.0%)	0
Noninfective gingivitis	0	1 (1.5%)
Pancreatic cyst	0	1 (1.5%)
Paraesthesia oral	1 (1.5%)	0
Salivary gland disorder	1 (1.5%)	0
Salivary gland enlargement	2 (3.0%)	0
Steatorrhoea	2 (3.0%)	0
Toothache	3 (4.5%)	1 (1.5%)
Umbilical hernia	2 (3.0%)	0
Vomiting	1 (1.5%)	1 (1.5%)
General disorders and administration site conditions	22 (32.8%)	20 (29.4%)
Adverse drug reaction	0	1 (1.5%)
Asthenia	8 (11.9%)	2 (2.9%)
Catheter site dermatitis	0	1 (1.5%)
Chest discomfort	1 (1.5%)	0
Chest pain	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Chills	0	1 (1.5%)
Face oedema	0	1 (1.5%)
Fatigue	5 (7.5%)	5 (7.4%)
Influenza like illness	1 (1.5%)	0
Infusion site rash	1 (1.5%)	0
Malaise	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Non-cardiac chest pain	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Oedema peripheral	1 (1.5%)	3 (4.4%)
Pyrexia	3 (4.5%)	6 (8.8%)
Sensation of foreign body	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Swelling	1 (1.5%)	0
Thirst	1 (1.5%)	0
Vessel puncture site phlebitis	0	1 (1.5%)
Hepatobiliary disorders	7 (10.4%)	3 (4.4%)
Cholangitis sclerosing	1 (1.5%)	0
Cholelithiasis	1 (1.5%)	0
Hepatic function abnormal	4 (6.0%)	0
Hepatic steatosis	0	1 (1.5%)
Hepatitis alcoholic	0	1 (1.5%)
Hypertransaminasaemia	0	1 (1.5%)
Jaundice cholestatic	1 (1.5%)	0
Immune system disorders	1 (1.5%)	3 (4.4%)
Anaphylactic reaction	0	1 (1.5%)
Atopy	1 (1.5%)	0
Seasonal allergy	0	2 (2.9%)
Infections and infestations	36 (53.7%)	51 (75.0%)
Appendicitis	0	1 (1.5%)
Asymptomatic bacteriuria	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Bacterial infection	0	1 (1.5%)
Bacteriuria	0	1 (1.5%)
Bronchitis	2 (3.0%)	0
COVID-19	13 (19.4%)	16 (23.5%)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.5%)
Cellulitis	0	2 (2.9%)
Chronic sinusitis	1 (1.5%)	2 (2.9%)

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Conjunctivitis	4 (6.0%)	1 (1.5%)
Cystitis	0	3 (4.4%)
Dermatophytosis of nail	0	1 (1.5%)
Diverticulitis	0	2 (2.9%)
Fungal foot infection	0	1 (1.5%)
Fungal infection	0	1 (1.5%)
Fungal skin infection	0	1 (1.5%)
Furuncle	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Gastroenteritis	3 (4.5%)	1 (1.5%)
Gingivitis	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Herpes simplex	1 (1.5%)	0
Herpes zoster	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Hordeolum	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Infectious mononucleosis	0	1 (1.5%)
Influenza	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Lower respiratory tract infection	0	1 (1.5%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	6 (8.8%)
Onychomycosis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Oral candidiasis	1 (1.5%)	0
Oral herpes	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Papilloma viral infection	0	1 (1.5%)
Periodontitis	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Pharyngitis	2 (3.0%)	0
Pneumonia	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Rhinitis	1 (1.5%)	3 (4.4%)
Sinusitis	4 (6.0%)	0
Skin infection	1 (1.5%)	0
Subcutaneous abscess	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Suspected COVID-19	1 (1.5%)	0
Tooth abscess	0	1 (1.5%)
Tooth infection	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Upper respiratory tract infection	8 (11.9%)	4 (5.9%)
Urinary tract infection	4 (6.0%)	8 (11.8%)
Varicella zoster virus infection	1 (1.5%)	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (16.4%)	10 (14.7%)
Animal bite	1 (1.5%)	0
Animal scratch	1 (1.5%)	0
Cataract operation complication	1 (1.5%)	0
Compression fracture	0	1 (1.5%)
Contusion	2 (3.0%)	0
Fall	0	1 (1.5%)
Femoral neck fracture	0	1 (1.5%)
Immunisation reaction	0	1 (1.5%)
Infusion related reaction	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Ligament sprain	0	2 (2.9%)
Meniscus injury	0	1 (1.5%)
Muscle strain	0	1 (1.5%)
Post procedural haemorrhage	1 (1.5%)	0
Radius fracture	1 (1.5%)	0
Skin abrasion	1 (1.5%)	0
Skin laceration	1 (1.5%)	0
Tendon rupture	1 (1.5%)	0
Thermal burn	0	1 (1.5%)
Wound complication	0	1 (1.5%)

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Wrist fracture	0	1 (1.5%)
Investigations	11 (16.4%)	18 (26.5%)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.0%)	2 (2.9%)
Amylase increased	3 (4.5%)	0
Aspartate aminotransferase increased	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Blood bicarbonate decreased	0	2 (2.9%)
Blood bilirubin increased	1 (1.5%)	0
Blood cholesterol increased	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Blood creatinine increased	2 (3.0%)	0
Blood fibrinogen decreased	1 (1.5%)	0
Blood glucose abnormal	0	1 (1.5%)
Blood glucose increased	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Blood immunoglobulin G increased	1 (1.5%)	0
Blood magnesium increased	1 (1.5%)	0
Blood phosphorus increased	1 (1.5%)	0
Blood potassium increased	1 (1.5%)	0
Blood pressure increased	1 (1.5%)	0
Blood pressure systolic increased	1 (1.5%)	0
Blood urea increased	1 (1.5%)	0
Blood uric acid increased	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Blood urine	0	1 (1.5%)
Eosinophil count increased	1 (1.5%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (4.5%)	4 (5.9%)
Glycosylated haemoglobin increased	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Lipase increased	3 (4.5%)	0
Lymphocyte count decreased	0	2 (2.9%)

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Lymphocyte count increased	1 (1.5%)	0
Neutrophil count increased	1 (1.5%)	0
Platelet count decreased	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Red blood cell sedimentation rate increased	0	1 (1.5%)
Vitamin D decreased	0	1 (1.5%)
Weight decreased	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Weight increased	2 (3.0%)	1 (1.5%)
White blood cell count increased	1 (1.5%)	0
Metabolism and nutrition disorders	17 (25.4%)	9 (13.2%)
Decreased appetite	1 (1.5%)	0
Diabetes mellitus	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Dyslipidaemia	1 (1.5%)	0
Glucose tolerance impaired	1 (1.5%)	0
Gout	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Hypercholesterolaemia	2 (3.0%)	0
Hyperglycaemia	5 (7.5%)	1 (1.5%)
Hyperkalaemia	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Hyperlipidaemia	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Hypertriglyceridaemia	1 (1.5%)	0
Hyperuricaemia	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Hypoglycaemia	1 (1.5%)	0
Hypokalaemia	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Hyponatraemia	0	1 (1.5%)
Steroid diabetes	1 (1.5%)	0
Type 2 diabetes mellitus	1 (1.5%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (37.3%)	27 (39.7%)

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Arthralgia	7 (10.4%)	4 (5.9%)
Back pain	5 (7.5%)	6 (8.8%)
Bone pain	0	1 (1.5%)
Bursitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Dupuytren's contracture	0	1 (1.5%)
Enthesopathy	1 (1.5%)	0
Facet joint syndrome	0	1 (1.5%)
Gluteus medius syndrome	0	1 (1.5%)
Greater trochanteric pain syndrome	0	1 (1.5%)
Immunoglobulin G4 related disease	5 (7.5%)	1 (1.5%)
Intervertebral disc protrusion	0	1 (1.5%)
Joint swelling	0	2 (2.9%)
Lumbar spinal stenosis	0	1 (1.5%)
Muscle fatigue	1 (1.5%)	0
Muscle spasms	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Muscular weakness	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Musculoskeletal chest pain	1 (1.5%)	0
Musculoskeletal discomfort	1 (1.5%)	0
Musculoskeletal pain	0	1 (1.5%)
Myalgia	0	4 (5.9%)
Neck pain	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Osteoarthritis	0	2 (2.9%)
Osteopenia	1 (1.5%)	0
Osteoporosis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Pain in extremity	5 (7.5%)	2 (2.9%)
Pain in jaw	1 (1.5%)	0
Patellofemoral pain syndrome	0	1 (1.5%)
Periarthritis	0	1 (1.5%)

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Plantar fasciitis	0	1 (1.5%)
Polyarthritis	1 (1.5%)	0
Soft tissue mass	1 (1.5%)	0
Spinal stenosis	0	1 (1.5%)
Spinal synovial cyst	1 (1.5%)	0
Synovial cyst	1 (1.5%)	0
Tendonitis	0	2 (2.9%)
Tenosynovitis stenosans	1 (1.5%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.0%)	4 (5.9%)
Anal cancer	0	1 (1.5%)
Fibroadenomatoid mastopathy	0	1 (1.5%)
Lipoma	0	1 (1.5%)
Malignant melanoma	0	1 (1.5%)
Renal cell carcinoma	1 (1.5%)	0
Schwannoma	1 (1.5%)	0
Skin papilloma	0	1 (1.5%)
Nervous system disorders	13 (19.4%)	17 (25.0%)
Brain fog	0	1 (1.5%)
Dizziness	5 (7.5%)	1 (1.5%)
Dysgeusia	1 (1.5%)	0
Headache	7 (10.4%)	6 (8.8%)
Hypoaesthesia	0	3 (4.4%)
Hyposmia	1 (1.5%)	0
Lethargy	1 (1.5%)	0
Migraine	1 (1.5%)	0
Paraesthesia	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Parosmia	0	1 (1.5%)
Sciatica	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Tarsal tunnel syndrome	1 (1.5%)	0
Tremor	0	2 (2.9%)
Trigeminal neuralgia	0	1 (1.5%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (1.5%)
Pelvic girdle pain	0	1 (1.5%)
Psychiatric disorders	1 (1.5%)	3 (4.4%)
Confusional state	0	1 (1.5%)
Depression	0	1 (1.5%)
Insomnia	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Renal and urinary disorders	12 (17.9%)	5 (7.4%)
Acute kidney injury	1 (1.5%)	0
Chromaturia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Chronic kidney disease	1 (1.5%)	0
Dysuria	3 (4.5%)	0
Haematuria	1 (1.5%)	0
Hypercalciuria	1 (1.5%)	0
Lower urinary tract symptoms	0	1 (1.5%)
Micturition urgency	1 (1.5%)	0
Nephrolithiasis	0	2 (2.9%)
Pollakiuria	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Tubulointerstitial nephritis	1 (1.5%)	0
Ureterolithiasis	1 (1.5%)	0
Urge incontinence	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Urinary hesitation	1 (1.5%)	0
Reproductive system and breast disorders	3 (4.5%)	3 (4.4%)
Benign prostatic hyperplasia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Breast disorder	0	1 (1.5%)
Coital bleeding	1 (1.5%)	0
Pelvic floor muscle weakness	0	1 (1.5%)
Prostatomegaly	1 (1.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (28.4%)	11 (16.2%)
Asthma	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Cough	5 (7.5%)	3 (4.4%)
Dyspnoea exertional	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Epistaxis	2 (3.0%)	0
Hiccups	1 (1.5%)	0
Nasal congestion	3 (4.5%)	0
Nasal obstruction	0	1 (1.5%)
Nasal oedema	1 (1.5%)	0
Nasal polyps	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Obstructive sleep apnoea syndrome	1 (1.5%)	0
Oropharyngeal pain	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Pharyngeal cyst	1 (1.5%)	0
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	0	1 (1.5%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.5%)
Rhinitis allergic	4 (6.0%)	1 (1.5%)
Rhinorrhoea	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Sinus disorder	1 (1.5%)	0
Sneezing	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Throat tightness	1 (1.5%)	0
Vocal cord thickening	0	1 (1.5%)
Wheezing	0	1 (1.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (37.3%)	19 (27.9%)
Actinic keratosis	1 (1.5%)	0
Alopecia	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Angioedema	1 (1.5%)	0
Dermal cyst	1 (1.5%)	0
Dermatitis	0	3 (4.4%)
Dermatitis acneiform	0	1 (1.5%)
Dry skin	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Eczema	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Eczema asteatotic	0	2 (2.9%)
Erythema	1 (1.5%)	0
Erythema nodosum	0	1 (1.5%)
Hyperhidrosis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Hypotrichosis	1 (1.5%)	0
Itching scar	0	1 (1.5%)
Lichenoid keratosis	1 (1.5%)	0
Night sweats	1 (1.5%)	0
Papule	1 (1.5%)	0
Photosensitivity reaction	1 (1.5%)	0
Pruritus	6 (9.0%)	3 (4.4%)
Purpura	0	1 (1.5%)
Rash	3 (4.5%)	2 (2.9%)
Rash erythematous	3 (4.5%)	0
Rash follicular	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－2　TEAE の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Rash pruritic	0	1 (1.5%)
Rosacea	1 (1.5%)	0
Skin burning sensation	0	1 (1.5%)
Skin exfoliation	1 (1.5%)	0
Skin lesion	1 (1.5%)	2 (2.9%)
Stasis dermatitis	0	1 (1.5%)
Toxic skin eruption	0	1 (1.5%)
Urticaria	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Vascular disorders	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Capillary fragility	0	1 (1.5%)
Deep vein thrombosis	0	1 (1.5%)
Hypertension	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Hypotension	1 (1.5%)	0

[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.

引用元：Table 14.3.1.2.2.1 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.6－3　副作用の内訳（RCP，SAF）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Subjects with at least one event	16 (23.9%)	28 (41.2%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (4.5%)	9 (13.2%)
Cytopenia	0	1 (1.5%)
Lymphopenia	3 (4.5%)	6 (8.8%)
Neutropenia	0	3 (4.4%)
Cardiac disorders	1 (1.5%)	0
Palpitations	1 (1.5%)	0
Eye disorders	1 (1.5%)	0
Vision blurred	1 (1.5%)	0
Gastrointestinal disorders	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Abdominal pain	0	1 (1.5%)
Abdominal pain upper	1 (1.5%)	0
Dry mouth	1 (1.5%)	0
Nausea	1 (1.5%)	0
Vomiting	0	1 (1.5%)
General disorders and administration site conditions	5 (7.5%)	1 (1.5%)
Asthenia	2 (3.0%)	0
Face oedema	0	1 (1.5%)
Fatigue	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Infusion site rash	1 (1.5%)	0
Swelling	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－3　副作用の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Hepatobiliary disorders	1 (1.5%)	0
Hepatic function abnormal	1 (1.5%)	0
Immune system disorders	0	1 (1.5%)
Anaphylactic reaction	0	1 (1.5%)
Infections and infestations	4 (6.0%)	13 (19.1%)
Asymptomatic bacteriuria	0	1 (1.5%)
Bacteriuria	0	1 (1.5%)
COVID-19	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Cystitis	0	1 (1.5%)
Gingivitis	0	1 (1.5%)
Herpes zoster	0	2 (2.9%)
Infectious mononucleosis	0	1 (1.5%)
Influenza	1 (1.5%)	0
Oral herpes	0	1 (1.5%)
Pneumonia	0	1 (1.5%)
Rhinitis	0	1 (1.5%)
Tooth infection	0	2 (2.9%)
Upper respiratory tract infection	2 (3.0%)	0
Urinary tract infection	0	2 (2.9%)
Varicella zoster virus infection	1 (1.5%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.5%)
Infusion related reaction	0	1 (1.5%)
Investigations	3 (4.5%)	4 (5.9%)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.5%)	0

表 2.7.6－3　副作用の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.5%)	0
Blood fibrinogen decreased	1 (1.5%)	0
Blood pressure increased	1 (1.5%)	0
Lymphocyte count decreased	0	2 (2.9%)
Lymphocyte count increased	1 (1.5%)	0
Platelet count decreased	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Red blood cell sedimentation rate increased	0	1 (1.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Arthralgia	1 (1.5%)	0
Dupuytren's contracture	0	1 (1.5%)
Joint swelling	0	1 (1.5%)
Muscular weakness	1 (1.5%)	0
Myalgia	0	1 (1.5%)
Pain in extremity	0	1 (1.5%)
Nervous system disorders	2 (3.0%)	3 (4.4%)
Dizziness	1 (1.5%)	0
Dysgeusia	1 (1.5%)	0
Headache	0	1 (1.5%)
Hypoaesthesia	0	1 (1.5%)
Tremor	0	1 (1.5%)
Renal and urinary disorders	0	1 (1.5%)
Lower urinary tract symptoms	0	1 (1.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.0%)	2 (2.9%)
Alopecia	0	1 (1.5%)

表 2.7.6－3　副作用の内訳（RCP，SAF）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Placebo N=67	Inebilizumab N=68
Dry skin	1 (1.5%)	0
Night sweats	1 (1.5%)	0
Purpura	0	1 (1.5%)

[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.
引用元：Table 14.3.1.4.1.1 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Subjects with at least one event	107 (95.5%)
Blood and lymphatic system disorders	21 (18.8%)
Anaemia	2 (1.8%)
Cytopenia	1 (0.9%)
Eosinophilia	1 (0.9%)
Hypoglobulinaemia	1 (0.9%)
Iron deficiency anaemia	1 (0.9%)
Leukopenia	4 (3.6%)
Lymphopenia	12 (10.7%)
Microcytic anaemia	1 (0.9%)
Neutropenia	6 (5.4%)
Thrombocytopenia	1 (0.9%)
Cardiac disorders	7 (6.3%)
Left ventricular dysfunction	1 (0.9%)
Palpitations	4 (3.6%)
Supraventricular tachycardia	1 (0.9%)
Tachycardia	1 (0.9%)
Ventricular extrasystoles	1 (0.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.9%)
Dermoid cyst	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	9 (8.0%)
Deafness	1 (0.9%)
Deafness neurosensory	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Ear pain	1 (0.9%)
Sudden hearing loss	1 (0.9%)
Tinnitus	3 (2.7%)
Vertigo	2 (1.8%)
Endocrine disorders	3 (2.7%)
Adrenal insufficiency	1 (0.9%)
Cushingoid	1 (0.9%)
Steroid withdrawal syndrome	1 (0.9%)
Thyroid pain	1 (0.9%)
Eye disorders	18 (16.1%)
Cataract	2 (1.8%)
Conjunctival haemorrhage	1 (0.9%)
Conjunctivitis allergic	1 (0.9%)
Dry eye	3 (2.7%)
Eye discharge	1 (0.9%)
Eye irritation	1 (0.9%)
Eye pain	2 (1.8%)
Eyelid disorder	1 (0.9%)
Eyelid oedema	2 (1.8%)
Glaucoma	1 (0.9%)
Lacrimal gland enlargement	2 (1.8%)
Retinal haemorrhage	1 (0.9%)
Retinal tear	1 (0.9%)
Vision blurred	2 (1.8%)
Visual impairment	1 (0.9%)
Vitreous detachment	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Gastrointestinal disorders	34 (30.4%)
Abdominal discomfort	3 (2.7%)
Abdominal distension	1 (0.9%)
Abdominal pain	7 (6.3%)
Abdominal pain upper	3 (2.7%)
Aphthous ulcer	1 (0.9%)
Constipation	4 (3.6%)
Dental caries	1 (0.9%)
Diarrhoea	5 (4.5%)
Dry mouth	3 (2.7%)
Dyspepsia	3 (2.7%)
Flatulence	2 (1.8%)
Food poisoning	2 (1.8%)
Gastritis	2 (1.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.8%)
Glossitis	1 (0.9%)
Haemorrhoids	2 (1.8%)
Nausea	1 (0.9%)
Noninfective gingivitis	1 (0.9%)
Oroantral fistula	1 (0.9%)
Pancreatic cyst	1 (0.9%)
Pancreatic failure	1 (0.9%)
Periodontal disease	2 (1.8%)
Rectal haemorrhage	1 (0.9%)
Toothache	3 (2.7%)
Vomiting	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
General disorders and administration site conditions	30 (26.8%)
Adverse drug reaction	1 (0.9%)
Asthenia	3 (2.7%)
Catheter site dermatitis	1 (0.9%)
Chest pain	2 (1.8%)
Chills	2 (1.8%)
Face oedema	1 (0.9%)
Fatigue	9 (8.0%)
Infusion site rash	1 (0.9%)
Malaise	2 (1.8%)
Non-cardiac chest pain	2 (1.8%)
Oedema peripheral	4 (3.6%)
Peripheral swelling	2 (1.8%)
Pyrexia	9 (8.0%)
Vessel puncture site phlebitis	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	7 (6.3%)
Drug-induced liver injury	2 (1.8%)
Hepatic lesion	1 (0.9%)
Hepatic steatosis	2 (1.8%)
Hepatitis alcoholic	1 (0.9%)
Hypertransaminasaemia	1 (0.9%)
Immune system disorders	3 (2.7%)
Anaphylactic reaction	1 (0.9%)
Seasonal allergy	2 (1.8%)
Infections and infestations	79 (70.5%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
American trypanosomiasis	1 (0.9%)
Appendicitis	1 (0.9%)
Asymptomatic bacteriuria	2 (1.8%)
Bacterial infection	1 (0.9%)
Bacteriuria	1 (0.9%)
Bronchitis	2 (1.8%)
COVID-19	32 (28.6%)
COVID-19 pneumonia	2 (1.8%)
Cellulitis	2 (1.8%)
Chronic sinusitis	3 (2.7%)
Conjunctivitis	3 (2.7%)
Coronavirus infection	1 (0.9%)
Cystitis	3 (2.7%)
Cystitis escherichia	1 (0.9%)
Cystitis klebsiella	1 (0.9%)
Dengue fever	1 (0.9%)
Dermatophytosis of nail	1 (0.9%)
Diverticulitis	2 (1.8%)
Febrile infection	1 (0.9%)
Fungal foot infection	1 (0.9%)
Fungal infection	1 (0.9%)
Fungal skin infection	1 (0.9%)
Furuncle	4 (3.6%)
Gastroenteritis	4 (3.6%)
Gastroenteritis viral	2 (1.8%)
Gingivitis	2 (1.8%)
Haemophilus infection	1 (0.9%)
Helicobacter infection	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Herpes zoster	3 (2.7%)
Hordeolum	1 (0.9%)
Infected bite	1 (0.9%)
Infectious mononucleosis	1 (0.9%)
Influenza	7 (6.3%)
Lower respiratory tract infection	2 (1.8%)
Nasal vestibulitis	1 (0.9%)
Nasopharyngitis	11 (9.8%)
Onychomycosis	2 (1.8%)
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.9%)
Oral herpes	3 (2.7%)
Papilloma viral infection	1 (0.9%)
Periodontitis	2 (1.8%)
Pharyngitis	1 (0.9%)
Pharyngitis streptococcal	1 (0.9%)
Pneumonia	4 (3.6%)
Rhinitis	4 (3.6%)
Sinusitis	2 (1.8%)
Skin candida	1 (0.9%)
Skin infection	1 (0.9%)
Tooth abscess	2 (1.8%)
Tooth infection	2 (1.8%)
Upper respiratory tract infection	12 (10.7%)
Urinary tract infection	10 (8.9%)
Viral infection	3 (2.7%)
Viral upper respiratory tract infection	2 (1.8%)
Wound infection fungal	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Injury, poisoning and procedural complications	19 (17.0%)
Animal bite	1 (0.9%)
Ankle fracture	1 (0.9%)
Clavicle fracture	1 (0.9%)
Compression fracture	1 (0.9%)
Fall	2 (1.8%)
Femoral neck fracture	1 (0.9%)
Immunisation reaction	1 (0.9%)
Infusion related reaction	3 (2.7%)
Joint dislocation	1 (0.9%)
Ligament sprain	2 (1.8%)
Limb injury	1 (0.9%)
Meniscus injury	1 (0.9%)
Muscle strain	2 (1.8%)
Skin abrasion	1 (0.9%)
Thermal burn	2 (1.8%)
Wound complication	1 (0.9%)
Wrist fracture	1 (0.9%)
Investigations	22 (19.6%)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.7%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (1.8%)
Blood bicarbonate decreased	2 (1.8%)
Blood bilirubin increased	1 (0.9%)
Blood cholesterol increased	2 (1.8%)
Blood glucose abnormal	1 (0.9%)
Blood glucose increased	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Blood pressure increased	1 (0.9%)
Blood uric acid increased	1 (0.9%)
Blood urine	1 (0.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (4.5%)
Glycosylated haemoglobin increased	2 (1.8%)
Hepatic enzyme increased	2 (1.8%)
Lymphocyte count decreased	2 (1.8%)
Platelet count decreased	1 (0.9%)
Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.9%)
Vitamin D decreased	1 (0.9%)
Weight decreased	1 (0.9%)
Weight increased	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	14 (12.5%)
Diabetes mellitus	1 (0.9%)
Gout	2 (1.8%)
Hyperglycaemia	2 (1.8%)
Hyperkalaemia	1 (0.9%)
Hyperlipidaemia	2 (1.8%)
Hypertriglyceridaemia	2 (1.8%)
Hyperuricaemia	4 (3.6%)
Hypoglycaemia	2 (1.8%)
Hypokalaemia	1 (0.9%)
Hyponatraemia	1 (0.9%)
Impaired fasting glucose	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	34 (30.4%)
Arthralgia	7 (6.3%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Back pain	9 (8.0%)
Bone pain	1 (0.9%)
Bursitis	1 (0.9%)
Dupuytren's contracture	1 (0.9%)
Facet joint syndrome	2 (1.8%)
Gluteus medius syndrome	1 (0.9%)
Greater trochanteric pain syndrome	1 (0.9%)
Immunoglobulin G4 related disease	1 (0.9%)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.9%)
Joint swelling	2 (1.8%)
Lumbar spinal stenosis	1 (0.9%)
Muscle spasms	3 (2.7%)
Muscular weakness	1 (0.9%)
Musculoskeletal pain	1 (0.9%)
Myalgia	7 (6.3%)
Neck pain	1 (0.9%)
Osteoarthritis	3 (2.7%)
Osteoporosis	1 (0.9%)
Pain in extremity	2 (1.8%)
Patellofemoral pain syndrome	1 (0.9%)
Periarthritis	1 (0.9%)
Plantar fasciitis	1 (0.9%)
Rotator cuff syndrome	2 (1.8%)
Spinal stenosis	1 (0.9%)
Tendonitis	2 (1.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (6.3%)
Anal cancer	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Benign ovarian tumour	1 (0.9%)
Fibroadenomatoid mastopathy	1 (0.9%)
Lipoma	1 (0.9%)
Malignant melanoma	1 (0.9%)
Prostate cancer	1 (0.9%)
Skin papilloma	1 (0.9%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.9%)
Nervous system disorders	23 (20.5%)
Anosmia	1 (0.9%)
Brain fog	1 (0.9%)
Cervicogenic headache	1 (0.9%)
Dizziness	3 (2.7%)
Headache	8 (7.1%)
Hypoaesthesia	3 (2.7%)
Lethargy	1 (0.9%)
Memory impairment	1 (0.9%)
Neuralgia	2 (1.8%)
Paraesthesia	1 (0.9%)
Parosmia	1 (0.9%)
Presyncope	1 (0.9%)
Sciatica	2 (1.8%)
Tension headache	2 (1.8%)
Transient ischaemic attack	1 (0.9%)
Tremor	2 (1.8%)
Trigeminal neuralgia	1 (0.9%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Pelvic girdle pain	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	8 (7.1%)
Confusional state	1 (0.9%)
Depressed mood	2 (1.8%)
Depression	2 (1.8%)
Insomnia	4 (3.6%)
Renal and urinary disorders	7 (6.3%)
Calculus urinary	1 (0.9%)
Chromaturia	1 (0.9%)
Leukocyturia	1 (0.9%)
Lower urinary tract symptoms	1 (0.9%)
Nephrolithiasis	2 (1.8%)
Pollakiuria	1 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	8 (7.1%)
Benign prostatic hyperplasia	2 (1.8%)
Breast disorder	1 (0.9%)
Breast mass	1 (0.9%)
Erectile dysfunction	1 (0.9%)
Pelvic floor muscle weakness	1 (0.9%)
Prostatism	1 (0.9%)
Prostatitis	1 (0.9%)
Vaginal haemorrhage	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (19.6%)
Asthma	1 (0.9%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.9%)
Cough	6 (5.4%)
Dyspnoea	1 (0.9%)
Dyspnoea exertional	1 (0.9%)
Epistaxis	1 (0.9%)
Hiccups	1 (0.9%)
Lung disorder	1 (0.9%)
Nasal congestion	1 (0.9%)
Nasal obstruction	2 (1.8%)
Nasal polyps	2 (1.8%)
Organising pneumonia	1 (0.9%)
Oropharyngeal pain	2 (1.8%)
Productive cough	1 (0.9%)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	1 (0.9%)
Pulmonary embolism	1 (0.9%)
Rhinitis allergic	3 (2.7%)
Rhinorrhoea	1 (0.9%)
Vocal cord thickening	1 (0.9%)
Wheezing	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	30 (26.8%)
Alopecia	2 (1.8%)
Dermal cyst	1 (0.9%)
Dermatitis	3 (2.7%)
Dermatitis acneiform	1 (0.9%)
Drug eruption	1 (0.9%)
Dry skin	2 (1.8%)
Eczema	4 (3.6%)

表 2.7.6－4　TEAE の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Eczema asteatotic	3 (2.7%)
Erythema nodosum	1 (0.9%)
Hyperhidrosis	1 (0.9%)
Itching scar	1 (0.9%)
Lichen sclerosus	1 (0.9%)
Pruritus	3 (2.7%)
Purpura	1 (0.9%)
Rash	4 (3.6%)
Rash pruritic	1 (0.9%)
Skin burning sensation	1 (0.9%)
Skin discolouration	1 (0.9%)
Skin exfoliation	1 (0.9%)
Skin lesion	3 (2.7%)
Stasis dermatitis	1 (0.9%)
Toxic skin eruption	1 (0.9%)
Urticaria	6 (5.4%)
Vascular disorders	11 (9.8%)
Capillary fragility	1 (0.9%)
Deep vein thrombosis	1 (0.9%)
Flushing	1 (0.9%)
Hypertension	7 (6.3%)
Peripheral coldness	1 (0.9%)

[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.

引用元：Table 14.3.1.2.2.4 of Study MITIGATE CSR

表 2.7.6－5　副作用の内訳（Any Inebilizumab 集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Subjects with at least one event	45 (40.2%)
Blood and lymphatic system disorders	10 (8.9%)
Cytopenia	1 (0.9%)
Hypoglobulinaemia	1 (0.9%)
Leukopenia	1 (0.9%)
Lymphopenia	7 (6.3%)
Neutropenia	3 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	2 (1.8%)
Abdominal pain	1 (0.9%)
Vomiting	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	4 (3.6%)
Asthenia	1 (0.9%)
Face oedema	1 (0.9%)
Fatigue	2 (1.8%)
Malaise	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.9%)
Drug-induced liver injury	1 (0.9%)
Immune system disorders	1 (0.9%)
Anaphylactic reaction	1 (0.9%)
Infections and infestations	21 (18.8%)
Asymptomatic bacteriuria	1 (0.9%)

表 2.7.6－5　副作用の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Bacteriuria	1 (0.9%)
COVID-19	3 (2.7%)
Coronavirus infection	1 (0.9%)
Cystitis	1 (0.9%)
Febrile infection	1 (0.9%)
Gastroenteritis	1 (0.9%)
Gastroenteritis viral	2 (1.8%)
Gingivitis	1 (0.9%)
Herpes zoster	3 (2.7%)
Infectious mononucleosis	1 (0.9%)
Nasopharyngitis	1 (0.9%)
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.9%)
Oral herpes	2 (1.8%)
Pneumonia	1 (0.9%)
Rhinitis	1 (0.9%)
Skin candida	1 (0.9%)
Skin infection	1 (0.9%)
Tooth infection	2 (1.8%)
Upper respiratory tract infection	1 (0.9%)
Urinary tract infection	2 (1.8%)
Viral infection	3 (2.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.7%)
Infusion related reaction	3 (2.7%)
Investigations	5 (4.5%)
Blood pressure increased	1 (0.9%)
Lymphocyte count decreased	2 (1.8%)

表 2.7.6－5　副作用の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Platelet count decreased	1 (0.9%)
Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.7%)
Dupuytren's contracture	1 (0.9%)
Joint swelling	1 (0.9%)
Myalgia	1 (0.9%)
Pain in extremity	1 (0.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.8%)
Prostate cancer	1 (0.9%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.9%)
Nervous system disorders	5 (4.5%)
Headache	2 (1.8%)
Hypoaesthesia	1 (0.9%)
Tension headache	2 (1.8%)
Tremor	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	1 (0.9%)
Lower urinary tract symptoms	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9%)
Organising pneumonia	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2.7%)
Alopecia	1 (0.9%)

表 2.7.6－5　副作用の内訳（Any Inebilizumab 集団）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA version 26.1)	Any Inebilizumab N=112
Purpura	1 (0.9%)
Urticaria	1 (0.9%)

[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.
引用元：Table 14.3.1.4.1.4 of Study MITIGATE CSR

2.7.6.1.2　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]	一過性脳虚血発作
(2)	[redacted]	急性腎障害
(3)	[redacted]	浮動性めまい
(4)	[redacted]	冠動脈狭窄
(5)	[redacted]	糖尿病
(6)	[redacted]	注入に伴う反応
(7)	[redacted]	硬化性苔癬
(8)	[redacted]	肺炎
(9)	[redacted]	熱性感染症
(10)	[redacted]	鼻出血
(11)	[redacted]	肝機能異常
(12)	[redacted]	副鼻腔障害
(13)	[redacted]	肺炎
(14)	[redacted]	脊椎滑液嚢腫
(15)	[redacted]	COVID-19 肺炎
		COVID-19 肺炎
(16)	[redacted]	深部静脈血栓症
		肺塞栓症
(17)	[redacted]	痛風

No.	被験者ID	有害事象名
(18)	[redacted]	低ナトリウム血症
(19)	[redacted]	線維腺腫様乳腺症
		糖尿病
(20)	[redacted]	大腿骨頚部骨折
(21)	[redacted]	アナフィラキシー反応
(22)	[redacted]	転倒
		足関節部骨折
(23)	[redacted]	デング熱
(24)	[redacted]	肛門癌
(25)	[redacted]	卵巣良性腫瘍
		COVID-19 肺炎
(26)	[redacted]	肺異型腺腫様過形成
(27)	[redacted]	白内障
(28)	[redacted]	憩室炎
(29)	[redacted]	前立腺癌
(30)	[redacted]	器質化肺炎
(31)	[redacted]	虫垂炎
(32)	[redacted]	COVID-19

（1）から（14）は RCP でプラセボに割付けられた被験者，（15）から（32）は RCP で Inebilizumab に割付けられた被験者である．

（1）被験者[redacted]（一過性脳虚血発作）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted]歳白人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	消化不良	20[redacted]
IgG4-RD: 眼窩 (涙腺を含まない)	uncoded,20[redacted]	関節痛	20[redacted]
IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]	前立腺腫大	20[redacted]
関節損傷	20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日 (Day 619) 被験者は，一過性脳虚血発作 [報告用語：一過性脳虚血発作及びその後入院] (Grade 3) を発症した．この事象は重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，その他の医学的に重要な重篤な事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

当該事象の発現に先立って，被験者は治験薬である 300 mg Inebilizumab の最終投与を 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日 (Day 183) に終了していた.

被験者が 45 分間自動車を運転して自動車から出たときから，浮動性めまいが始まった．被験者には, 部屋が回転する感じや回転性めまい, 視覚変化, 耳痛や頭部ふらふら感はなかった．被験者は悪心を覚えて救急外来 (ED)を受診し，ECG，頭頚部 CTA 及び脳 MRI 検査が行われた．DAPT 療法を開始し，精密検査及び経過観察のため入院となった．言語療法士，作業療法士及び理学療法士による評価が行われ，障害や回転性めまいの症状はなく，機能状態はベースラインから変化がないと認められた．神経内科的評価では，被験者に神経学的障害は認められなかった．検査結果に特段の異常がないことから，被験者の症状の原因として一過性脳虚血発作が疑われた．被験者は退院が適当とみなされ，21 日間の DAPT 療法，アトルバスタチン 40 mg/日，外来でバブルテスト心臓超音波検査，MCT を 30 日間及び脳卒中科で追跡検査を受けるように指示があった.

ED にて 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に浮動性めまいが認められた．浮動性めまいから考えて TIA の可能性があると言われたと被験者は報告している．被験者は，浮動性めまいが耳から来ていると報告した．左耳だけ間欠的に耳が詰まったような圧迫感を感じると述べている．両耳装用補聴器を処方されており，過去 2 年間装着している．20[redacted] 年[redacted] 月に取得した聴力図は，両耳に軽度から重度の感音難聴が認められている．本症状の既往歴：浮動性めまいの初発は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日で，病院を受診し MRI 及び CT 検査を実施．脳卒中が疑われたものの，画像検査により診断に至らず．入院措置となり，神経内科による診察が行われた．入院期間中：良性前立腺肥大 (BPH) 及び閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の既往あり，急性の浮動性めまいを示す．遠隔神経内科診療が行われ，神経学的検査結果は来院時に改善しており，血栓溶解療法の適応とはならなかった．以下の診断がなされた：TIA (急性の浮動性めまい，不安定歩行，左側の測定障害．被験者は数年前に ASA の服用を中止) のほか，末梢性回転性めまい (耳鳴りの既往あり，

数年の間, 間欠的に発生していたが, 過去数ヶ月間に悪化) 又は毒物, 代謝 (検査では不明) 若しくは感染 (尿検査陰性) などを原因とする脳卒中/TIA 類似症状．CTA では急性の血管異常は明確に示されず．脳 MRI には急性の変化を示す兆候なし．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，高血圧 (Grade 2) があった．一過性脳虚血発作の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アセチルサリチル酸，クロピドグレル二硫酸塩，フィナステリド，ナプロキセン，オメプラゾール，プロメタジン及びテラゾシンがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) γグロブリン/総蛋白比高値 (%) [16.1 %, 範囲 = (8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [6.2 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [102.81 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [7.82 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [13 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)] 及び好中球/白血球比高値 (%) [76.5 %, 範囲 = (40.5 - 75)] (Period 2) ヒアルロン酸高値 (ug/l) [127.43 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [7.64 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及び比重低値 [1.005 , 範囲 = (1.006 - 1.03)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 594, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：好酸球高値 (10^9/l) [0.67 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.57), BL =正常], 好酸球/白血球比高値 (%) [10 %, 範囲 = (0 - 6.8), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.43 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 及び比重正常値 [1.016 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =低]．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 671, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース高値 (mmol/l) [7.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [0.82 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 620) に終了し，転帰は回復であった．

（2）被験者[redacted]（急性腎障害）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した6[redacted]歳黒人すなわちアフリカ系アメリカ人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

胃食道逆流性疾患	20[redacted]	IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]
前立腺炎	20[redacted]	IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]
脳血管発作	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
腎障害	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
慢性腎臓病	20[redacted]	IgG4-RD: 副鼻腔	uncoded,20[redacted]
高コレステロール血症	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
背部痛	20[redacted]	高血圧	20[redacted]
IgG4-RD: 胆管	uncoded,20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	－	－

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 143) に急性腎障害 [報告用語：慢性腎不全の急性増悪] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，その他の医学的に重要な重篤な事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に慢性腎不全の急性増悪が発現した．クレアチニンレベルが 2.5 に上昇したため，入院となったと報告されている．被験者は，右腹部痛，息切れの亢進及び黄痰を訴え，IgG4 関連疾患の既往と一致した．入院時，クレアチニンは 2.5 から 1.9 に，さらに 1.3 まで改善した．慢性腎臓病ステージ 3 は，糖尿病が原因であると考えられ，リシノプリルの中止が報告されている．20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に被験者は，当該事象から回復し，退院した．

臨床検査結果は，以下のとおり：血中クレアチニン値は日付不明の時点で 1.36 及び 1.5，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 2.57，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に 2.5，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に 1.99，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に 1.36 であり，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日にカリウム (高値) 及び重炭酸塩 (低値) ，GFR (37)，血糖 (良好)．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．急性腎障害の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，ゲムフィブロジル，ヒトインスリン又は ヒトインスリン注射液，イソフェン，メトホルミン，モルヒネ，ノルトリプチリン，オキシコドン，パントプラゾール，プレガバリン及びタムスロシンがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [49 U/L, 範囲 = (5 - 48)], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [127 U/L, 範囲 = (8 - 40)], βグロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.6 %, 範囲 = (7.5 - 12.9)], クレアチニン高値 (umol/l) [142 umol/L, 範囲 = (40 - 119)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.8 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)], グルコース低値 (mmol/l) [3.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘマトクリット低値 [0.33 , 範囲 = (0.37 - 0.51)], ヘモグロビン低値 (g/l) [113 g/L, 範囲 = (125 -

170)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [96.39 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [4.49 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 比重高値 [1.031 , 範囲 = (1.006 - 1.03)], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [249.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日, Day 141, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : アラニンアミノトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [10 U/L, 範囲 = (5 - 48), BL =高], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [14 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL =高], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.3 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =正常], グルコース高値 (mmol/l) [11.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL = 低], リンパ球/白血球比高値 (%) [48.6 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], マグネシウム低値 (mmol/l) [0.57 mmol/L, 範囲 = (0.66 - 0.98), BL =正常], カリウム高値 (mmol/l) [5.9 mmol/L, 範囲 = (3.5 - 5.2), BL =正常], 比重正常値 [1.023 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =高] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [12.1 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =正常]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 183, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [7 U/L, 範囲 = (5 - 48), BL =高], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [13 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL =高], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [13.3 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =正常], グルコース高値 (mmol/l) [15.5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =低],ヒアルロン酸正常値 (ug/l) [82.23 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12), BL =高], マグネシウム低値 (mmol/l) [0.57 mmol/L, 範囲 = (0.66 - 0.98), BL =正常], 比重正常値 [1.021 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =高], 尿素窒素高値 (mmol/l) [10 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =正常] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [4 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 145) に終了し，転帰は回復であった．

（3）被験者[redacted]（浮動性めまい）

被験者[redacted] は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

潜伏結核	20[redacted]	IgG4-RD: 皮膚	uncoded,20[redacted]
薬疹	20[redacted]	洞結節機能不全	20[redacted]
黄斑浮腫	20[redacted]	蕁麻疹	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	良性前立腺肥大症	20[redacted]
IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]	―	―

20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日 (Day 599) に浮動性めまい [報告用語：頭部ふらふら感] (Grade 1) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症

例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，IgG4 関連疾患のため被験者に対して，無作為化比較期間中に治験薬として 300 mg Inebilizumab 又はプラセボの初回及び最終投与が行われたが，投与方法は不明である．

被験者が台湾を訪問中の 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日に，頭部ふらふら感の事象(浮動性めまい)が生じた (入院)．台湾の心臓内科医に相談し，経過観察のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入院となった．被験者の報告によれば，検査結果はすべて正常又は陰性であった．今回感じたような頭部ふらふら感を過去に感じたことはなかった．被験者は外国旅行中であって，時差ぼけや疲労を覚えていた (疲労については，治験担当医師により SAE の報告基準に合致しないことを確認しており，時差ぼけや頭部ふらふら感との関連はなかった)．治験担当医師によれば，「疲労」という用語は，全身の脱力や時として不安定さを伴う疲労感を指すとしている．台湾の病院から臨床検査結果を取り寄せようと試みたができなかった．

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，症状回復により退院となった．新たに投薬された薬剤はない．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，嗜眠 (Grade 1) があった．浮動性めまいの発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アフリベルセプト及びハイドロコルチゾンがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルブミン高値 (g/l) [49 g/L, 範囲 = (33 - 46)], α-2 グロブリン/総蛋白比低値 (%) [7 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], グルコース高値 (mmol/l) [6.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [87.93 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 及び好中球/白血球比高値 (%) [76.7 %, 範囲 = (40.5 - 75)] (Period 2) アルブミン高値 (g/l) [48 g/L, 範囲 = (33 - 46)], グルコース高値 (mmol/l) [5.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 及びヒアルロン酸高値 (ug/l) [98.67 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 547, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.9 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =正常], BL =正常], グルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], リンパ球高値 (10^9/l) [3.17 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =正常], 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [279.9 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常]．当該事象の開始後の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない．

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 602) に終了し，転帰は回復であった．

（4）被験者[redacted]（冠動脈狭窄）

被験者[redacted]は, VIB0551- P3S2 試験に参加した6[redacted]歳男性 (人種の報告なし) であった. この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

COVID-19	20[redacted]	IgG4-RD: 皮膚	uncoded,20[redacted]
白内障	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 腹部大動脈	uncoded,20[redacted]	高血圧	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 肝臓	uncoded,20[redacted]	背部痛	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	喘息	19[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 65) に冠動脈狭窄 [報告用語：心筋虚血を伴わない心臓冠動脈狭窄] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった. 当該事象発現時, 被験者は治療中であった. 症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

前胸痛を経験した被験者は心臓科医の診察を受け，冠動脈造影を行ったところ，冠動脈病変の可能性が示された．冠動脈造影検査により確認を行うことが決定された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日冠動脈造影検査実施中に，重大な病変が発見されたため，速やかにステント血管形成術を行った．被験者に術式に伴う合併症はなく，同日帰宅した.

血管造影術では, 右橈骨動脈から最初は 4Fr を用い, 後に 6Fr とした. 右冠動脈中部に 50/60%の狭窄病変があり，左前下行枝 (LAD) 中部に 70%の狭窄病変あり．狭窄度 50％の近位 LAD 病変及び狭窄度 30%の辺縁病変は，1 本のステントで処置した.

臨床状態は，安定狭心症及び心筋虚血が心臓 CT により確認された．LVEF 正常値 (>50%).

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない. 冠動脈狭窄の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には, アセチルサリチル酸, アトルバスタチン, 塩酸アゼラスチン・プロピオン酸フルチカゾン配合剤，ジプロピオン酸ベクロメタゾン・フマル酸フォルモテロール・臭化グリコピロニウム配合剤，ビラスチン，クロピドグレル，クロピドグレル二硫酸塩，エゼチミブ，ヘパリン，インスリングラルギン，メトホルミン，プラバスタチン，テルミサルタン及び塩酸ベラパミルがあった.

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルカリホスファターゼ低値 (u/l) [31 U/L, 範囲 = (40 - 129)], γグロブリン/総蛋白比高値 (%) [17.9 %, 範囲 = (8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [10.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘマトクリット低値 [0.36 , 範囲 = (0.37 - 0.51)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [8.66 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.6 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球低値 (10^9/l) [0.1 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92)], 単球/白血球比低値 (%) [1.4 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球/白血球比高値 (%) [83.4 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.55 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 58, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目で

はベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [4.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], ヘマトクリット正常値 [0.4 , 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =低], リンパ球高値 (10^9/l) [3.09 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =正常], リンパ球/白血球比正常値 (%) [40.3 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球正常値 (10^9/l) [0.58 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92), BL =低], 単球/白血球比正常値 (%) [7.6 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [47.1 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日, Day 86, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルカリホスファターゼ正常値 (u/l) [40 U/L, 範囲 = (40 - 129), BL =低], 補体 C3 低値 (g/l) [0.85 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =正常], グルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], ヘマトクリット正常値 [0.43 , 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =低], リンパ球/白血球比正常値 (%) [35.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球正常値 (10^9/l) [0.35 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92), BL =低], 単球/白血球比正常値 (%) [6.6 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [52.4 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 65) に終了し，転帰は回復であった．

（5）被験者[redacted]（糖尿病）

被験者[redacted] は, VIB0551- P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳男性 (人種の報告なし) であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

胃食道逆流性疾患	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
ヘリコバクター感染症	20[redacted]	前庭神経炎	20[redacted]
膵不全	20[redacted]	メニエール病	20[redacted]
胆嚢炎	20[redacted]	眼帯状疱疹	20[redacted]
リンパ球数減少	20[redacted]	高血圧	開始日不明
IgG4-RD: 胆管	uncoded,20[redacted]	心筋梗塞	開始日不明

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 141) に糖尿病 [報告用語：糖尿病] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「その他の医学的に重要な重篤な事象」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は新規 IgG4 フレアにより経口コルタンシル (プレドニゾン) 20 mg 治療を開始した (頻度不明).

Visit 8 に被験者に典型的な多尿多飲症候群が認められた．体重減少なし．Dextro blood capillary 検査により血糖測定値は 27.8 mmol/L 超であり，高血糖が確認された．以下の治療を開始した：メトホルミン 1000 mg 1 日 2 回，Dextro 装置による自宅モニタリング及び総合診療医による数日間の経過観察．本糖尿病の事象は，IgG4 疾患あるいはステロイド治療による可

能性が高い.

被験者の現在の状態として，膵外分泌機能不全が認められた.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，リンパ球減少症 (Grade 2) があった．糖尿病の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，コレカルシフェロール，パンクレアチン，プレドニン及びラミプリルがあった.

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた : (Period 1)アミラーゼ低値 (u/l) [23 U/L, 範囲 = (28 - 150)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [222 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [14.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.35 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 好中球/白血球比高値 (%) [76.5 %, 範囲 = (40.5 - 75)], 蛋白低値 (g/l) [57 g/L, 範囲 = (60 - 80)] 及びプロトロンビン時間低値 (s) [9.6 s, 範囲 = (9.7 - 12.3)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 141, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [149 U/L, 範囲 = (40 - 129), BL =正常], 好塩基球高値 (10^9/l) [0.21 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.2), BL =正常], 好塩基球/白血球比高値 (%) [2.4 %, 範囲 = (0 - 2), BL =正常], 平均赤血球容積低値 (fl) [77 fL, 範囲 = (80 - 100), BL =正常], リンパ球低値 (10^9/l) [0.56 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =正常], リンパ球/白血球比低値 (%) [6.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.73 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常], 蛋白正常値 (g/l) [68 g/L, 範囲 = (60 - 80), BL =低], プロトロンビン時間正常値 (s) [9.8 s, 範囲 = (9.7 - 12.3), BL =低] 及び比重高値 [1.04 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =正常]．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 178, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : アミラーゼ正常値 (u/l) [37 U/L, 範囲 = (28 - 150), BL =低], 平均赤血球容積低値 (fl) [79 fL, 範囲 = (80 - 100), BL =正常], γグルタミルトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [40 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =高], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [101.04 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12), BL =正常], リンパ球低値 (10^9/l) [0.72 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =正常], リンパ球/白血球比低値 (%) [13.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 蛋白正常値 (g/l) [64 g/L, 範囲 = (60 - 80), BL =低] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [269.5 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．転帰は，未回復であった.

（6）被験者[redacted]（注入に伴う反応）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳白人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

高血圧	20[redacted]	潰瘍性大腸炎	20[redacted]
ビタミンD欠乏	20[redacted]	良性前立腺肥大症	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	単径ヘルニア	20[redacted]
IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]	鼻茸	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	喘息	20[redacted]
IgG4-RD: 鼻腔	uncoded,20[redacted]	尋常性白斑	19[redacted]
免疫グロブリンG4関連疾患	20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 416) に注入に伴う反応 (Grade 4) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた. 重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，生命を脅かす事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，事象発現の前に，IgG4 関連疾患の治療を目的として，OLP で治験薬 Inebilizumab 300 mg の初回で最後の静注投与が行われた．注入は 10:30 に開始した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，急性呼吸困難の発現が 12:00 に報告されたが，この時点で投与はほぼ終了していた．被験者は，この投与を目的として入院していた．被験者には，さらに気管支痙攣及び洞性徐脈が発現し，入院措置となった．被験者には，投与開始前に前投薬が全量行われていた．臨床的には，血圧及び心拍数は，正常範囲内であった．末梢血酸素飽和度は，97-98%から 95%に低下した．理学検査により，右半胸郭に気管支痙攣の症状が顕著に認められた．心電図検査 (ECG) を行ったが，結果は正常で，洞性徐脈のみが認められた．被験者に対してヒドロコルチゾン 500 mg を静脈内 (EV) 投与及びクロロフェナミン 10 mg/ml を 1 フェムトリットル (fL) EV 投与した後にメチルプレドニゾロン 60 mg を EV 投与したところ，急速に回復し，回復は持続した．同日，注入に伴う反応の事象 (注入に伴う反応) は，回復とみなされた．被験者の入院は，投与日のみであった．盲検期には呼吸困難が起こらず，他の皮膚所見も認められなかった.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．注入に伴う反応の発現時点及びその 3 日前までに使用した薬剤には，ジプロピオン酸ベクロメタゾン，セチリジン，クロルフェナミン，コレカルシフェロール，エゼチミブ・ロスバスタチン配合剤，フォルモテロール，臭化グリコピロニウム，ヒドロクロロチアジド・ラミプリル配合剤，ヒドロコルチゾン，メサラジン，メチルプレドニゾロン，ニフェジピン，パントプラゾール，パラセタモール及びタムスロシンがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) グルコース高値 (mmol/l) [7.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.6

g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [8.51 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [80.8 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [10.8 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4)] (Period 2) γグルタミルトランスフェラーゼ低値 (u/l) [9 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [7.5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [5.82 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.7 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)] 及び好中球/白血球比高値 (%) [79 %, 範囲 = (40.5 - 75)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日, Day 416, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：γ-グルタミルトランスフェラーゼ低値 (u/l) [9 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =正常], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6.01 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL = 高] 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [9.4 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4), BL =高]. 当該事象の開始後の臨床検査結果では, ベースラインと異なる結果は示されていない.

IP に対する対応は, 治験薬の投与中止であった. 治験担当医師は, 当該 AE について IP との関連ありと判断した. 当該事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日 (Day 416) に終了し, 転帰は回復であった.

（7）被験者[redacted] （硬化性苔癬）

被験者[redacted] は, VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳白人男性であった. この被験者の主な既往歴（用語, 年）を以下に示す.

IgG4-RD: 腹部大動脈	uncoded,20[redacted]	変形性関節症	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	甲状腺機能低下症	20[redacted]
IgG4-RD: 後腹膜	uncoded,20[redacted]	硬化性苔癬	20[redacted]
貧血	20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 494) に硬化性苔癬[報告用語：陰茎硬化性苔癬の再燃] (Grade 3) が発現し, 重篤な有害事象 (SAE) とみなされた. 重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった. 当該事象発現時, 被験者は治療中であった. 症例報告書からは, 当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 被験者は, 硬化性苔癬に続発した包茎により環状切除を行うために入院した. 当該事象は重篤となった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 被験者は, 下記の療法の処方により退院した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に, 陰茎硬化性苔癬 (硬化性苔癬) は回復した.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として, 関節痛 (Grade 1) があった. 硬化性苔癬の発現時及びその 3 日前までに使用した薬剤には, アロプリノール, 炭酸カルシウム, コレカルシフェロール, 硫酸第一鉄, 葉酸, レボチロキシン, リナグリプチン及びオキシブチニンがあった.

被験者には, ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルブミン

高値 (g/l) [49 g/L, 範囲 = (33 - 46)], クレアチニン高値 (umol/l) [158 umol/L, 範囲 = (40 - 137)], グルコース高値 (mmol/l) [8.9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘモグロビン低値 (g/l) [119 g/L, 範囲 = (125 - 170)], リンパ球低値 (10^9/l) [0.77 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)], リンパ球/白血球比低値 (%) [8.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [8.18 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [87.6 %, 範囲 = (40.5 - 75)], 尿素窒素高値 (mmol/l) [13.3 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4)] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [9 /HPF, 範囲 = (0 - 3)] (Period 2) アルブミン高値 (g/l) [48 g/L, 範囲 = (33 - 46)], クレアチニン高値 (umol/l) [158 umol/L, 範囲 = (40 - 137)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.9 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)], グルコース高値 (mmol/l) [6.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘモグロビン低値 (g/l) [123 g/L, 範囲 = (125 - 170)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [10.8 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 485, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：好酸球/白血球比高値 (%) [8.9 %, 範囲 = (0 - 6.8), BL =正常], 赤血球正常値 (10^12/l) [4.1 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8), BL =低], 及びヘモグロビン正常値 (g/l) [130 g/L, 範囲 = (125 - 170), BL =低]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日, Day 570, Period 2) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：赤血球正常値 (10^12/l) [4.1 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8), BL =低], ヘモグロビン正常値 (g/l) [131 g/L, 範囲 = (125 - 170), BL =低], BL =低], 尿素窒素正常値 (mmol/l) [9.9 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4), BL =高], 及び尿中白血球高値 (/hpf) [20 /HPF, 範囲 = (0 - 5), BL = 正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 566) に終了し，転帰は回復であった.

（8）被験者[redacted]（肺炎）

被験者[redacted] は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 5[redacted] 歳白人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

帯状疱疹	20[redacted]	大腸ポリープ切除	20[redacted]
高血圧	20[redacted]	IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]
骨減少症	20[redacted]	IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]
２型糖尿病	20[redacted]	IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]
腎生検	20[redacted]	IgG4-RD: 腸間膜 (硬化性腸間膜炎)	uncoded,20[redacted]
糸球体腎炎	20[redacted]	IgG4-RD: 肋膜	uncoded,20[redacted]
空腹時血中ブドウ糖不良	20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 905) に肺炎 (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされ

た．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者はOLPを開始し，IgG4関連疾患のためInebilizumab 300 mgを1回静注により投与が行われた．本事象の発現前に行われた治験薬Inebilizumabの直近の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，IgG4関連疾患に対し300 mg用量が1回静注により行われた．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降，被験者は，上気道及び下気道感染症の症状を呈した．この診断は，かかりつけ医によるものであり，追加検査は行われなかった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで，抗生剤治療 (オーグメンチン1 gを1日2回経口) が行われた．経口抗生剤治療は，無効であった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は，肺炎，機能不全及び酸素飽和度 85%により入院した．胸部CTスキャンを行い，炎症があることを確認した．同日，セフトリアキソンナトリウム 1 g1日2回静注投与を開始した．同日，Polsart Plusを中止した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，肺炎 (肺炎) と診断された．同日に心エコー検査を行い，駆出率 (EF) 72%であり，僧帽弁逆流，三尖弁逆流及び肺動脈弁逆流をわずかに認めたほかに異常は見られなかった．同日，被験者に対して，エンテロール (フラゾリドン) を用量250 mg1日1回経口にて抗生剤治療中の予防のために，プレドニゾンを用量10 mg1日1回経口にて肺炎治療のために，カルディウム (塩化カリウム) を用量600 mg1日1回にて補充療法のために，テルミサルタンを用量40 mg 1日1回及びヒドロクロロチアジドを用量12.5 mg 1日1回にて高血圧治療のために投与した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は退院した．経口抗生物質を退院後3日間処方した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，肺炎は回復し，エンテロール (フラゾリドン) 治療を中止した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，プレドニゾン治療を中止した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，プレドニゾン用量2.5 mg1日1回経口を副腎機能不全予防を目的として投与した．

本事象により治験薬投与に変更はなかった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者は退院となり，肺炎の事象は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に回復した．退院時投薬として，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までジンナット500 mg 1日2回が処方された．

当該事象の前後7日間に他のAEは記録されていない．肺炎の発現時点及びその3日前までに使用していた薬剤には，アレンドロン酸，ヒドロクロロチアジド・テルミサルタン配合剤，塩酸メトホルミン，ネビボロール，塩化カリウム，プレドニゾン及びビタミンD (詳細不明)があった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間低値 (s) [18.1 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], 平均赤血球容積高値 (fl) [99 fL, 範囲 = (79 - 96)], 赤血球低値 (10^12/l) [4.3 10^12/L, 範囲 = (4.5 - 6.4)], グルコース高値 (mmol/l) [6.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリンGサブクラス4高値 (g/l) [2.84 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], N末端III型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.37 ug/L, 範囲 = (4.19 -

14.25)], プロトロンビン時間低値 (s) [9.5 s, 範囲 = (9.7 - 12.3)], 尿素窒素高値 (mmol/l) [9.1 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [5 /HPF, 範囲 = (0 - 3)] (Period 2) 平均赤血球容積高値 (fl) [97 fL, 範囲 = (79 - 96)], 赤血球低値 (10^12/l) [4.1 10^12/L, 範囲 = (4.5 - 6.4)], グルコース高値 (mmol/l) [6.9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.17 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [242.8 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 786, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [0.46 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 蛋白低値 (g/l) [59 g/L, 範囲 = (61 - 84), BL =正常], 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 正常値 (ug/l) [199.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 947, Period 2) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：平均赤血球容積正常値 (fl) [98 fL, 範囲 = (80 - 100), BL =高], 赤血球正常値 (10^12/l) [4.2 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8), BL = 低], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [0.43 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 正常値 (ug/l) [202 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 928) に終了し，転帰は回復であった.

（9）被験者[redacted]（熱性感染症）

被験者[redacted] は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳白人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

鼡径ヘルニア	20[redacted]	IgG4-RD: 胸部大動脈	uncoded,20[redacted]
高血圧	20[redacted]	脂質異常症	20[redacted]
IgG4-RD: 腹部大動脈	uncoded,20[redacted]	緊張性頭痛	20[redacted]
IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]	尿路結石	20[redacted]
IgG4-RD: 肋膜	uncoded,20[redacted]	胃十二指腸潰瘍	19[redacted]

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 693) に熱性感染症 [報告用語：感染性発熱症候群] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者には，本事象発現前の直近の治験薬 Inebilizumab 用量 300 mg の静脈内注入が行われた (投与頻度不明).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に，感染性発熱症候群 (熱性感染症)が発現した．被験者は，風邪初期の上気道症状 (鼻汁，乾性咳嗽) に加えて原因不明の発熱があり，過去 5 日間は 38℃を超えていた. このほかに, 戦慄を認めたほか, 全身倦怠や無力症が過去 3 日間持続していたが,

パラセタモールにより改善した．さらに嚥下痛及び白っぽい喀出を伴う刺激性の咳嗽を認めた．被験者によれば，排尿困難，腹痛，粘液膿性喀出を伴う咳嗽，悪心，嘔吐，無胆汁便や黄疸尿はないとのことであった．労作性呼吸困難，起坐呼吸，発作性夜間呼吸困難，下肢周径の増加は認められなかった．理学検査に異常所見なし．血液検査では，前回の検査では認められなかった肝酵素及び急性期反応因子の上昇が顕著であった [臨床検査, 好中球性白血球増多症 (L 17000 N 15000) 及び CRP 値上昇 (36.00) に加えて，胆汁うっ滞を示す測定値として ALP 299, GGT 264 及び総ビリルビン値が 1.5 で直接ビリルビン値が 0.8]. 血液培養検査を実施した．呼吸器系ウイルス PCR 検査では，SARS-COV-2，インフルエンザ及び RSV は陰性であった．腹部超音波検査では脂肪肝が認められたものの，胆管拡張や胆石症はなかった．

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，被験者は救急入院となり，翌日には内科で引き続き発熱原因を調査することとなった．救急治療室に到着時被験者は，意識清明で見当識があり，血行動態は安定していた．室内気下で呼吸正常，全身状態は良好であった．理学検査で注目すべきは，右季肋部を深く触診すると圧痛を覚え，マーフィー徴候が疑われた．胸部聴診その他の検査では有意義な所見なし．

心電図では心拍数 100bpm で洞調律を認め，QRS 幅は狭く再分極に変化はなかった．静脈血液ガス検査では，血液や酸塩基平衡に変化が認められなかった．胸部 X 線検査では肺実質に浸潤影を認めなかった．尿沈渣検査により白血球尿及び細菌尿が認められたが，尿培養検査並びに発熱時及び非発熱時採取血液培養の結果は，報告待ちである．筋肉痛及び無力症のほか，被験者は耐えうる発熱を呈したが，真性菌血症その他の症状はなかった．

症状から判断して，急性胆管炎の可能性が高かった (Tokyo Criteria の 2/3 に合致)．そのため，経験的治療としてアモキシシリン・クラブラン酸配合剤 2g を 8 時間ごとに IV 投与を開始した．入院期間中，被験者には，アモキシシリン・クラブラン酸合剤投与により時宜を得た抗生剤治療が行われ，細菌感染の可能性に対応したが，明確な標的がないこと及び血液培養が陰性であったことから抗生剤を中止した．発熱のエピソードは次第に低減して，低 Grade の発熱が残存するのみとなり，解熱剤の必要が低下した．トランスアミナーゼ値及び急性期反応因子の低下から回復傾向が認められた．被験者の体色及び体液量は正常であった．心拍動は規則的で心雑音を聴取せず，末梢灌流良好で右心不全の徴候はなかった．皮膚病変を認めず．肺胞呼吸音 (1s) は保たれており，異常音はなかった．腹部は柔らかで，表層部及び深部の触診による痛みなく，腫瘤やリンパ節種，腹膜炎の症状はなかった．被験者を経過観察としたが，炎症パラメータと肝機能検査値の変化との間には相当の相違があり，胆管拡張はないことから，急性胆管炎の診断について再検討することとなった．抗生剤治療を中断して，治験が完了できるように被験者を内科に入院させることとした．

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，病棟に到着した被験者は，血液動態が安定しており，39℃の発熱があったが，酸素療法の必要はなかった．理学検査により右季肋部を深く触診すると軽度の圧痛が生じるのみであり，マーフィー徴候は認められなかった．その他関連性のある変化は見られなかった．特徴的なこととして，臨床像と検査結果との間には明瞭な相違が認められ，被験者は 38℃を超える発熱に耐えていたが，急性期反応因子が顕著に上昇し，肝機能検査結果の悪化が

継続していた．以上のことから，感染症に対するスクリーニング検査を新たに実施することとなった．

入院期間中に以下の検査を実施した：

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで血液培養検査を実施したが，結果は陰性であった．

Viral serologies：バルトネラ・ヘンセレ，バルトネラ・クインタナ，ボレリア，ブルセラ，肺炎クラミジア，コクシエラ及びリケッチアは陰性であった．ANA (抗核抗原) 及び ENA (可溶性核抗原)：陰性．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査を実施し (生化学的検査を含む)，結果は以下のとおり：ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) (基準範囲: 10-49): 167 UI/L, AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) (基準範囲: 8-34): 162 UI/L, ALP (アルカリホスファターゼ) (基準範囲: 46-116): 299 UI/L, 総ビリルビン (基準範囲: 0.2-1.1): 1.5 mg/dL, GGT (γグルタミルトランスフェラーゼ) (基準範囲: 7-73): 264 UI/L 及び CRP (C 反応性蛋白) (基準範囲: 0-1): 36. 7 mg/dL, 全血球計算には以下を含む：リンパ球 (基準範囲: 1200- 3500): 700, 好中球 (基準範囲: 1200-3500): 15000 及び白血球 (基準範囲: 4000-11000): 17490；腹部超音波検査では脂肪肝を認めるも他に異常なし；血液培養検査陰性．

胸部 X 線では，骨格構造に異常なく，縦隔の拡大なし．肺実質に浸潤や硬化病変なし．前回検査以降変化なし．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査を実施し (呼吸器ウイルス検査を含む)，結果は以下のとおり：インフルエンザウイルス陰性，RSV ウイルス陰性，SARS- COV-2 ウイルス陰性；尿検査及び培養検査異常なし．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，原因不明の発熱に対する治療として，メタミゾール用量 1 g を必要に応じて (PRN) 静脈投与した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，入院中の深部静脈血栓症の予防を目的として，エノキサパリン用量 40 mg を毎日静脈投与することとした．エノキサパリンは現在も継続中である．

被験者は入院を継続し，毎日発熱を認めるもバイタルサインは常時安定していた．ウイルス PCR 検査，尿沈渣検査 (細菌 117 個/μL, 赤血球 0.9 個/μL, 白血球 35.6 個/μL, 酵母菌陰性, 硝子円柱陰性 0 個/μL) 及び血液培養検査の結果は陰性であった．そのため，胸腹部 CT を行ったが，前回の PET-CT 結果から変化はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した体幹部 CT では，細気管支炎のサインのほか，脂肪及び腎周囲筋膜に非特異的な変性が明瞭に認められた．病変が安定していることが，原疾患(IGg4) との関連で前回の評価時に記されている (20[redacted] 年[redacted] 月実施の PET-CT 検査：大動脈血管壁には軽度の FDG 集積があり，既知の血管壁肥厚が持続)．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，原因不明の発熱に対して，デクスケトプロフェン用量 25 mg を 1 日 4 回経口投与した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，臨床検査を実施し (生化学的検査を含む)，結果は以下のとおり：ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) (基準範囲: 10-49): 155 UI/L, AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) (基準範囲: 8-34): 117 UI/L, ALP (アルカリホスファターゼ) (基準範囲: 46-

116): 416 UI/L, GGT (γ－グルタミルトランスフェラーゼ) (基準範囲: 7-73): 294 UI/L and CRP (C 反応性蛋白) (基準範囲: 0-1): 29. 3 mg/dL, 全血球計算には以下を含む： リンパ球 (基準範囲: 1200-3500): 900, 好中球 (基準範囲: 1200- 3500): 15900 及び白血球 (基準範囲: 4000-11000): 19180 及び血小板 (基準範囲: 140000-400000): 5500000, ウイルス血清検査には以下を含む: HIV (ヒト免疫不全ウイルス): 陰性, EBV (エプスタイン・バーウイルス) IgM: 陰性, EBV IgG: 陽性, CMV (サイトメガロウイルス) IgG: 陽性, CMV IgM: 陰性, HBV (B 型肝炎ウイルス): 陰性, HCV (C 型肝炎ウイルス): 陰性.

炎症パラメータ値の上昇及び肝機能検査値の変化により明確な治療対象のエビデンスが得られたことから，アモキシシリン・クラブラン酸 2 g/8 h 投与を開始した．しかし，臨床的な改善がなかったことから，4 日後に中止した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日までの 4 日間，いったん中止していた広域抗菌剤による経験的治療を実施した．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，原因不明の発熱の治療として，アモキシシリン・クラブラン酸 2 g を静注により 8 時間ごとに投与した．本治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に中止した.

現在まで (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日), 被験者は入院中であり，毎日発熱を認めるも軽快に向かっていると思われる．バイタルサインは常時安定していた．非特定微生物を対象とした血清学的検査及びウイルス感染による単核症候群の検査を含む追加試験を実施したが, 急性感染症の原因は認められなかった．自己免疫検査を実施したが，結果は陰性であった (RF: 7.9 IU/mL, ANA: 陰性, ENA: 陰性, C3: 194 mg/dL, C4: 45 mg/dL, 血清抗肝腎ミクロソーム (LKM) 抗体: 陰性, AMA: 陰性, 血清抗胃壁細胞抗体: 陰性, 抗平滑筋抗体: 陰性, CH50: >99.38 U/mL)．血清 IgG4 濃度は正常範囲内であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，経胸壁心エコー検査を行ったが，後方にわずかな心嚢液貯留を認めたのみであった．LV(左室) 機能は保持．弁膜症なく，心内膜炎を示唆するサインもなし．尿沈渣検査の結果は以下のとおり：細菌 356 個/μL, 赤血球 3.5 個/μL, 白血球 26 個/μL, 酵母菌陰性, 硝子円柱陰性 0 個/μL.

以上の結果及び原因不明の発熱に鑑みて，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，筋電図検査 (EMG) を実施したが，結果は正常であった．脱神経を伴う神経根障害，ミオパチーや原因となるニューロパチーの所見は見られなかった.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，PET-CT スキャンを実施した結果，背景症状である慢性の炎症性反応に関し，活動性を示唆する形態所見や代謝所見は認めなかった．発熱症候群に関し，形態学的・代謝学的に意義のある病巣は見られなかった. 信号強度が中等度の骨髄取込みパターンが認められ，特性は非特異的であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，メタミゾール及びデクスケトプロフェンの治療を中止した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，原因不明の発熱のため，メタミゾール用量 575 mg の 8 時間ごとの経口投与及びイブプロフェン用量 400 mg の 1 日 3 回経口投与が行われた．メタミゾール投与は，今なお継続中である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，イブプロフェン投与を中止した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血液検査結果は，ヘモグロビン 12.7 g/dL，ヘマトクリット 38.3%，

MCV (平均赤血球容積) 93.0 fL，白血球 11,760 [ANC (絶対好中球数) 8900，ALC (絶対リンパ球数) 1206, AMC (絶対単球数) 1400], 血小板 582,000, クレアチニン 0.78mg/dL, 尿素 46.0 mg/dL, ナトリウム 134.0 mmol/L，カリウム 5.27 mmol/L，ALT (アラニントランスアミナーゼ) /AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 146/60 IU/L，ALP (アルカリホスファターゼ) /GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) 202/273 IU/L，総ビリルビン 0.51 mg/dL，抱合ビリルビン 0.26 mg/dl，蛋白質 6.1 g/dL，アルブミン 3.6 g/dL，CRP (C 反応性蛋白質) 15.20 mg/dL であった.

前回の PET-CT スキャンと比較して，今回変化は認められず，原因となる疾患の活動性を示す所見や活動性の感染症プロセスを示す所見はなく, 骨髄のレベルで信号強度の上昇が認められたのみであったことから，臨床症状に鑑みて，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に骨髄穿刺及び骨髄生検を合併症なく実施した.

被験者の臨床状態が安定していることから, 骨髄穿刺及び骨髄生検の結果が出るまで一旦帰宅させることとした. その際に，診察のために来院が必要となる症状やその理由について説明した. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は退院し，感染性発熱症候群 (熱性感染症) の事象は回復とみなされた.

骨髄生検の結果では，反応性の特徴を典型的に示す骨髄像は認められなかった.

感染性発熱症候群 (熱性感染症) の事象により治験薬投与に変更はなかった.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない. 熱性感染症の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アトルバスタチン，エナラプリル，オメプラゾール及びパラセタモールがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた : (Period 1) リンパ球/白血球比低値 (%) [12 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [19 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)] 及びグルコース高値 (mmol/l) [6.9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] (Period 2) アルブミン高値 (g/l) [50 g/L, 範囲 = (33 - 49)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [53 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [8.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘモグロビン高値 (g/l) [172 g/L, 範囲 = (125 - 170)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.95 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 好中球/白血球比高値 (%) [75.2 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [307.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日, Day 658, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルブミン正常値 (g/l) [46 g/L, 範囲 = (33 - 49), BL =高], γグルタミルトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [39 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =高], ヘモグロビン正常値 (g/l) [170 g/L, 範囲 = (125 - 170), BL =高], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.26 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 及びリンパ球/白血球比低値 (%) [13.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常]. 当該事象の開始後の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない.

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった. 治験担当医師は，当該 AE について IP との関連ありと判断した. 当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 717) に終了し，転帰

は回復であった.

（10）被験者[redacted]（鼻出血）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 5[redacted]歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

口腔灼熱感症候群	20[redacted]	IgG4-RD: 鼻腔	uncoded,20[redacted]
COVID-19	20[redacted]	IgG4-RD: 眼窩 (涙腺を含まない)	uncoded,20[redacted]
鼻茸	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
高脂血症	20[redacted]	喘息	20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	―	―

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 172) に鼻出血 (Grade 3) が発生し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

治験薬の最終投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった．被験者の鼻ポリープが悪化したことによる．副腎皮質ステロイドが 2 週間以上投与されていた．実施計画書に従って治療を中止し，臨床状態の追跡のみとした．被験者は治験薬や試験手順とは関連性のない入院 (重症度は中等度) を要したことから，この鼻出血のエピソードは，SAE とみなされた.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に鼻ポリープの増悪のため外科手術が行われた．被験者に鼻腔内パッキングが行われている (日時不明).

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．鼻出血発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，炭酸カルシウム，コレカルシフェロール，エバスチン，フロ酸フルチカゾン，プロピオン酸フルチカゾン，ナイスタチン，オメプラゾール，リセドロン酸，ロスバスタチン，サルブタモール及びビランテロールがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 尿素窒素高値 (mmol/l) [10.3 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)]．当該事象の開始時点 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 29, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース高値 (mmol/l) [5.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], リンパ球/白血球比低値 (%) [15.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 単球/白血球比低値 (%) [2.3 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =正常], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.39 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常], 好中球/白血球比高値 (%) [80.7 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常], 総ビリルビン正常値 (umol/l) [3 umol/L, 範囲 = (3 - 21), BL =欠測] 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [8 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =高]．当該事象の開始後の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない.

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE に

ついて IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 174) に終了し，転帰は回復であった．

（11）被験者[redacted]（肝機能異常）

被験者[redacted] は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 4[redacted] 歳アジア人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

胆管造影	20[redacted]	IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]
慢性胆嚢炎	20[redacted]	IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]
肝嚢胞	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
脂肪肝	20[redacted]	IgG4-RD: 副鼻腔	uncoded,20[redacted]
高血糖	20[redacted]	帝王切開	20[redacted]
高血圧	20[redacted]	女性不妊手術	20[redacted]
腎嚢胞	20[redacted]	アレルギー性鼻炎	20[redacted]
IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 199) に肝機能異常 [報告用語：肝機能障害] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降，心窩部不快感の明確な原因はないものの，食欲不振のほか食後には心窩部痛によるピリピリ感があり，心窩部不快感が次第に悪化したことが報告されている．状態は発症時と同じであり，体重減少に加えて尿色調が濃く，強膜黄染を伴うが，皮膚や粘膜の明瞭な黄染はなく，粘土色便や悪心，嘔吐，下痢，黒色便はなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Grade 1 の上気道感染 (UTI) が生じ，Lianhua Qingwen カプセル (中医学) 及びアモキシシリンを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで服用した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に臨床検査及び腹部超音波検査を実施した．ALT，AST，ALP 及び GGT は，CTCAE 分類の Grade 3 又は Grade 4 に相当したが，治験担当医師は，これらの AE は生命を脅かすものではなく抗生剤の使用に関連するものであると考え，被験者に対して肝保護薬 (ポリエンホスファチジルコリンカプセルを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から処方) を服用するよう指示すると共に，臨床検査の再検査を指示した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，強膜黄疸は消失し，腹痛は以前よりも改善し，食欲は若干向上した．ポリエンホスファチジルコリンカプセルの服用により，いくつかの検査結果は改善したことから，被験者に対して当該薬剤の服用を継続すると共に，臨床検査によるモニタリングを続けることとした．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験担当医師が被験者と連絡を取り，強膜黄疸は解消し，腹痛は更に改善し，食欲も若干亢進したことを確認した．しかし，検査の中には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日よりも

悪化したものもあり，治験担当医師は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者の入院が必要と考えるようになった．しかし，COVID の影響があり，被験者は近院に入院できなかった．治験実施医療機関では，SAE の報告を行っており，情報に変更があれば改訂することとしている．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に治験担当医師は，被験者が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午後に近院に入院したことを知った．そして，その病院では患者が退院した後に前の病院の退院報告書を入手する必要があった．

被験者のウイルス性肝炎については，該当する検査を実施していないことから，評価不能である．また，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に発現した Grade 1 の上気道感染は治験薬との関連性があることを確認した。このことは試験手順とは関係がなく，治験薬を中止する必要を認めなかった．また，上気道感染のため入院する必要はなく，SAE や AESI とは判定されなかった．

治験担当医師は，肝障害の悪化は治験薬によるものではないことを確認した．IgG4-RD フレアが主要原因であり，抗生剤が副次的原因であった．IgG4-RD フレアは，肝酵素値上昇の主要原因であったが，実施計画書の規定によれば，IgG4-RD 疾患活性やフレアは，SAE の基準に合致していた場合であっても SAE には分類しないとされている．肝障害の悪化は IgG4-RD フレアの症状であり，実施計画書には IgG4-RD フレアは SAE として報告しないことが規定されている．しかし，他の薬剤が肝酵素値の上昇に影響を及ぼしている可能性を除外できない (主に検討しているのはアモキシシリンカプセル及び Lianhua Qingwen カプセル)．それゆえ，肝酵素値上昇は SAE に該当するとみなされた．有害事象の用語としては，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアルカリホスファターゼ増加 となる．被験者は，アモキシシリンカプセル及び Lianhua Qingwen カプセル (中国伝統医学で一般的に使用) を服用している．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，自他覚症状，検査結果及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日以降の治療応答性を踏まえて，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，グルタミルトランスフェラーゼ増加，アルカリホスファターゼ増加 及びビリルビン増加の有害事象について，以下のように訂正した：

AE-1 肝機能障害及び AE-2 IgG4-RD フレア．

AE-1 の肝機能障害の開始時点は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日で，AE-1 肝機能障害の最高 Grade は Grade 3 で，IP 投与や試験手順とは無関係であり，治験薬は継続投与可であり，肝機能障害により入院が必要であり，SAE に該当し，肝保護薬 (ポリエンホスファチジルコリンカプセル) による治療を行った．

AE-2 lgG4-RD フレアの開始時点は 20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日であり，最高 Grade は Grade 3 で，IP 投与や試験手順とは無関係であり，治験薬の継続は可能であった．被験者は入院したものの，実施計画書の規定により SAE/AESI とは報告せず．lgG4-RD 再燃に対して経口酢酸プレドニゾン錠により治療を行った．

被験者の自他覚症状及び検査結果に基づいて，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に AE-1 肝機能障害及び AE-2 lgG4-RD フレアについて評価を行い，重症度は Grade 1 で，IP 投与や試験手順とは無関係であり，治験薬の継続は可能と判断された．肝機能障害及び IgG4-RD フレアは，入院を要

せず，AE-1 肝機能障害及び AE-2 lgG4-RD フレアは SAE/AESI に分類されなかった.

治験担当医師は, ブドウ糖増加は被験者の既往歴の血中グルコース増加によるものと報告している．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降，被験者は，肝機能障害の治療としてポリエンホスファチジルコリンを服用している．被験者の肝機能障害は，軽快しているが回復には至っていない.

治験担当医師は，ALT，AST，GGT 及び ALP の各項目が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に異常値を示したことを報告している．肝保護薬の開始から 1 週間後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，これらの数値は一旦低下した．肝保護薬を更に継続したところ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にこれらの項目は再度上昇し，症状も残存した．そのため，入院が必要となったことから，20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に SAE と判断された.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として, 上気道感染 (Grade 2) があった．肝機能異常発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アモキシシリン，炭酸カルシウム・コンドロイチン硫酸・塩酸グルコサミン配合剤，塩酸メトホルミン及び特定できない生薬や伝統薬があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 平均赤血球容積高値 (fl) [99 fL, 範囲 = (79 - 98)], 白血球高値 (10^9/l) [13.3 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [10.43 10^9/L, 範囲 = (1.96 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [78.5 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及びグルコース高値 (mmol/l) [8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] (Period 2) アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [78 U/L, 範囲 = (4 - 43)], アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [199 U/L, 範囲 = (35 - 104)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [256 U/L, 範囲 = (4 - 49)], グルコース高値 (mmol/l) [6.5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [3.16 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 141, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アミラーゼ低値 (u/l) [27 U/L, 範囲 = (28 - 120), BL =正常], 平均赤血球容積正常値 (fl) [96 fL, 範囲 = (79 - 98), BL =高], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [70 U/L, 範囲 = (4 - 49), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.4 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =正常], 白血球正常値 (10^9/l) [6.66 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =高], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [4.16 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [62.4 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 328, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた : 平均赤血球容積正常値 (fl) [94 fL, 範囲 = (79 98), BL =高], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [75 U/L, 範囲 = (4 - 49), BL =正常], グルコース正常値 (mmol/l) [4.9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.06 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =正常], 白血球正常値 (10^9/l) [9.28 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =高], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6.5 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [70 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高] 及び扁平上皮細胞高値 (/hpf) [24 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =欠測].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE に

ついて IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 580) に終了し，転帰は回復であった．

（12）被験者[redacted]（副鼻腔障害）

被験者[redacted] は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 4[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

アレルギー性鼻炎	20[redacted]	IgG4-RD: 鼻腔	uncoded,20[redacted]
慢性胃炎	20[redacted]	IgG4-RD: 副鼻腔	uncoded,20[redacted]
大腸腺腫	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	喘息	20[redacted]

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 48) に副鼻腔障害 [報告用語：前頭洞入口部狭窄] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年に被験者は副鼻腔炎と診断されたが，特別な診断検査や治療は行われなかった．20[redacted] 年以降，被験者は喘息症状改善のため，サイビコール又はセレチド吸入剤を 12 時間ごとに 1～2 回，モンテルカストナトリウム 10 mg を 1 日 1 回 (20[redacted]年[redacted] 月以降中止) 使用していたが，そのほかには特別な薬剤の使用はなかった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，右眼窩腫脹及び痛みを伴う眼瞼腫脹が見られた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に ENT 前に MP 16 mg を 2 日 (術前投薬), クラリスロマイシンを 2 日 (術前投薬) 投与した (IgG4-RD との関連性を考慮した).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，鼻ポリープ切除による副鼻腔炎手術．術後にホルモン投与なし．IgG4 4216.8 mg/L, IgG4 17.64 g/L, IgE 108 KU/L, 抗核抗体 N 型 1:160, S 型 陽性，残存抗核抗体スペクトル (陰性)．超音波検査により，両側涙腺実質のびまん性病変 (涙腺の萎縮を伴う)及び両側顎下腺のびまん性病変を認めた．また，副鼻腔 CT により全ての洞に副鼻腔炎を認めた．内視鏡により右側中鼻道にポリープ様新生物を検出．病理検査結果：左上咽頭嚢胞は，多列線毛上皮によって覆われ (鼻腔，副鼻腔)，リンパ球及び形質細胞による間質浸潤あり．免疫組織化学染色 (個/HPF)：IgG (局所的に弱 ＋10/HPF～50 /HPF)，免疫染色比 IgG4 (局所的に弱 ＋0.41-0.70)．肺 CT (陰性)，腹部強調 CT では異常なし．

補助的検査 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日病院にて実施)：ルーチン血液検査結果：WBC 3.56x10^9/L (スクリーニング日前に実施), HGB 152 G /L, PLT 213x10^9/L, EO 3.4%, EO 0.12x109/L, N# 1.58x10^9/L; 生化学的検査 ＋ 補体検査; CRP 1.18 mh/L, C3 0.97 g/L, C4 0.22 g/L, ALT 17.7 U/L, AST 17.6 U/L, TBIL 13.4 umol/L, DBIL 13.4 umol/L, GGT 15 U/L, ALB 48.1 g/L, BUN 4.9 mmol/L, Cr 79 umol/L, LDH 125 U/L, ALP 70 U/L.

被験者の病歴と合わせて考えると，症状が最初に発現したのは 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日と考えられ，この症状は IgG4-RD に起因すると後になって判定された．副鼻腔炎が確認されており，局所

麻酔下による鼻ポリープ切除は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた．IgG4-RD の新規診断は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に行われ，ACR/EULAR 診断基準に適合し，分類基準に定める除外基準はいずれも該当しなかった．スコアは 38 (血清 IgG4 濃度が基準値の 2～5 倍，6 ポイント；2 つ以上の腺が関与，14 ポイント；組織病理学的検査によりリンパ球の稠密な浸潤侵襲，4 ポイント； IgG4 (陽性細胞>40 個/HPF), IgG4/IgG> 40%, 14 ポイント), 現在の疾病活動度．最高 IgG4 濃度 (2022/8/2) は 4656 mg/L (36-2090 mg/L)で，RI スコアは 8 であった．

罹患臓器：涙腺，鼻腔，副鼻腔，顎下腺，臓器特異的症状；複数の群の臓器に影響あり．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，病院の耳鼻咽喉科を再受診した．前頭洞の開口部は以前よりも狭くなっていた．他院の医師は，手術のため入院を提案した．被験者は他院に入院して，鼻腔ステント留置を行い，セフロキシム，チェノール及びナゾネックスによる治療が行われていたことが知らされた．被験者は，経口酢酸プレドニゾン 5 mg 1 日 1 回及びカルシトリオール 0.2 ug 1 日 1 回の服用を継続した．

被験者からは SAE 時の治療及び投薬記録を入手できなかったため，被験者が要約報告書を入手後に送付することとなった．

被験者の入院後に撮影した副鼻腔の CT 画像に異常は見られなかった．睡眠ポリグラフ検査を実施した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に局所麻酔により内視鏡下副鼻腔ステント留置 (両側)及び内視鏡下副鼻腔手術を施行し，これらは速やかに進行した．術後にセフロキシムナトリウム，Eucalyptus twist pinic，経口ナゾネックス及び点鼻スプレーの治療を行った．状態は安定しており，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院し，SAE を終了とした．

治験担当医師は，被験者には以下の有害事象が発現して入院となったことを報告した．前頭洞入口部狭窄，慢性副鼻腔炎，咽頭嚢腫，閉塞性睡眠時無呼吸症候群のほか，術後の副鼻腔内視鏡検査．治験担当医師の判断では，以上は全て試験手順とは無関係であり，原疾患との関連性が考えられたことから，治験薬の使用については変更がなかった．治験担当医師は，副鼻腔手術を実施したのは前頭洞の開口部が以前よりも狭隘になっていたためであったことを報告している．治験担当医師は，被験者に対するスクリーニングを 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に実施したが，WBC の結果 (3.56 x 10^9/L, 正常) はスクリーニング日以前のものであることを報告している．被験者のリンパ球減少症の開始日は，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日であった．副鼻腔手術後の退院日は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．血球減少症の事象の終了日は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Grade 1) 及び咽頭嚢腫 (Grade 1) があった．副鼻腔障害の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，ブデソニド，カルシトリオール，炭酸カルシウム，プロピオン酸フルチカゾン・サルメテロールキシナホ酸塩配合剤及びプレドニゾンがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間低値 (s) [21.5 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], 重炭酸塩高値 (mmol/l) [29.8 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)], 補体 C3 低値 (g/l) [0.896 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8)] 及び平均赤血球容積高値 (fl) [100 fL, 範囲 = (79 - 96)] (Period 2) 平均赤血球容積高値 (fl) [98 fL, 範囲 = (79 - 96)], γグルタミルトランスフェラーゼ低値 (u/l) [9 U/L, 範囲 = (10 - 61)] 及び免疫グロブリ

ン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.18 g/L, 範囲 =(0.03 - 2.01)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 29, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : 活性化部分トロンボプラスチン時間正常値 (s) [25.5 s, 範囲 =(21.9 - 29.4), BL =低], 重炭酸塩正常値 (mmol/l) [24.1 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =高], 補体 C3 正常値 (g/l) [1.03 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =低], グルコース高値 (mmol/l) [6.2 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.09 g/L, 範囲 =(0.03 - 2.01), BL =欠測], リンパ球低値 (10^9/l) [0.75 10^9/L, 範囲 =(0.91 - 4.28), BL =正常], リンパ球/白血球比低値 (%) [9.9 %, 範囲 =(15.4 - 48.5), BL =正常], 単球/白血球比低値 (%) [1.7 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =正常] 及び好中球/白血球比高値 (%) [87.6 %, 範囲 =(40.5 - 75), BL =正常]. 当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日, Day 55, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : 活性化部分トロンボプラスチン時間正常値 (s) [27.7 s, 範囲 = (21.9 - 29.4), BL =低], アルブミン高値 (g/l) [50 g/L, 範囲 = (33 - 49), BL =正常], 重炭酸塩正常値 (mmol/l) [24 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =高], 平均赤血球容積正常値 (fl) [92 fL, 範囲 = (79 - 96), BL =高], グルコース高値 (mmol/l) [5.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.39 g/L, 範囲 =(0.03 - 2.01), BL =欠測] 及びプロトロンビン時間低値 (s) [9.5 s, 範囲 =(9.7 - 12.3), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 51) に終了し，転帰は回復であった.

（13）被験者[redacted]（肺炎）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 胆管	uncoded,20[redacted]	糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	心嚢液貯留	20[redacted]
IgG4-RD: 肝臓	uncoded,20[redacted]	胸水	20[redacted]
IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]	紫斑	20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	脳梗塞	20[redacted]
サイトメガロウイルス血症	20[redacted]	急性肝炎	20[redacted]

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 445) に肺炎 (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

被験者には，本事象発現前の直近 (OLP 中) 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，治験薬 Inebilizumab を用量 300 mg で静脈内投与した (投与頻度不明).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者の好中球数は 9.01 GI/L (基準範囲 1.96-7.23) 及び 84.4%であった (基準範囲 40.5-75.05).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者には上気道感染が持続し，間欠熱を繰り返していたため，肺炎の診断により入院して，検査治療を行うこととなった．被験者の症状は継続していたが，検査及び治療の詳細は不明である．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に臨床検査が行われ，結果は以下のとおり：C-反応性蛋白：57.43 mg/l (基準範囲- NA), 血清アミロイド：153.02 mg/l (基準範囲- NA), 胸部単純 CT：両肺下葉に感染性病変が認められたが，その内の一部は慢性的な変性であった．両肺下葉の気管支拡張の可能性は除外されなかった．両肺に肺気腫の局在．限局性の胸膜肥厚が両側に認められ，左側には胸膜の癒着あり．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで蘇黄止咳膠嚢 (コード化不可) 用量 0.9 g を 1 日 3 回服用した．肺炎の事象に対して，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日まで，ブロムヘキシン塩酸塩注射液 4 mg を 1 日 2 回点滴静注，イプラトロピウム臭化物吸入液 2 ml を 1 日 2 回噴霧吸入，プロピオン酸フルチカゾンネブライザー懸濁液 0.5 mg を 1 日 2 回噴霧吸入，アミノフィリン注射液 0.25 g を 1 日 1 回点滴静注，ピペラシリンナトリウム注射液 4 g を 12 時間ごとに点滴静注を実施した．また，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日には，アレルギー予防試験としてピペラシリンナトリウム注射液 2 g を速やかに (stat) 皮下投与した．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，イプラトロピウム臭化物及びプロピオン酸フルカゾンによる治療を中止した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，胸部単純 CT 検査を行った結果，両肺下葉に気管支拡張症を伴う慢性感染性病変に有意な変化は認められなかった. いずれの肺の限局性肺気腫にも有意な変化は見られなかった. 両側の胸膜には局在性の肥厚があり, 左胸膜癒着に大きな変化は見られなかった. 同日，塩酸ブロムヘキシン，アミノフィリン及びピペラシリンナトリウムによる治療を中止した．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，蘇黄止咳膠嚢による治療を中止した．

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関に来訪し，症状が改善したため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院したこと，肺炎に関連する症状は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に完全に回復したことを治験担当医師に伝えた．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで被験者は適切な対症療法により回復した．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．肺炎発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，炭酸カルシウム・コレカルシフェロール配合剤及び特定できない生薬や伝統薬があった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間低値 (s) [21.6 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], アルブミン/総蛋白比低値 (%) [56.9 %, 範囲 = (59.8 - 72.4)], α-2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.1 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], 補体 C3 低値 (g/l) [0.726 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8)], 平均赤血球容積高値 (fl) [102 fL, 範囲 = (80 - 100)], γグロブリン/総蛋白比高値 (%) [18.4 %, 範囲 = (8 - 15.8)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [81 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [12.1 mmol/L, 範囲 = (3.9

- 5.6)], リンパ球/白血球比低値 (%) [11.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [2.2 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [8.96 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [85.3 %, 範囲 = (40.5 - 75)], 比重高値 [1.032 , 範囲 = (1.006 - 1.03)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [11.8 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)] (Period 2) 平均赤血球容積高値 (fl) [104 fL, 範囲 = (80 - 100)], グルコース高値 (mmol/l) [6.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 血小板低値 (10^9/l) [96 10^9/L, 範囲 = (130 - 394)] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [14 /HPF, 範囲 = (0 - 3)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日, Day 387, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：尿中赤血球正常値 (/hpf) [2 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 455, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：リンパ球/白血球比低値 (%) [7.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [9.01 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常], , 好中球/白血球比高値 (%) [84.4 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常], 血小板正常値 (10^9/l) [217 10^9/L, 範囲 = (130 - 394), BL =低], 比重高値 [1.038 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =正常], 及び尿中赤血球正常値 (/hpf) [0 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 476) に終了し，転帰は回復であった．

（14）被験者[redacted]（脊椎滑液嚢腫）

被験者[redacted] は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	白内障	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	前立腺癌	20[redacted]
IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]	糖尿病	20[redacted]
甲状腺機能低下症	20[redacted]	脂質異常症	20[redacted]

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 21) に脊椎滑液嚢腫 [報告用語：腰椎椎間関節嚢腫] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者に腰椎椎間関節嚢腫の事象が発現した (脊椎滑液嚢腫) (入院).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日被験者は背部痛を覚えて，整形外科を受診した．同日 X 線検査を実施し，椎体周囲に骨棘が発見された. 積極的経過観察 (watch-and-wait) により対処することとされた.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日まで，被験者に AESI として水痘帯状疱疹が発現した ([redacted]-[redacted]-[redacted]).

20[redacted] 年[redacted]月 (日付不明)，被験者の背部痛が悪化し，左下肢痛が始まった.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，RCP(無作為化比較期間) Day365 が終了し，水痘帯状疱疹により OLP(非盲検期) に移行できなかったため，安全性フォローアップを開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，再度整形外科を受診した．CT 及び MRI 検査を実施した．その結果，L5/S の腰椎椎間関節嚢腫と診断された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に神経ブロック注射を左 L5/S (キシロカイン 1% 3.5 mL＋吉草酸ベタメタゾン 1 mg)及び左 S1 (キシロカイン 1% 2.5 mL＋吉草酸ベタメタゾン 1 mg)に行ったが，症状の改善は見られなかった．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，被験者は手術のために入院した．腰椎椎間関節嚢腫 (脊椎滑液嚢腫) の事象は重篤とみなされた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，内視鏡下椎体形成術が行われた．術部感染防止のため，セファゾリン注射が行われた．鎮痛剤として，アセトアミノフェン及びアセトアミノフェン/トラマドール (パラセタモール/トラマドール)が処方された．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は術後合併症なく退院した．同日，腰椎椎間関節嚢腫 (脊椎滑液嚢腫) の事象は回復と判断された．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．脊椎滑液嚢腫発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アレンドロン酸ナトリウム，アルファカルシドール，エンパグリフロジン，ラフチジン，レボチロキシンナトリウム，ロキソプロフェンナトリウム二水和物，塩酸メトホルミン，ピタバスタチンカルシウム，プレドニゾロン，レバミピド及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤があった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間低値 (s) [21.2 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [386.83 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [11.4 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及びリンパ球高値 (10^9/l) [4.97 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 15, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：活性化部分トロンボプラスチン時間正常値 (s) [22.3 s, 範囲 = (21.9 - 29.4), BL =低], グルコース高値 (mmol/l) [12.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常] 及び比重高値 [1.038 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =正常]．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 29, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース高値 (mmol/l) [11.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 白血球高値 (10^9/l) [10.85 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常], リンパ球正常値 (10^9/l) [1.5 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =高], リンパ球/白血球比低値 (%) [13.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [8.86 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常] 及び好中球/白血球比高値 (%) [81.7 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日 (Day 428) に終了し，転帰は回復であった．

（15）被験者[redacted]（ 1）COVID-19 肺炎，2）COVID-19 肺炎）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した6[redacted]歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

ぶどう膜炎	20[redacted]	IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]
良性前立腺肥大症	20[redacted]	IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]
骨減少症	20[redacted]	IgG4-RD: 皮膚	uncoded,20[redacted]
紫斑	20[redacted]	皮膚血管炎	20[redacted]
大動脈弁狭窄	20[redacted]	Ｃ型肝炎	20[redacted]
高脂血症	20[redacted]	リンパ節症	20[redacted]
低アルブミン血症	20[redacted]	小球性貧血	20[redacted]
肺障害	20[redacted]	肺炎	20[redacted]
高血圧	20[redacted]	血小板減少症	20[redacted]
免疫グロブリンG4関連疾患	20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	－	－

1）COVID-19 肺炎

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 20) に COVID-19 肺炎 [報告用語:COVID 肺炎] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

救急治療室 (ER) に入院する 2 日前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, 被験者は疲労と食欲減退を伴う不調を感じた.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は全身倦怠及び筋肉痛を訴えて ER に来院した．入院時，最高体温 (Tmax) は 38.1 (単位及び基準値の報告なし) であり，胸部 X 線像では左下肺野に浸潤影を認めるも，異常な線状・索状影なし．肺下野に斑状影あるも胸水や気胸を認めなかった．心臓及び縦隔は安定で，胸郭に特記所見はなかった．鼻咽頭ぬぐい液による PCR COVID 検査は陽性であり，室内気 (RA) 酸素飽和度は，安静時 90%超であり，労作時には 87%に低下したものの，直ちに回復した (RA 下の基準値>92%)．同日，被験者の歩行後酸素飽和度が 89%に低下したことから，咳嗽を伴わない Grade 3 の COVID 肺炎及び低頻度の低酸素症と診断され，入院となった．室内気呼吸で被験者に問題はなかったと報告されている．入院までに，レムデジビル治療の適応とはされなかった (根拠となる症状なし)．しかし，COVID 肺炎の治療として，デカドロン (デキサメタゾン) 6 mg 錠を経口で毎日 1 回数日，アセトアミノフェン 650 mg 経口, デキストロース 0-25g を静注により必要時投与 (PRN) のほかヘパリン 5000 単位を投与した．加えて，皮下インスリン製剤リスプロを，0-6 単位を 2 型糖尿病治療として投与したほか，COVID 肺炎による睡眠困難のため経口メラトニン 5 mg を開始した．プレドニゾンの投与は差し控えた.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，2 型糖尿病のため，皮下ランタス (インスリングラルギン) 5 単位を投与した (継続中).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，デカドロンを中止した．同日，IgG4 疾患治療のためプレドニゾン 5 mg/日が処方され退院となった. 退院時のバイタル及び血液検査はおおむね基準値の範囲内にあったが，グルコース値 229 mg/dL (70-110) 及び血中尿素窒素 (BUN) 値 27 mg/dL (8-25)が基準範囲を超えていた．検査後，酸素補充は不要と考えられた．入院期間中，レムデジビルは投与されていないことを確認した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院後の検査が行われ，安定・変化なしと報告されている.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者の隔離期間が終了した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，COVID 肺炎の事象から回復した.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．COVID-19 肺炎の発現時及び発現前 3 日以内に使用していた薬剤には，ブリモニジン酒石酸塩，塩化カルシウム二水和物・塩化カリウム・塩化ナトリウム・乳酸ナトリウム配合剤 ，塩酸シクロペントラート，デキサメタゾン，グルコース，ヘパリン，インスリンリスプロ，パラセタモール，酢酸プレドニゾロン，プレドニン及び塩化ナトリウムがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルブミン/総蛋白比低値 (%) [54.5 %, 範囲 = (59.8 - 72.4)], α-2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [14 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], アミラーゼ高値 (u/l) [157 U/L, 範囲 = (28 - 150)], 補体 C3 低値 (g/l) [0.518 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8)], 補体 C4 低値 (g/l) [0.076 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4)], 平均赤血球容積低値 (fl) [78 fL, 範囲 = (80 - 100)], γ グロブリン/総蛋白比高値 (%) [19.8 %, 範囲 = (8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [25 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [292.28 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [3.44 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 白血球高値 (10^9/l) [16.06 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7)], リンパ球/白血球比低値 (%) [5.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [2.5 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [14.43 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [89.9 %, 範囲 = (40.5 - 75)], ナトリウム低値 (mmol/l) [133 mmol/L, 範囲 = (135 - 145)], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [254.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [9.6 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)] (Period 2) 平均赤血球容積低値 (fl) [78 fL, 範囲 = (80 - 100)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.7 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.72 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [75.6%, 範囲 = (40.5 - 75)], γ グルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [60 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [8.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [274.56 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [364.5 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]. 当該事象の開始時点又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない．当該事象開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日, Day 54, Period 1)後に実施した直近の臨床検査日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [49 U/L, 範囲 = (5 - 48), BL =正常], 補体 C3 正常値 (g/l) [0.988 g/L, 範

囲 = (0.9 - 1.8), BL =低], 補体 C4 正常値 (g/l) [0.234 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4), BL =低], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [100 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.24 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 単球高値 (10^9/l) [1.52 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92), BL =正常], 単球/白血球比正常値 (%) [7 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低], 好中球桿状核球高値 (10^9/l) [0.65 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.27), BL =欠測], 好中球桿状核球/白血球比正常値 (%) [3 %, 範囲 = (0 - 3), BL =欠測], ナトリウム正常値 (mmol/l) [143 mmol/L, 範囲 = (135 - 145), BL =低] 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [1 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 33) に終了し，転帰は回復であった．

2）COVID-19 肺炎

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 44) に COVID-19 肺炎 (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は，書類の記載を目的としてかかりつけの医院に行ったが，医院にいたときに息切れ (SOB) のほか, 労作時低酸素症が認められ, 酸素飽和度は80%であった．被験者の話しでは，歩くと軽いめまいがすること，おおむね健康であるものの労作時に SOB があること，バスルームや台所の方に数歩歩くだけで息が切れること，白っぽい痰をわずかに含む湿性咳嗽があることのほか，COVID 感染症の後，筋肉痛があり疲労感を感じているが，改善しているとのことであった．胸痛，動悸，悪心，嘔吐，下痢，腹痛はなく，便通や排尿に変化がないこと，また，排尿困難，局部的な脱力，感覚の変化，下肢浮腫，下腿痛，発熱，悪寒, 転倒, 意識消失 (LOC) その他の愁訴はなかった． バイタルサインは，血圧 (BP) 140/90, 脈拍 86，体温 98.3 °F (36.8 °C)，呼吸数 17，SpO2 98%であった．

被験者には，頻呼吸，呼吸困難の増悪，労作時の室内気下酸素飽和度が 80%であり，低酸素症の増悪が認められたことから，救急医療 (ED) に搬送された．ED では，被験者の血圧は 153/102，脈拍 96，呼吸数 25，2L 鼻腔カニューラによる酸素飽和度 97%～98% であったが，会話時には 90%にまで低下した．理学検査により，頻呼吸，頭蓋正常，非外傷性で，眼球強膜黄疸はなく，瞳孔は均等かつ円形で対光反応あり，頚部に頚静脈拡張 (JVD) を認めず，循環器系検査では心拍数正常で規則正しい拍動，心音正常で雑音なしであった．呼吸器系検査では呼吸努力正常，頻呼吸，低音性連続性ラ音が右中葉野，左中葉野，右下葉野及び左下葉野に認め, 断続性ラ音を伴う低音性連続性ラ音を両下肺野に認めるも, 喘鳴やラ音は検出しなかった．腹部検査では膨満を認めず, 腸雑音正常で, 腫瘤や腹部圧痛なく柔らかであった. 意識清明で, 他人，場所及び時間の見当識は保たれていた．強調運動は正常，反射は正常かつ対称性であった．胸部 X 線画像では，心臓のシルエットは正常範囲にあり，中葉及び下葉の両側に斑状の肺胞性陰影 (airspace disease) を認め，肺炎の可能性が高い．両肺に若干の滲出が考えられた．

造影剤を用いた CT 血管造影法 (CTA) を行い，区域枝レベルまで肺塞栓症の可能性は除外された (呼吸性アーチファクトにより亜区域肺動脈の評価は不十分)．下葉を中心として細気管支周辺に肺胞性浸潤影が広範に認められ，COVID 肺炎と合致していた．また，若干の左側胸水に伴う浸潤影及び両肺尖部瘢痕像が観察された．縦隔リンパ節の腫大，心嚢液貯留や腋窩リンパ節症は認めなかった．腹部に異常なし．胸椎には複数レベルで変性が認められた．

胸部 X 線及び CT 画像により，両側に多巣性浸潤影を認め，ウイルス性又は細菌性の感染症が示唆された．明らかな感染症原因は認められなかった．細菌性肺炎のエビデンスは見られなかった．抗酸菌 (AFB) や真菌などを原因菌とする非定型感染症が考えられた．ウイルスが原因と考える明白な理由はなかった．同日の 13:07 に，全血球検査により白血球増加症が示された．WBC 14.0 (4.5 - 10.8 x10*3 μl), 平均赤血球容積 (MCV) 79 (80 - 95 fL), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 24.6 (25.4 - 39.0 pg), 赤血球容積分布幅 (RDW) 16.9 (11.5 -14.5 %), リンパ球比率 9.6 % (20.0 - 40.0 %), 好中球絶対値 10.67 (2.00 - 7.00 K/mm3), 単球絶対値 1.32 (0.20 - 1.00 K/mm3), 好塩基球絶対値 0.11 (0.00 - 0.10 K/mm3), 赤血球大小不同症，小赤血球，低色素血が認められた．包括的代謝パネル検査の結果により，グルコース 188 (70 – 100 mg/dL); 静脈血ガス分析により pH は正常，静脈 pO2 43.0 (35.0 - 42.0 mm Hg), 静脈ヘマトクリット 41.0 (42.0 - 52.0 %), 静脈ヘモグロビン 13.5 (14.0 - 18.0 g/dL), 静脈オキシヘモグロビン 76.1 (85.0 - 98.0 %), 静脈酸素飽和度 78.6 (68.0 - 77.0 %), 総静脈 CO2 31.2 (23.0 - 27.0 mmol/L), 静脈塩基過剰 4.9 (-2.0 - 2.0 mmol/L), 静脈 HCO3 29.7 (22.0 - 26.0 mmol/L); D ダイマー値は 2.39 で最近の感染による二次的影響と考えられた (<=0.50 ug/mL), フェリチン 715.0 (30.0 - 400.0 ng/mL), C 反応性蛋白 59.3 (0.0 - 5.0 mg/L), 乳酸脱水素酵素 261 (100 – 225 U/L)．COVID-19 PCR 検査は陰性であり，抗 COVID-19 治療を開始する可能性はあるものの，陰性であったことは，本症状が COVID-19 による二次的な永久的後遺症である可能性を示唆するので，抗 COVID-19 治療を勧めなかった．インフルエンザ PCR 試験は陰性であったほか，尿中レジオネラ抗原検査及び尿中肺炎球菌抗原検査も陰性であった. A 型及び B 型インフルエンザ検査も陰性であった．凝固検査，プロカルシトニン及び尿検査は，基準値の範囲内であった．Grade 3 の COVID-19 肺炎の SAE と診断され，入院が必要とされた (以前の診断名は，肺浸潤，Grade 3 の COVID 合併症及び Grade 3 の他の感染症)．高脂血症の治療として経口アトルバスタチン 20 mg のほか，2 型糖尿病の治療としてグリピジド 5 mg を開始した．同日被験者は，低補体血症と診断された (AE/SAE の基準に合致する別の事象とはみなされない).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，IgG4-RD フレアの可能性が認められたことから経口プレドニゾン 20 mg が投与され，症状は改善した．咳嗽の増悪はなく，被験者は，数週間ほど咳嗽がわずかにあるほか，全体的な疲労感があることを報告した．悪心，嘔吐や消化器症状はなかった．胸膜炎，転倒や失神はなかった．被験者は，息切れの増悪，胸痛，咳嗽，喀痰産生，頭部ふらふら感や浮動性めまいについて否定した．1 L の酸素療法により酸素要求度は改善したが，頻脈は改善していない．被験者は，なお無熱性を維持した． 軽度の白血球増加症が持続するも，改善を認める (WBC 12.8 10*3 μl)．バイタルサインは，血圧 (BP) 136/77，脈拍 82，体温 97.7 °F (36.5 °C)，呼吸数 18，SpO2 92%であった．臨床検査結果は，ヘモグロビン 13.2 g/dL, MCV 79

fL, MCH 24.0 pg, 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 30.6 g/dL (31.0 - 37.0 g/dL), RDW 15.7 %, グルコース 195 mg/dL, カリウム 4.6 mmol/L (3.3 - 4.5), 好中球割合 85% (40-80), リンパ球割合 7.8%, 好酸球割合 0.1% (1.0 - 6.0 %), 好中球絶対値 10.84 K/mm3．免疫グロブリン E (IgE) 上昇 244 (<=100 IU/mL) 及び免疫グロブリン G (IgG)低値 610 (700-1,600 mg/dL) が認められた．同日実施した ECG には，重要な変化は見られなかった．リウマチ専門医は，補体レベル，IgG サブクラス及びフローサイトメトリー検査を勧めた．なお，酸素要求度は改善していた．評価の結果，感染によるプロセスではなく，炎症によるプロセスであると考えられた．リウマチ科との協議により，気管支鏡検査を行う計画とした．その後の検査により，補体 C3 及び C4 は基準値範囲内であることが示された．呼吸器内科の診察では，細菌性肺炎の可能性は低く，酸素状態は改善しているとのことであった．抗生物質を中止した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，気管支肺胞洗浄検査 (BAL) を伴う気管支鏡検査により，右肺の亜区域レベルまで気管支内病変が認められ，右下葉には真珠状の分泌物をまばらに認め，容易に吸引可能であった．BAL 液のグラム染色では，多形核白血球や上皮細胞を認めず，病原体も観察されなかった．BAL 液の COVID 検査は陽性で，COVID 感染が持続していることが確認された．同日，真菌培養及び PJP 検査の結果は陰性であった．その他の BAL 液検査は実施していない．WBC 数は高値で，170 (0-100/mm3) であった．バイタルサインは，BP 130/83，脈拍 67，体温 98 °F (36.7 °C)，呼吸数 20，SpO2 94%であった．肺機能及び胸部検査では，呼吸努力は正常で，両側肺底部の呼吸音は減弱した．呼吸窮迫や喘鳴はなし．両側肺底部にラ音あり．圧痛なし．WBC 13.9 x10*3 μl, ヘモグロビン 12.3 g/dL, ヘマトクリット 40.4 %, MCH 24.4 pg, MCHC 30.4 g/dl, RDW 15.8 %, リンパ球割合 9.9%, 好中球絶対値 10.87 K/mm3, 単球絶対値 1.22 K/mm3, フェリチン 669.0 ng/dL, グルコース 118 mg/dL, BUN 21 mg/dL (6-19) であった．ECG により正常洞調律を認め，正常であった (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施の ECG と比較，結果は示さず).

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，糖尿病を適応としてインスリンリスプロ 2 単位皮下注を開始した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，IgG4-RD を適応として経口プレドニゾン 20 mg を開始した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は退院した．退院時のバイタルサインは，血圧 121/72, 脈拍 69, 呼吸数 16, 体温 97.9 °F (36.6 °C)，SpO2 95%であった．同日，被験者は，低補体血症から回復した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，Week 8 の Visit 5 に来院し，COVID 感染が BAL により確認されたことから，20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日からの入院は COVID 感染症の継続によるものであることが明白に認められた. 血清 IgG4 及び補体濃度 (データ提示なし) は正常値に回復し, IgG4-RD は非活動性であった．同日，COVID 肺炎から完全に回復し，当該事象による後遺症は認められなかった．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．COVID-19 肺炎の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アトルバスタチン，ブリモニジン酒石酸塩，塩酸シクロペントラート，グリピジド，パラセタモール，酢酸プレドニゾロン，プレドニゾンがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルブミン

/総蛋白比低値 (%) [54.5 %, 範囲 = (59.8 - 72.4)], α-2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [14 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], アミラーゼ高値 (u/l) [157 U/L, 範囲 = (28 - 150)], 補体 C3 低値 (g/l) [0.518 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8)], 補体 C4 低値 (g/l) [0.076 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4)], 平均赤血球容積低値 (fl) [78 fL, 範囲 = (80 - 100)], γグロブリン/総蛋白比高値 (%) [19.8 %, 範囲 = (8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [25 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [292.28 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [3.44 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 白血球高値 (10^9/l) [16.06 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7)], リンパ球/白血球比低値 (%) [5.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [2.5 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [14.43 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [89.9 %, 範囲 = (40.5 - 75)],ナトリウム低値 (mmol/l) [133 mmol/L, 範囲 = (135 - 145)], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [254.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [9.6 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)] (Period 2) 平均赤血球容積低値 (fl) [78 fL, 範囲 = (80 - 100)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.7 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.72 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [75.6%, 範囲 = (40.5 - 75)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [60 U/L, 範囲 = (10 - 50)], グルコース高値 (mmol/l) [8.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [274.56 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [364.5 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]. 当該事象の開始時点又はそれ以前の直近の臨床検査結果では, ベースラインと異なる結果は示されていない. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 54, Period 1) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた : アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [49 U/L, 範囲 = (5 - 48), BL =正常], 補体 C3 正常値 (g/l) [0.988 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =低], 補体 C4 正常値 (g/l) [0.234 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4), BL =低], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [100 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.24 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 単球高値 (10^9/l) [1.52 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92), BL =正常], 単球/白血球比正常値 (%) [7 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低], 好中球桿状核球高値 (10^9/l) [0.65 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.27), BL =欠測], 好中球桿状核球/白血球比正常値 (%) [3 %, 範囲 = (0 - 3), BL =欠測],ナトリウム正常値 (mmol/l) [143 mmol/L, 範囲 = (135 - 145), BL =低] 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [7.1 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =高].

IP に対する対応は, 治験薬の用量を変更しないことであった. 治験担当医師は, 当該 AE について IP との関連なしと判断した. 当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 54) に終了し, 転帰は後遺症を伴う回復であった.

（16）被験者 [redacted]（深部静脈血栓症，肺塞栓症）

被験者 [redacted] は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 5[redacted] 歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

心室性頻脈	20[redacted]	喘息	19[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	うつ病	19[redacted]
IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]	肥満	19[redacted]
IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]	季節性アレルギー	19[redacted]
不安	19[redacted]	静脈瘤	19[redacted]

1）深部静脈血栓症

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 300) に深部静脈血栓症 [報告用語：両側深部静脈血栓] (Grade 4) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，生命を脅かす事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

被験者は，右下腿痛及び腫脹が 2～3 日続いているほか，DOE (労作性呼吸困難) が 1 週間継続していると訴えて入院した. 凝血障害の可能性が診断されたことによるクマジンの投薬歴が報告されている．しかし，2 年前に診断が変更されたことから投薬は中止された．被験者は受診し，検査が行われている．息切れ (SOB) 及び下腿痛があり，表在性静脈血栓症の病歴あるも，診断変更により 2 年前から抗凝固療法を中断していた．患者自身の報告では，症状は軽度から中等度であり，労作時に増悪した．被験者のバイタルサインは正常範囲と考えられ，右下腿の超音波画像により腓腹静脈に血栓があるほか，表在性血栓性静脈炎が認められた．右下腿静脈のドプラ超音波検査により，下腿の腓腹静脈に DVT を認めた. CT 肺血管造影検査 (CTPE) により BPE が認められ，ヘパリン点滴を開始し，入院となった．2D エコー検査が行われ，駆出率は正常であり，右心ストレインを示すエビデンスはなかった．息切れはこの入院期間の終了までに解消し，室内気下で酸素飽和度は正常であった．被験者は，経口エリキュースを処方されて退院となり，退院後のフォローアップはかかりつけ医及び血液学検査により行うように指示があった.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，肺塞栓 (Grade 4) があった．深部静脈血栓症の発現時及びその 3 日前以内に使用していた薬剤として，アセチルサリチル酸，塩酸フェキソフェナジン，メトプロロール，モメタゾンフランカルボン酸エステル，モンテルカストナトリウム，硫酸サルブタモール及びセルトラリンがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) βグロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.1 %, 範囲 = (7.5 - 12.9)], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.5 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)], グルコース高値 (mmol/l) [6.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [3.02 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.7 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球/白血球比高値 (%) [81.2 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び N 末端 III 型プロコ

ラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.61 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日, Day 290, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [24.5 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], グルコース正常値 (mmol/l) [4.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブプラス 4 正常値 (g/l) [0.36 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [31.4 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [55.7 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日, Day 337, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : 重炭酸塩正常値 (mmol/l) [25.1 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], 補体 C3 高値 (g/l) [1.83 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =正常], 補体 C4 高値 (g/l) [0.449 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4), BL =正常], グルコース正常値 (mmol/l) [5.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブプラス 4 正常値 (g/l) [0.3 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL = 高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [27.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [62.9 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 336) に終了し，転帰は回復であった.

2）肺塞栓症

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 300) に肺塞栓症 [報告用語:右下腿の肺塞栓症] (Grade 4) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，生命を脅かす事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，深部静脈血栓症 (Grade 4) があった．肺塞栓症の発現時及びその 3 日前以内に使用していた薬剤として，アセチルサリチル酸，塩酸フェキソフェナジン，メトプロロール，モメタゾンフランカルボン酸エステル，モンテルカストナトリウム，硫酸サルブタモール及びセルトラリンがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) β グロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.1 %, 範囲 = (7.5 - 12.9)],重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.5 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)],グルコース高値 (mmol/l) [6.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [3.02 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [14.7 %,範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球/白血球比高値 (%) [81.2 %,範囲 = (40.5 - 75)] 及び N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.61 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日, Day 290, Period 1)又はそれ以前の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた : 重炭酸塩正常値 (mmol/l) [24.5 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], グルコース正常値 (mmol/l) [4.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 -

5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブプラス 4 正常値 (g/l) [0.36 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL = 高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [31.4 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [55.7 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 337, Period 1) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [25.1 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], 補体 C3 高値 (g/l) [1.83 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =正常], 補体 C4 高値 (g/l) [0.449 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4), BL =正常], グルコース正常値 (mmol/l) [5.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブプラス 4 正常値 (g/l) [0.3 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL = 高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [27.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [62.9 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高].

IP に対する対応は, 治験薬の投与中止であった. 治験担当医師は, 当該 AE について IP との関連なしと判断した. 当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 336) に終了し, 転帰は回復であった.

（17）被験者[redacted]（痛風）

被験者[redacted]は, VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳白人男性であった. この被験者の主な既往歴（用語, 年）を以下に示す.

IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	良性前立腺肥大症	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	心房細動	20[redacted]
IgG4-RD: 腸間膜 (硬化性腸間膜炎)	uncoded,20[redacted]	脂質異常症	20[redacted]
IgG4-RD: 後腹膜	uncoded,20[redacted]	高血圧	20[redacted]
IgG4-RD: 副鼻腔	uncoded,20[redacted]	緑内障	20[redacted]
IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]	老視	20[redacted]
腹痛	20[redacted]	便秘	19[redacted]
副鼻腔炎	20[redacted]	背部痛	19[redacted]
変形性関節症	20[redacted]	脊椎手術	19[redacted]
慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]	近視	19[redacted]
不安	20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 254) に痛風 [報告用語：痛風疾患] (Grade 3) が発現し, 重篤な有害事象 (SAE) とみなされた. 重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった. 当該事象発現時, 被験者は治療中であった. 症例報告書からは, 当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

被験者の左足に痛みが生じた. 被験者は, 救急を受診することを決断した. 幾つか検査が行われ, 最終的に医師により痛風と診断された (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日). この痛風の事象は 20[redacted] 年

[redacted]月[redacted]日に重篤となった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日治験のため当院に来院中に症状は回復した．

医師の記録では，滑液の分析結果は陽性であった．診断期間及び退院日における血清尿酸値については，検査が行われていないか，あるいは入手不可と報告されている．被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院したことが確認されている．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した臨床検査では，滑液検査が陽性と判定されているが，静脈ドップラ，左股関節及び足の X 線並びに左足の超音波検査の結果は不明である．

本 SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象としては，痛風 (Grade 1) があった．痛風の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アレンドロン酸ナトリウム，ニンニク，アミトリプチリン，アスコルビン酸，アトルバスタチン，カルシウム，シアノコバラミン，ドクサートナトリウム，デュタステリド，エキナセア・プルプレア，魚油，フマル酸フォルモテロール・フランカルボン酸モメタゾン配合剤，インダパミド，マクロゴール 3350，パントプラゾール，パラセタモール，シロドシン，テルミサルタン，トラボプロスト，ベンラファキシン，ビタミン D (詳細不明).

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間高値 (s) [42.4 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], プロトロンビン時間高値 (s) [18.2 s, 範囲 = (9.7 - 12.3)], グルコース高値 (mmol/l) [8.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [159.69 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], リンパ球低値 (10^9/l) [0.66 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)], リンパ球/白血球比低値 (%) [7.3 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.9 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [87.9 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び尿白血球高値 (/hpf) [10 /HPF, 範囲 = (0 - 5)] (Period 2) アルブミン高値 (g/l) [47 g/L, 範囲 = (33 - 46)], アミラーゼ低値 (u/l) [36 U/L, 範囲 = (50 - 252)], グルコース高値 (mmol/l) [6.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [111.02 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], リンパ球低値 (10^9/l) [0.34 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)], リンパ球/白血球比低値 (%) [5.1 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球/白血球比高値 (%) [82.3 %, 範囲 = (40.5 - 75)], 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [258.6 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]．本事象の開始時点 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 244, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：活性化部分トロンボプラスチン時間正常値 (s) [26.3 s, 範囲 = (21.9 - 29.4), BL =高], アルブミン高値 (g/l) [48 g/L, 範囲 = (33 - 46), BL =正常], アミラーゼ低値 (u/l) [45 U/L, 範囲 = (50 - 252), BL =正常], リンパ球正常値 (10^9/l) [1.49 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =低], リンパ球/白血球比正常値 (%) [15.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6.89 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [73 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高], プロトロンビン時間正常値 (s) [11.9 s, 範囲 = (9.7 - 12.3), BL =高], 尿酸高値 (umol/l) [529 umol/L, 範囲 = (149 - 494), BL =正常], 尿赤血球高値 (/hpf) [4 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =欠測] 及び尿白血球正常値 (/hpf) [1 /HPF, 範囲 = (0 - 5), BL =高]．当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 265, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：活性化部分トロンボプラスチン時間正常値 (s) [25.7 s, 範囲 = (21.9 - 29.4), BL =高],アミラーゼ

低値 (u/l) [37 U/L, 範囲 = (50 - 252), BL =正常], リンパ球正常値 (10^9/l) [1.1 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =低], リンパ球/白血球比正常値 (%) [15.5 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [5.13 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [71.9 %, 範囲 =(40.5 - 75), BL =高], プロトロンビン時間正常値 (s) [12 s, 範囲 =(9.7 - 12.3), BL =高], 尿酸高値 (umol/l) [535 umol/L, 範囲 = (149 - 494), BL =正常], 尿中赤血球高値 (/hpf) [136 /HPF, 範囲 =(0 - 3), BL =欠測] 及び尿中白血球正常値 (/hpf) [0 /HPF, 範囲 = (0 - 5), BL = 高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 258) に終了し，転帰は回復であった．

（18）被験者[redacted]（低ナトリウム血症）

被験者[redacted] は, VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳女性 (人種の報告なし) であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

ビタミンD欠乏	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
低ナトリウム血症	20[redacted]	慢性腎臓病	20[redacted]
膵不全	20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]
高尿酸血症	20[redacted]	自己免疫性甲状腺炎	19[redacted]
IgG4-RD: 胆管	uncoded,20[redacted]	高血圧	19[redacted]
IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	不安	開始日不明

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 379) に低ナトリウム血症 [報告用語：原因不明の低ナトリウム血症の悪化] (Grade 2) が発現し, 重篤な有害事象 (SAE) とみなされた. 重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，被験者に中等度慢性腎不全による Grade 1 の低ナトリウム血症 (血中ナトリウム濃度: 132 mmol/L) が発現し，実施計画書に定める地域の医療慣行に従って入院となった．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，入院中に約 1500ml 生理食塩水による水分補給を行った．点滴前の生化学検査では血中ナトリウム濃度が 132 mmol/L であったのに対し，点滴後の生化学検査では Grade 2 の低ナトリウム血症 (血中ナトリウム濃度: 125 mmol/L) が認められた．このため，この低ナトリウム血症は生理食塩水の注入によるものと思われた．Grade 2 低ナトリウム血症の結果，H24 管理 の実施を決定し，被験者の入院期間は 24 時間ほど延長した．生化学的管理により最終的に Grade 1 にまで低下した (低ナトリウム血症=134 mmol/L)．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日被験者の低ナトリウム血症は Grade 1 になり (血中ナトリウム濃度 134 mmol/L)，退院した．

本 SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象としては，高カリウム血症 (Grade 1) があった．低ナトリウム血症の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，水酸化アルミニウム・リン酸アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤，炭酸カルシウム，カンデサルタ

ンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤，コレカルシフェロール，デクスクロルフェニラミン，レボチロキシンナトリウム，メトホルミン，メチルプレドニゾロン，パンクレアチン，パラセタモール，パラフィン，リキッド，プラゼパム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムがあった．

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルブミン/総蛋白比低値 (%) [59.6 %, 範囲 = (59.8 - 72.4)]，α-2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.6 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)]，βグロブリン/総蛋白比高値 (%) [15.1 %, 範囲 = (7.5 - 12.9)]，クレアチニン高値 (umol/l) [117 umol/L, 範囲 = (31 - 101)]，γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [51 U/L, 範囲 = (5 - 50)]，グルコース高値 (mmol/l) [12.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)]，リンパ球低値 (10^9/l) [0.64 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)]，リンパ球/白血球比低値 (%) [11 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)]，好中球/白血球比高値 (%) [84 %, 範囲 = (40.5 - 75)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.79 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)]，組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [253.8 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]，尿酸高値 (umol/l) [541 umol/L, 範囲 = (149 - 446)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [10.5 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)] (Period 2) 塩素低値 (mmol/l) [90 mmol/L, 範囲 = (94 - 112)]，クレアチニン高値 (umol/l) [108 umol/L, 範囲 = (31 - 101)]，グルコース高値 (mmol/l) [7.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)]，ナトリウム低値 (mmol/l) [128 mmol/L, 範囲 = (135 - 145)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [10.6 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日, Day 379, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：塩素低値 (mmol/l) [90 mmol/L, 範囲 = (94 - 112), BL =正常]，γグルタミルトランスフェラーゼ正常値 (u/l) [14 U/L, 範囲 = (5 - 50), BL =高]，リンパ球正常値 (10^9/l) [1.15 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =低]，リンパ球/白血球比正常値 (%) [22.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低]，好中球/白血球比正常値 (%) [63.3 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド正常値 (ug/l) [5.64 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25), BL =低],ナトリウム低値 (mmol/l) [128 mmol/L, 範囲 = (135 - 145), BL =正常]，組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 正常値 (ug/l) [226.5 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =高] 及び尿酸正常値 (umol/l) [421 umol/L, 範囲 = (149 - 446), BL =高]．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 392, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：尿酸高値 (umol/l) [516 umol/L, 範囲 = (149 - 446), BL =正常] 及び尿酸高値 (umol/l) [516 umol/L, 範囲 = (149 - 446), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 380) に終了し，転帰は回復であった．

（19）被験者[redacted]（線維腺腫様乳腺症，糖尿病）

被験者[redacted]は, VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳女性 (人種の報告なし) であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

膵不全	20[redacted]	IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]
ビタミンD欠乏	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
膵嚢胞腺腫	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
膵嚢胞	20[redacted]	２型糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 胆管	uncoded,20[redacted]	末梢性浮腫	19[redacted]

1）線維腺腫様乳腺症

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 325) に線維腺腫様乳腺症 [報告用語：アポクリン化生を伴う左乳腺嚢胞性線維症] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要であり，その他の医学的に重要な重篤な事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にルーチンとして実施した両側 3D マンモグラフィー (トモシンセシス) により，左乳房を四分割した内側上部に ACR 分類で 4b の微細石灰化を認めた．

これらの微細石灰化病変に対して 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Macro 生検を行い，線維腺腫様過形成を認めた．捻除術を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した．最終的な病理診断は，まだ確定していない．

アポクリン化生を伴う線維嚢胞性乳腺症病変の外科的標本に対する病理検査では, 浸潤性病変や in situ 病変を含めて癌がないことから，萎縮性ではないと，治験担当医師は述べている．

治験担当医師は，最終診断名を線維腺腫様乳腺症とし，報告者の用語ではアポクリン化生を伴う左乳腺嚢胞性線維症 (線維腺腫様乳腺症)であることを確認した．また，治験担当医師は，右乳房に変化はないことを確認している．

アポクリン化生を伴う左乳腺嚢胞性線維症により被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入院し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院したと治験担当医師は述べている．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．線維腺腫様乳腺症の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，コレカルシフェロール，インスリン，インスリングラルギン，メトホルミン及びパンクレアチンがあった．

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 重炭酸塩高値 (mmol/l) [29.5 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)], γグロブリン/総蛋白比低値 (%) [7.7 %, 範囲 = (8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [12 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], リンパ球/白血球比低値 (%) [10.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [2.1 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [9.1 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)] 及び好中球/白血球比高値 (%) [85.5 %, 範囲 = (40.5 - 75)] (Period 2) グルコース高値 (mmol/l) [15.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び比重高値 [1.031 , 範囲 = (1.006 - 1.03)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 323, Period 1)

又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [27.1 mmol/L, 範囲 =(19.3 - 29.3), BL=高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [19.2 %, 範囲 =(15.4 - 48.5), BL=低], 単球/白血球比正常値 (%) [5.1 %, 範囲 =(2.6 - 10.1), BL=低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [5.64 10^9/L, 範囲 =(1.96 - 7.23), BL=高] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [73.2 %, 範囲 =(40.5 - 75), BL=高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日, Day 365, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [28.5 mmol/L, 範囲 =(19.3 - 29.3), BL=高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [17 %, 範囲 =(15.4 - 48.5), BL=低], 単球/白血球比正常値 (%) [4.8 %, 範囲 =(2.6 - 10.1), BL=低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6 10^9/L, 範囲 =(1.96 - 7.23), BL=高] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [74.9 %, 範囲 =(40.5 - 75), BL=高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 360) に終了し，転帰は回復であった．

2）糖尿病

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 365) に糖尿病 [報告用語：糖尿病悪化] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．糖尿病の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，コレカルシフェロール，インスリン，インスリングラルギン，メトホルミン及びパンクレアチンがあった．

被験者には，ベースラインに以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 重炭酸塩高値 (mmol/l) [29.5 mmol/L, 範囲 =(19.3 - 29.3)], γグロブリン/総蛋白比低値 (%) [7.7 %, 範囲 =(8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [12 mmol/L, 範囲 =(3.9 - 5.6)], リンパ球/白血球比低値 (%) [10.8 %, 範囲 =(15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [2.1 %, 範囲 =(2.6 - 10.1)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [9.1 10^9/L, 範囲 =(1.96 - 7.23)] 及び好中球/白血球比高値 (%) [85.5 %, 範囲 =(40.5 - 75)] (Period 2) グルコース高値 (mmol/l) [15.4 mmol/L, 範囲 =(3.9 - 5.6)] 及び比重高値 [1.031 , 範囲 =(1.006 - 1.03)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 365, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [28.5 mmol/L, 範囲 =(19.3 - 29.3), BL=高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [17 %, 範囲 =(15.4 - 48.5), BL=低], 単球/白血球比正常値 (%) [4.8 %, 範囲 =(2.6 - 10.1), BL=低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6 10^9/L, 範囲 =(1.96 - 7.23), BL=高] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [74.9 %, 範囲 =(40.5 - 75), BL=高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 372, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正

常値 (mmol/l) [24.8 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [19.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球/白血球比正常値 (%) [4.7 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [5.93 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [72.2 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高] 及び比重高値 [1.031 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．転帰は，軽快とされた．

（20）被験者 [redacted] （大腿骨頚部骨折）

被験者 [redacted] は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

リンパ球減少症	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
甲状腺機能低下症	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	糖尿病	20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	混合性不安抑うつ障害	20[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 163) に大腿骨頚部骨折 [報告用語 : 左大腿骨頭下骨折] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日被験者は誤って転倒し，股関節に外傷を負い，左大腿骨が骨折した．X 線画像に大腿骨頭下骨折を認め，内部プロテーゼ留置による治療を行った．被験者は，リハビリを無事に終了した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は入院した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に手術が行われ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院した.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．大腿骨頚部骨折の発現時及びその 3 日前までに使用した薬剤には，アレンドロン酸ナトリウム・コレカルシフェロール配合剤，ビラスチン，シスチン・メチオニン・月見草油・大豆イソフラボン・ビタミン (詳細不明)・硫酸亜鉛配合剤，レボチロキシンナトリウム，塩酸メトホルミン及びシタグリプチンリン酸塩があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 重炭酸塩低値 (mmol/l) [19 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)], グルコース高値 (mmol/l) [11.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [4.41 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球低値 (10^9/l) [0.46 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)], リンパ球/白血球比低値 (%) [6.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 単球/白血球比低値 (%) [1.9 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], 好中球/白血球比高値 (%) [90.8 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.18 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)] (Period 2) 重炭酸塩低値 (mmol/l) [15.4 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)]. 当該事象の

開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 144, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルブミン高値 (g/l) [47 g/L, 範囲 = (33 - 46), BL =正常], 重炭酸塩正常値 (mmol/l) [27.3 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.12 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], リンパ球正常値 (10^9/l) [0.93 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =低], リンパ球/白血球比正常値 (%) [19.1 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球/白血球比正常値 (%) [6.4 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低] 及び好中球/白血球比正常値 (%) [72.3 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 202, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：重炭酸塩正常値 (mmol/l) [23.1 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =低], グルコース正常値 (mmol/l) [4.6 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [0.64 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 白血球低値 (10^9/l) [2.89 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常], リンパ球/白血球比正常値 (%) [27.1 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球/白血球比正常値 (%) [8.3 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =低], 好中球分葉核球低値 (10^9/l) [1.79 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL = 正常], 好中球/白血球比正常値 (%) [62 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高] 及び N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド高値 (ug/l) [48.75 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25), BL =低].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 182) に終了し，転帰は回復であった.

（21）被験者[redacted]（アナフィラキシー反応）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	頚動脈硬化症	20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	グレーブス病	20[redacted]
慢性膵炎	20[redacted]	高血圧	20[redacted]
２型糖尿病	20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 1) にアナフィラキシー反応 [報告用語：アナフィラキシー] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「その他の医学的に重要な重篤な事象」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Grade 3 のアナフィラキシーが発現し，医学的に重要な事象とみなされた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 11 時 18 分から 12 時 13 分まで，被験者に対して以下の順により前投薬が行われた：パラセタモール 500 mg を経口投与，クロロフェナミン 10 mg を 100 mL 生理食塩水により静注 (IV)投与，ヒドロコルチゾン 100 mg を IV 投与．12 時 17 分に血圧 (PAO) は 166/81 mmHg であり，心拍数 (HR) は 61 であった．12 時 38 分に実施計画書に従い治験薬

(IP) の注入を 42 mL/h の注入速度で開始した．12 時 51 分に被験者は悪心及び顔と手に灼熱感を訴えたものの, いかなる紅斑も認めなかった. その後, HR が 61 なるも血圧 (PAO) が 104/58 に低下したことから，被験者に対して治療を開始した．12 時 54 分に PAO が 100/55 mmHg となったことが観察された．IP 投与を中断し，生理食塩水 170 mL を注入した後にヒドロコルチゾン 1 g の IV 投与を迅速に開始した．更に生理食塩水 250 mL の注入を行った．12 時 58 分，PAO が 80/50 mmH 及び HR が 56，酸素飽和度が 94%となったことから，リザーバーマスクを装着し，酸素流量を 10 L/min とした．13 時 09 分に症状 (悪心及び灼熱感) が悪化し，PAO が 112/55，体温が 36.4℃，HR が 80，リザーバーマスク装着するも酸素飽和度が 83%であった．13 時 24 分に PAO が 112/55，HR が 58，血糖値 (GlucoStick) が 106 mg/dL であった．13 時 37 分には PAO が 136/60，HR が 55，マスク装着なしで酸素飽和度が 96%であった．IP 投与を中止することを決定した．15 時 28 分，2 時間経過観察を行った後，被験者は帰宅となった．PAO は 143/70 で HR は 65 であった．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に Grade 3 のアナフィラキシーの事象は回復した．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，腹痛 (Grade 4) があった．アナフィラキシー反応の発現時及び発現前 3 日以内に使用していた薬剤には，クロルフェナミン，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム，インスリングラルギン，インスリンリスプロ，レボチロキシンナトリウム，モナスカスプルプレウス，パンクレアチン，パラセタモール，プレドニゾン及びゾフェノプリルがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 間接ビリルビン高値 (umol/l) [30 umol/L, 範囲 = (0 - 21)], グルコース高値 (mmol/l) [7.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.61 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球高値 (10^9/l) [4.17 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3)] 及び総ビリルビン高値 (umol/l) [26 umol/L, 範囲 = (3 - 21)]．当該事象の開始時点又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 91, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた： 好酸球/白血球比高値 (%) [7.3 %, 範囲 = (0 - 6.8), BL =正常] 及びリンパ球正常値 (10^9/l) [1.55 10^9/L, 範囲 = (0.8 - 3), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連ありと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日 (Day 1) に終了し，転帰は回復であった．

（22）被験者[redacted]（転倒，足関節部骨折）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

神経痛	20[redacted]	脂質異常症	20[redacted]
IgG4-RD: 腹部大動脈	uncoded,20[redacted]	ヨウ素アレルギー	20[redacted]
IgG4-RD: 後腹膜	uncoded,20[redacted]	―	―

1）転倒

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 915) に転倒 (Grade 2) が発生し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「その他の医学的に重要な重篤な事象」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日被験者は転倒し (転倒)，右足関節部骨折となった (足関節部骨折)．被験者は自転車から転落して右足を骨折し，同日入院した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，転倒の事象は，回復とみなされた．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，足関節部骨折 (Grade 3) があった．転倒の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アトルバスタチン，アジスロマイシン，エナラプリル，メタミゾール，パラセタモール及びトラマドールがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) リンパ球/白血球比低値 (%) [14 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [178 U/L, 範囲 = (35 - 104)], 補体 C4 高値 (g/l) [0.406 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [415 U/L, 範囲 = (5 - 50)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [4.1 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [244.4 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] (Period 2) 扁平上皮細胞高値 (/hpf) [23 /HPF, 範囲 = (0 - 3)], アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [134 U/L, 範囲 = (35 - 104)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [146 U/L, 範囲 = (5 - 50)] 及び尿中白血球高値 (/hpf) [26 /HPF, 範囲 = (0 - 12)]．当該事象の開始時点 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 737, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：リンパ球/白血球比低値 (%) [11.8 %, 範囲 (15.4 - 48.5), BL =正常], 好中球/白血球比高値 (%) [82 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [264 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常], 及び尿中白血球正常値 (/hpf) [7 /HPF, 範囲 = (0 - 12), BL =高]．当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 974, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [251.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 915) に終了し，転帰は回復であった．

2）足関節部骨折

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 915) に足関節部骨折 [報告用語：右足関節部骨折] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，被験者は転倒し (転倒)，右足関節部骨折となった (足関節部骨折)．被験者は自転車から転落して右足を骨折し，同日入院した．20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，転倒の事象は，回復とみなされた．被験者は，病院の救急治療を受診し，右足首の X 線検査を行った．X 線により右足首の脱臼骨折が認められた．局所麻酔下でギプス包帯を装着した．医学的な指示があるまで，固定を保持することとした．右足首骨折の治療として，パラセタモール (1 g)・イブプロフェン (600 mg) 配合剤を 1 日 3 回経口投与し，エノキサパリン用量 40 mg 1 日 1 回皮下投与及びオメプラゾール用量 20 mg を 1 日 1 回経口で投与した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，被験者は入院中で手術を待機していた．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，1/3 管状プレートを用いた観血的整復固定術を行った．足関節外果の固定には直径 3.5mm 長さが 10, 12 及び 12mm の 3 本のコーティカルスクリュー並びに直径 4mm 長さが 40mm のキャンセラススクリュー (半ネジ) 2 本を用いた. 術後期には対荷重性のある副木を装着した. 被験者は術直後すみやかな回復を示し，疼痛管理は良好で，遠位側の神経血管管理は適切であった．X 線による追跡検査の結果は良好であった．進行が適正であることから，被験者の退院を決定した．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，右足関節部骨折の事象は，回復とみなされた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は退院した．20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日 (退院後)，術後痛のため被験者に対してパラセタモール (1 g) ・メタミゾール (575 mg) 配合剤を 8 時間ごとに経口投与した．報告時点で被験者は石膏副木を装着しており，抜糸は行われていなかった．歩行できず，体重を足にかけることもできなかった．治療方針は次のとおり : 医学的な指示があるまで下肢に負荷をかけないこと，医学的な指示があるまで石膏副木を継続すること，安息時には下肢を上げた状態に保つこと，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に担当医及びリハビリ専門職による検査を行うこと．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，転倒 (Grade 2) があった．足関節部骨折の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アトルバスタチン，アジスロマイシン，エナラプリル，メタミゾール，パラセタモール及びトラマドールがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた : (Period 1) リンパ球/白血球比低値 (%) [14 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [178 U/L, 範囲 = (35 - 104)], 補体 C4 高値 (g/l) [0.406 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [415 U/L, 範囲 = (5 - 50)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [4.1 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [244.4 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] (Period 2) 扁平上皮細胞高値 (/hpf) [23 /HPF, 範囲 = (0 - 3)], アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [134 U/L, 範囲 = (35 - 104)], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [146 U/L, 範囲 = (5 - 50)] 及び尿中白血球数高値 (/hpf) [26 /HPF, 範囲 = (0 - 12)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 737, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : リンパ球/白血球比低値 (%) [11.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], 好中球/白血球比高値 (%) [82 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常],組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [264 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常], 及び尿中白血球正常値 (/hpf) [7 /HPF, 範囲 = (0 - 12), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日, Day 974, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で

定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [251.7 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 923) に終了し，転帰は回復であった．

（23）被験者[redacted]（デング熱）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 5[redacted] 歳白人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

COVID-19	20[redacted]	IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]
胆嚢切除	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
急性胆嚢炎	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
アレルギー性鼻炎	20[redacted]	IgG4-RD: 甲状腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 652) にデング熱 [報告用語 : デング熱感染] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に臨床試験の第 11 回目の OLP 来院検査を行い，海外旅行から帰った後にめまい感，悪心及び全身倦怠を感じるようになったことを報告した．これらの症状は，末梢性回転性めまいのエピソードと関連しており，このエピソードは有害事象として報告された．第 11 回目の来院検査は，実施計画書に定められたとおりに実施された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中央臨床試験結果を受理し (Visit 11, OLP, 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日)，トランスアミナーゼ値の上昇 (GOT 277 U/L, GPT 189 U/L) 及びリンパ球減少症 (0.6 GI/L) や血小板減少症などの血液像の変化のほか，尿蛋白が認められた．同日 (20[redacted]3 年[redacted] 月[redacted] 日) 院内検査を行い，同様の変化に加えて急性相反応物質の上昇が認められた (CRP 16.8 mg/L).

以上の変化及び臨床的な倦怠感に鑑みて，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に来院するよう被験者に連絡した．院内臨床検査を再度行い，被験者は経過観察のため入院した．検査値の悪化や臨床症状を考慮すると，敗血症が疑われた．本有害事象は重篤 (SAE) と判断されたが，治験薬や試験手順との関連性は認められず，特に注目すべき有害事象 (AESI) とみなされた．有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 5.0 版によれば本 SAE の重症度は Grade 3 (重症又は医学的に重大であるが，生命を脅かすものではなく，入院を要する) であった.

被験者は，治験の OLP に参加しており，実施計画書に従って Inebilizumab の投与(20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日)が終了していたが，治験薬に関連した有害事象は起こっていない.

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に敗血症の疑いにより入院した (治験薬や試験手順には関連し

ない Grade 3 の SAE として報告). 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，デングウイルスの血清検査及び迅速診断検査を行い，結果は陽性であった．鎮痛剤及び抗生物質による治療を行った．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，臨床症状の改善が報告された．臨床検査結果も改善した．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，臨床症状の改善及びバイタルサインの安定が確認された．

SAE として敗血症の疑いが診断されていたが，デング感染に変更され，Grade 3 の SAE 及び AESI とみなされたが，治験薬や試験手順との関連性はないとされた．

当該 SAE は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に終了とみなされ，同日に被験者は退院した．

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，アメリカ・トリパノソーマ症 (Grade 1) ，背部痛 (Grade 1) 及び回転性めまい (Grade 1) があった．デング熱の発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，ベタヒスチン，デクスケトプロフェン，ドンペリドン，エバスチン及びオメプラゾールがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) グルコース高値 (mmol/l) [6.9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [7.12 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [244.8 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] (Period 2) アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [51 U/L, 範囲 = (4 - 43)], 好酸球高値 (10^9/l) [0.61 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.57)], 好酸球/白血球比高値 (%) [7.9%, 範囲 = (0 - 6.8)], グルコース高値 (mmol/l) [6.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [243.8 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 652, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [135 U/L, 範囲 = (35 - 104), BL =正常], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [277 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL =正常], 好酸球正常値 (10^9/l) [0.04 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.57), BL =高], 好酸球/白血球比正常値 (%) [1.1 %, 範囲 = (0 - 6.8), BL =高], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [99 U/L, 範囲 = (4 - 49), BL =正常], リンパ球低値 (10^9/l) [0.6 10^9/L, 範囲 = (0.91 - 4.28), BL =正常], 単球低値 (10^9/l) [0.11 10^9/L, 範囲 = (0.12 - 0.92), BL =正常], 好中球/白血球比高値 (%) [78.8 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常] 血小板低値 (10^9/l) [111 10^9/L, 範囲 = (140 - 400), BL =正常], 及び尿中白血球高値 (/hpf) [13 /HPF, 範囲 = (0 - 12), BL =正常]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 749, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [117 U/L, 範囲 = (35 - 104), BL =正常], 好酸球正常値 (10^9/l) [0.26 10^9/L, 範囲 = (0 - 0.57), BL =高], 及び好酸球/白血球比正常値 (%) [4 %, 範囲 = (0 - 6.8), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 659) に終了し，転帰は回復であった．

（24）被験者[redacted]（肛門癌）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳白人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

水腎症	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 腹部大動脈	uncoded,20[redacted]	基底細胞癌	20[redacted]
IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]	高コレステロール血症	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	高血圧	20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	喘息	20[redacted]
IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]	前立腺癌	20[redacted]
IgG4-RD: 皮膚	uncoded,20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 78) に肛門癌 [報告用語：肛門癌] (Grade 4) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「生命を脅かす事象であり，その他の医学的に重要な重篤な事象である」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

1～2 ヶ月前にプレドニゾンの漸減中止した後，被験者は，直腸痛が前立腺に放散していることに気付いた．前立腺には過去に放射線治療が行われていた．主治医は，外科医を紹介し，20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日に癌の診断がなされた．癌の進行度合いを調べるため，画像検査が新たに行われた．疼痛のためステロイド量が 1 日 10 mg に増加し，さらに 1 日 20 mg にまで上昇した．疼痛の訴えによりオピオイド治療の適応となった.

外科治療が行われ，ストーマ造設が行われた (水酸化アルミニウム ; 水酸化マグネシウム). 肺転移が発見された．緩和的放射線治療が実施された.

最近の情報に基づいて，原発腫瘍及びリンパ節の切除を目的とした腹腔鏡手術が不成功に終わった後に，肺転移が発見されたと治験担当医師は述べている.

治療薬剤にはオピオイドが含まれていた.

投薬歴としては，直腸痛のためにプレドニゾンが投与され，カソデックス (ビカルタミド)・ゾラデックス (ゴセレリン) 合剤が 3 年間前立腺癌のために投与されていた.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．肛門癌発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アレンドロン酸，シクレソニド，コレカルシフェロール，エゼチミブ，ヒドロクロロチアジド，イルベサルタン，ピメクロリムス，プロテイン，シンバスタチン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アミラーゼ低値 (u/l) [34 U/L, 範囲 = (50 - 252)], クレアチニン高値 (umol/l) [145 umol/L, 範囲 = (40 - 137)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [154.41 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.34 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [241.5 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [10.7 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4)].

当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 54, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース高値 (mmol/l) [5.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.27 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], 間接ビリルビン正常値 (umol/l) [4 umol/L, 範囲 = (0 - 21), BL =欠測], カリウム高値 (mmol/l) [5.4 mmol/L, 範囲 = (3.5 - 5.2), BL =正常] 及びプロトロンビン時間低値 (s) [9.6 s, 範囲 = (9.7 - 12.3), BL =正常]. 当該事象開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 85, Period 1) 後の直近の臨床検査日時点で，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アルブミン高値 (g/l) [47 g/L, 範囲 = (33 - 46), BL =正常], グルコース高値 (mmol/l) [7.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =正常], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.59 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], リンパ球/白血球比低値 (%) [9.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =正常], マグネシウム高値 (mmol/l) [1.03 mmol/L, 範囲 = (0.66 - 0.98), BL =正常], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.75 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常] 及び好中球/白血球比高値 (%) [80.3 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．転帰は，未回復であった．

（25）被験者[redacted]（卵巣良性腫瘍，COVID-19 肺炎）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 5[redacted] 歳アジア人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

胃食道逆流性疾患	20[redacted]	慢性副鼻腔炎	20[redacted]
大腸ポリープ	20[redacted]	鼻茸	20[redacted]
副鼻腔炎	20[redacted]	IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]
鼻甲介切除	20[redacted]	IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]
慢性胃炎	20[redacted]	IgG4-RD: 鼻腔	uncoded,20[redacted]
胃潰瘍	20[redacted]	IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]
胃ポリープ	20[redacted]	IgG4-RD: 副鼻腔	uncoded,20[redacted]
高血圧	20[redacted]	IgG4-RD: 舌下腺	uncoded,20[redacted]

1）卵巣良性腫瘍

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 458) に卵巣良性腫瘍 [報告用語:卵巣良性腫瘍] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，被験者は，捻挫により SanQiPian を 4 日間，ZhongHuaDieDaWan を 3 日間服用した．20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日に膣出血が起こった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に卵巣良性腫瘍 (卵巣良性腫瘍) が認められた (当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月

[redacted]日に重篤化).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に近院にてカラー超音波検査が行われ，骨盤内嚢胞性腫瘤及び骨盤滲出液が報告された．20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は近院に入院し，手術が予定された.

20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日，超音波検査により，子宮内膜肥厚及び骨盤内嚢胞性腫瘤が認められた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経口硫酸ナトリウム液 45 mL が 1 回投与されているが，適応は不明である．同日経口硫酸ナトリウム液による治療を中止した.

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に全身麻酔により，腹腔鏡下子宮全摘出術及び両側卵管切開術が行われた．術中迅速病理診断：右卵胞膜細胞腫瘍病理診断結果は良性であり，放射線療法や化学療法などの治療は不要であった．SAE は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した．20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に対して以下の治療が行われたが，適応は不明である：酢酸リンゲル注射液 (塩化カルシウム，塩化カリウム，酢酸ナトリウム，塩化ナトリウム) 250 mL を 1 日 2 回点滴静注，塩化カリウム注射液 10 mL を 1 回点滴静注，セフロキシムナトリウム注射液 1. 5g を 1 日 2 回点滴静注，ミダゾラム注射液 1 回 2 mg をボーラス静注，クエン酸スフェンタニル注射液 1 回 20 ug をボーラス静注，塩酸フェンタニル注射液 1 回 1 mg を点滴静注，ケトロラクトロメタミン注射液 1 回 1 mL を 1 日 2 回点滴静注，ファモチジン注射液 1 回 20 mg (経路不明) ，ビタミン C 注射液を 1 回 4 mL 点滴静注，アミノトルイル酸注射液 (コード化不可) 1 回 30 mL を点滴静注，Cefuroxacin 注射液 (コード化不可) 1. 5 g を 1 回点滴静注，オルニダゾール塩化ナトリウム注射液 100 mL を 1 回点滴静注，ピペリジン塩酸塩注射液 50 mg を 1 回点滴静注．同日以下の治療を中止した：塩化カリウム注射液，ミダゾラム注射液，クエン酸スフェンタニル注射液，塩酸フェンタニル注射液，ファモチジン注射液，ビタミン C 注射液，アミノトルイル酸注射液，Cefuroxacin 注射液，オルニダゾール塩化ナトリウム注射液及びピペリジン塩酸塩注射液.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日被験者に対して以下の治療が行われたが，適応は不明である：モチジン (ファモチジン) 注射液 20 mg を 1 日 2 回点滴静注，Cefuroxacin 注射液 (コード化不可) 20 mg を 1 回点滴静注，オルニダゾール塩化ナトリウム注射液 100 mL を 1 回点滴静注，ビタミン C 注射液 4 mL を 1 回点滴静注，グルコン酸カルシウム注射液 13 mg/日を点滴静注及びグルコン酸カルシウム注射液 20 mL を 1 回点滴静注．同日，酢酸リンゲル注射液 (塩化カルシウム，塩化カリウム，酢酸ナトリウム，塩化ナトリウム)，セフロキシムナトリウム注射液，ケトロラクトロメタミン，モチジン (ファモチジン) 注射液，Cefuroxacin 注射液，オルニダゾール塩化ナトリウム注射液，ビタミン C 注射液及びグルコン酸カルシウム注射液を中止した.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，被験者は，Simo 煎剤経口液 (コード化不可) 20 mL を 1 日 3 回服用したが，適応は不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，被験者は，Beitong カプセル(コード化不可) 0.7 g1 日 2 回を服用し，グリセリン座薬 (グリセロール) 40 mL を 1 回肛門内に挿入したが，適応は不明である．同日，グリセリン座薬 (グリセロール) の治療を中止した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，エスタゾラム錠 1 mg を 1 回経口投与したが，適応は不明である．同日，エスタゾラム錠による治療を中止した.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Simo 煎剤経口液及び Beitong カプセルによる治療を中止した．退院日は，

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日と追記されている.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，四肢損傷 (Grade 1) があった．卵巣良性腫瘍発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，インダパミド，三七人参の根茎，テルミサルタン及び特定できない生薬や伝統薬があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [117 U/L, 範囲 = (35 - 104)], グルコース高値 (mmol/l) [5.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.73 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] (Period 2) アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [125 U/L, 範囲 = (35 - 104)] 及びグルコース高値 (mmol/l) [5.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 402, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日, Day 572, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [79 U/L, 範囲 = (4 - 43), BL =正常], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [48 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL =正常], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.9 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL =正常], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [85 U/L, 範囲 = (5 - 50), BL =正常] 及びグルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 465) に終了し，転帰は回復であった.

2）COVID-19 肺炎

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 472) に COVID-19 肺炎[報告用語：肺炎 (COVID-19 感染)] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に全身麻酔により, 腹腔鏡下子宮全摘出術及び両側卵管切開術が行われた．治験担当医師は，被験者が退院していないことを確認した.

20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日術後に高熱が発生し, 被験者はイブプロフェンカプセルを服用した. Lianhua Qingwen は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から 7 日間服用し，セフィキシムは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 7 日間服用した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，CT スキャンにより両側性肺炎 (COVID-19 感染症) と診断された．症状が悪化したことから，20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日の午後に検査及び治療のため入院した．入院の主要な理由は，咳嗽，粘液分泌過多及び発熱が 10 日以上継続していたことによる．被験者に対して，セフラジン，Reduning 注射剤 (ニガヨモギ，スイカズラ，クチナシ) (コード化不可)，クエン酸カリウム及びネマタビル錠/リトナビル錠による治療が行われた.

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日まで入院した．治験担当医師は，退院日

が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日であることを確認した．診断名は，1. 重度市中感染性肺炎，2.高血圧（Hypertension 2 higher risk），3. 骨盤内嚢胞手術，4. IgG4 関連疾患であった．被験者は，退院後 10 日間で完全に回復した．回復日は完全奏効が得られた 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日とした．

被験者の臨床検査には，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日実施の超音波検査が含まれており，この検査により骨盤内嚢胞性腫瘤及び骨盤滲出液が確認された. また, 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に実施した COVID-19 核酸検査は陽性であった.

治療薬剤には，セフィキシム，イブプロフェン及び Lianhua Qingwen カプセル (コード化せず) が含まれていた．本事象に伴い治験薬に関して特段の変更はなかった.

この SAE 発現の前後各 7 日間に起こった有害事象として，非心臓性胸痛 (Grade 1) があった．COVID-19 肺炎の発現時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，硫酸カルシウム二水和物・オシダ根茎・薬用マオウ属植物・レンギョウ・カンゾウ根茎・薬用ドクダミ・ホソバタイセイの根・スイカズラの花配合剤，エスタゾラム，インダパミド，ペントキシフィリン，テルミサルタン及び特定できない生薬や伝統薬があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [117 U/L, 範囲 = (35 - 104)], グルコース高値 (mmol/l) [5.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.73 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)](Period 2) アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [125 U/L, 範囲 = (35 - 104)] 及びグルコース高値 (mmol/l) [5.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日, Day 402, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL=高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日, Day 572, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [79 U/L, 範囲 = (4 - 43), BL=正常] アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [48 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL=正常], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.9 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3), BL=正常], γグルタミルトランスフェラーゼ高値 (u/l) [85 U/L, 範囲 = (5 - 50), BL=正常], 及びグルコース正常値 (mmol/l) [5.3 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL=高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 508) に終了し，転帰は回復であった.

（26）被験者[redacted]（肺異型腺腫様過形成）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した6[redacted]歳アジア人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	高血圧	20[redacted]
IgG4-RD: 肋膜	uncoded,20[redacted]	閉経後	20[redacted]
便秘	20[redacted]	子宮平滑筋腫	20[redacted]
不眠症	20[redacted]	腰ヘルニア	19[redacted]
リンパ球減少症	20[redacted]	－	－

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 294) に肺異型腺腫様過形成 [報告用語：異型腺腫様過形成 (左上葉)] (Grade 2) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった. 当該事象発現時, 被験者は治療中であった. 症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，息切れにより被験者は当院に紹介された.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，臨床試験の同意文書を入手した.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，CT 画像により左胸水は改善したものの，左肺上葉にすりガラス陰影の残存を認めた.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，被験者を呼吸器内科に紹介した．肺癌が疑われた．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，精密検査のため入院した.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，肺切除のため気管支鏡下でマーカー留置を行った．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，胸腔鏡下で左肺上葉の部分切除が行われた.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，被験者の経過は良好で退院した．病理診断報告書の結果待ち.

すりガラス陰影は治験開始前に確認されていたことから, 本事象には治験薬との関連性はないと判断される.

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に異型腺腫様過形成と診断されたと治験担当医師から報告があった.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない. 肺異型腺腫様過形成の発現時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，メコバラミン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 補体 C3 低値 (g/l) [0.862 g/L, 範囲 =(0.9 - 1.8)], γグロブリン/総蛋白比低値 (%) [7.9 %, 範囲 =(8 - 15.8)], グルコース高値 (mmol/l) [9 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及び蛋白低値 (g/l) [59 g/L, 範囲 = (60 - 80)] (Period 2) N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド高値 (ug/l) [16.04 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 275, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：補体 C3 正常値 (g/l) [0.904 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =低] 及び蛋白正常値 (g/l) [60 g/L, 範囲 = (60 - 80), BL =低]. 当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日, Day 296, Period 1) 後の直近

の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：補体 C3 正常値 (g/l) [1.04 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8), BL =低], グルコース正常値 (mmol/l) [5.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 白血球低値 (10^9/l) [3.69 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常], 好中球分葉核球低値 (10^9/l) [1.95 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常] 及び蛋白正常値 (g/l) [67 g/L, 範囲 = (60 - 80), BL =低].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 (Day 327) に終了し，転帰は回復であった.

（27）被験者[redacted]（白内障）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	白内障	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	便秘	20[redacted]
IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]	腎機能障害	20[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 507) に白内障 [報告用語：白内障増悪] (Grade 1) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，被験者から治験実施医療機関に対して白内障手術を目的として入院したと連絡があった．それゆえ，SAE と判断された．この事象は合併症の悪化であって，治験薬との因果関係はない.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，白内障手術 (左) を行い，以下の投薬が行われた：フェニレフリン塩酸塩・トロピカミド配合剤，フェニレフリン塩酸塩，オキシブプロカイン塩酸塩，リドカイン，アドレナリン，ヨウ素・ポリビニルアルコール配合剤，オフロキサシン，モキシフロキサシン塩酸塩，ヒアルロン酸ナトリウム，リドカイン塩酸塩一水和物，硫酸ゲンタマイシン．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から 20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日まで被験者には，更に以下の投薬が行われた：レボフロキサシン水和物, デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム及びブロムフェナクナトリウム水和物.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，白内障手術 (右) を行い，以下の投薬が行われた：

エチゾラム，塩酸フェニレフリン・トロピカミド配合剤，塩酸フェニレフリン，塩酸オキシブプロカイン，リドカイン，アドレナリン，ヨウ素・ポリビニルアルコール配合剤，オフロキサシン，塩酸モキシフロキサシン，ヒアルロン酸ナトリウム，塩酸リドカイン一水和物，硫酸ゲンタマイシン.

被験者の経過は良好で視力が回復したことから，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院となった．そのた

め白内障の増悪は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復と判定された.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない. 白内障発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アセタゾラミド，ブロムフェナクナトリウム，デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム，エピネフリン，エピネフリン・リドカイン配合剤，エチゾラム，硫酸ゲンタマイシン，ヒアルロン酸ナトリウム，ヨウ素・ポリビニルアルコール配合剤, レボフロキサシン, リドカイン, リドカイン塩酸塩一水和物, モキシフロキサシン塩酸塩, オフロキサシン, オキシブプロカイン塩酸塩, フェニレフリン塩酸塩, フェニレフリン塩酸塩・トロピカミド配合剤及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた : (Period 1) アルブミン/総蛋白比低値 (%) [57.7 %, 範囲 = (59.8 - 72.4)], 補体 C3 低値 (g/l) [0.699 g/L, 範囲 = (0.9 - 1.8)], クレアチニン高値 (umol/l) [130 umol/L, 範囲 = (40 - 119)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.8 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)], γグロブリン/総蛋白比高値 (%) [18.3 %, 範囲 = (8 - 15.8)], ヘモグロビン低値 (g/l) [118 g/L, 範囲 = (125 - 170)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [152.36 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [18 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [250.9 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] (Period 2) クレアチニン高値 (umol/l) [121 umol/L, 範囲 = (40 - 119)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.7 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)], ヘマトクリット低値 [0.36 , 範囲 = (0.37 - 0.51)], ヘモグロビン低値 (g/l) [120 g/L, 範囲 = (125 - 170)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [9.66 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)] 及び尿素窒素高値 (mmol/l) [9.7 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6)]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 492, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : ヘマトクリット正常値 [0.39 , 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =低], ヘモグロビン正常値 (g/l) [128 g/L, 範囲 = (125 - 170), BL =低], 白血球低値 (10^9/l) [3.58 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常] , 好中球分葉核球低値 (10^9/l) [1.52 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =正常], 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [7.7 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 8.6), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 581, Period 2) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた : クレアチニン正常値 (umol/l) [118 umol/L, 範囲 = (40 - 119), BL =高], 平均赤血球容積高値 (fl) [102 fL, 範囲 = (80 - 100), BL =正常], 赤血球正常値 (10^12/l) [4 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8), BL =低], γグルタミルトランスフェラーゼ低値 (u/l) [9 U/L, 範囲 = (10 - 50), BL =正常], ヘマトクリット正常値 [0.4, 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =低] 及びヘモグロビン正常値 (g/l) [129 g/L, 範囲 = (125 - 170), BL =低].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった. 治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した. 当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 512) に終了し，転帰は回復であった.

（28）被験者[redacted]（憩室炎）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 7[redacted] 歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

水腎症	20[redacted]	IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]
骨粗鬆症	20[redacted]	IgG4-RD: 肺	uncoded,20[redacted]
ステロイド糖尿病	20[redacted]	IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]
尿管狭窄	20[redacted]	IgG4-RD: 耳下腺	uncoded,20[redacted]
白内障	20[redacted]	IgG4-RD: 後腹膜	uncoded,20[redacted]
高血圧	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 59) に憩室炎 [報告用語：S 状結腸憩室炎] (Grade 1) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

被験者から治験実施医療機関に対して，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に若干の血便があったことから他の医療機関を受診し，精密検査のため同日入院となったと連絡があった.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に被験者から治験実施医療機関に対して，小腸炎の疑いがあり 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までフロモキセフナトリウムの静注治療が行われたと連絡があった．血便は入院前の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に一度発現したのみであって，それ以降は起こらなかった．20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，上部消化管内視鏡の結果は正常であった．20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に下部消化管内視鏡検査が行われ，S 状結腸憩室炎と診断された．20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に退院．退院時の投薬はない. 被験者から得た情報に基づいて, 治験担当医師は, 本事象の転帰を軽快に変更した.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，中央検査結果によりヘモグロビン (Hb) 値が 11.3 g/dl であった．この事象は回復と判断された.

低 Hb 値は憩室炎によるものであり，ほかに AE の報告は不要であったと治験担当医師は述べている．Hb 値は基準値よりも若干低かったが，治験担当医師は臨床的意義はないと判断した.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない. 憩室炎発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アレンドロン酸ナトリウム，アルファカルシドール，ベシル酸アムロジピン，フロモキセフナトリウム，プレドニゾロン，ラベプラゾールナトリウム及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤があった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) α-2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [13.6 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.9 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)], グルコース高値 (mmol/l) [10.5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヘモグロビン低値 (g/l) [123 g/L, 範囲 = (125 - 170)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [134.4 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], リンパ球/白血球比低値 (%) [13 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球分葉核球高値 (10^9/l) [7.39 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23)], 好中球/白血球比高値 (%) [82.1 %, 範囲 = (40.5 - 75)],ナトリウム低値

(mmol/l) [134 mmol/L, 範囲 = (135 - 145)], 尿素窒素高値 (mmol/l) [13.2 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4)], 尿中赤血球高値 (/hpf) [72 /HPF, 範囲 = (0 - 3)] 及び尿中白血球高値 (/hpf) [6 /HPF, 範囲 = (0 - 5)] (Period 2) アルブミン高値 (g/l) [48 g/L, 範囲 = (33 - 46)], 重炭酸塩低値 (mmol/l) [18.8 mmol/L, 範囲 = (19.3 - 29.3)], 赤血球低値 (10^12/l) [3.9 10^12/L, 範囲 = (4 - 5.8)] 及びヘモグロビン低値 (g/l) [115 g/L, 範囲 = (125 - 170)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 58, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた : アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [147 U/L, 範囲 = (40 - 129), BL =正常], ヘマトクリット低値 [0.31 , 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =正常], リンパ球/白血球比正常値 (%) [19.3 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [6.47 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [70 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高],ナトリウム正常値 (mmol/l) [142 mmol/L, 範囲 = (135 - 145), BL =低], 尿素窒素正常値 (mmol/l) [9.5 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4), BL =高] 及び尿中白血球正常値 (/hpf) [1 /HPF, 範囲 = (0 - 5), BL =高]. 当該事象の開始 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 86, Period 1) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた : 補体 C4 低値 (g/l) [0.068 g/L, 範囲 = (0.1 - 0.4), BL =正常], ヘマトクリット低値 [0.33 , 範囲 = (0.37 - 0.51), BL =正常], リンパ球/白血球比正常値 (%) [28.1 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 好中球分葉核球正常値 (10^9/l) [5.36 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL =高], 好中球/白血球比正常値 (%) [62 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高],ナトリウム正常値 (mmol/l) [142 mmol/L, 範囲 = (135 - 145), BL =低] 及び尿素窒素正常値 (mmol/l) [7.4 mmol/L, 範囲 = (1.4 - 10.4), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連なしと判断した．当該事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 146) に終了し，転帰は回復であった.

（29）被験者[redacted]（前立腺癌）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 6[redacted]歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

IgG4-RD: 腎臓	uncoded,20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	高尿酸血症	20[redacted]
IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]	高血圧	19[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	―	―

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 749) に前立腺癌 (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「その他の医学的に重要な重篤な事象」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は非盲検期間に入り，非盲検で Inebilizumab の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，事象発現の前に，免疫グロブリン G4 関連疾患の治療を目的として，非盲

検期間で治験薬 Inebilizumab 300 mg の最後の静注投与が行われた.

20[redacted]年に前立腺特異抗原 (PSA) が高値であることからかかりつけ医の診察を受け, MRI 検査を実施したが，明らかな異常所見は見られなかった．20[redacted] 年ごろから良性の前立腺肥大があり検査を行ったが，前立腺癌のエビデンスは発見されなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に前立腺の生検を実施した．悪性所見はなく，PSA 検査による追跡調査が行われた.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査が行われた結果，前立腺特異抗体 (PSA) 7.39 ng/mL であった.

治験参加の同意は，20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に取得されている.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，免疫グロブリン G4 関連疾患の治療を目的として，治験薬 300 mg の最初の静注投与が行われた. 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日, 被験者は非盲検期間に入り, 非盲検で Inebilizumab の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，事象発現の前に，免疫グロブリン G4 関連疾患の治療を目的として，非盲検期間で治験薬 Inebilizumab 300 mg の最後の静注投与が行われた.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査が行われ，その結果，総 PSA：7.97 ng/mL であった.

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，臨床検査が行われ，その結果，総 PSA：8.47 ng/mL であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査が行われ，その結果，総 PSA：8.37 ng/mL であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，臨床検査が行われ，その結果，総 PSA：8.22 ng/mL であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，臨床検査が行われ，その結果，総 PSA：10.20 ng/mL であった.

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，磁気共鳴画像 (MRI) が行われ，その結果，前立腺癌の可能性が指摘され，生検実施の決定がなされた．MRI 画像を撮影し，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日撮像のものと比較した．T2 強調画像 (T2WI) では，前立腺底部左葉の背外側辺縁域に中等度信号が認められた．前回の画像よりも若干顕著と考えられた．この部位は，拡散強調画像 (DWI) では高信号を示し，みかけの拡散係数 (ADC) が低下しているものの，直腸から強いアーチファクトが発生しているため頭側の過形成性結節との区別が困難であった．この病変は，DWI で高信号を示していることから，カテゴリー4 に分類した．節外浸潤は認められなかった．前回の検査で DWI により右腹側部に認められた高信号結節 (過形成性結節の疑い) には，特段の変化は見られなかった. 重大なリンパ節症や骨転移は観察されなかった. その他明らかな異常所見はなかった. 前立腺容量 (ml) = 5.0 cm x 4.4 cm x 5.4 cm x 0.52．病変 1: 位置：底部の左辺縁域 (PZ)pl, サイズ：12 mm, T2WI スコア 4, DWI スコア 4, DCE スコア x, 前立腺画像報告データシステム (PI-RADS) カテゴリー4．病変 2: 位置：中間部の右移行域 (TZ)a, サイズ：14 mm, T2WI スコア 3, DWI スコア 4, DCE スコア x, PI-RADS カテゴリー3．強いアーチファクトがあったが，前立腺底部左葉の背外側辺縁域に前立腺癌の可能性が示唆された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日入院のもと MRI フュージョン生検が行われた．MRI フュージョン生検を実施したのは, 前立腺底部左葉の背外側辺縁域及び右腹側移行域に前立腺癌を疑う病変が認められたためである．組織病理報告書には，合計 16 の標本が含まれていた (長さ：10-20mm). 組織病理所見：グレードグループ 2 の腺房腺癌が標本 16 に認められた．病変サイズは 3mm/16mm であり，グリーソンスコアは 3+4 であった (パターン 4:10%)．篩状腺癌や腺管内癌は，特定されなかった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，MRI 及び生検による 精緻な検査により，前立腺癌と診断された (他の医学的に重大な事象)．試験実施計画書により「悪性腫瘍」は治験薬の中止基準に該当することから，治験薬中止の決定が同日なされた．前立腺癌の治療方針は今後検討することとされた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験担当医師は，前立腺癌の事象が回復していないことを報告した．被験者の治療は開始されていない．

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，治療方針は手術と決定された．

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，全身麻酔によりロボット支援腹腔鏡下根治的前立腺手術が行われた．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．前立腺癌の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アムロジピン及びフェブキソスタットがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) α2 グロブリン/総蛋白比高値 (%) [12.8 %, 範囲 = (7.4 - 12.6)], グルコース高値 (mmol/l) [6.2 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [4.32 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.68 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)], 蛋白低値 (g/l) [59 g/L, 範囲 = (60 - 80)] 及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [245.9 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] (Period 2) グルコース高値 (mmol/l) [5.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [105.85 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)] 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.13 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 658, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [5.1 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 及び免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.44 g/L, 範囲 = (0.03- 2.01), BL =高]．当該事象の開始後の直近の臨床検査結果では，ベースラインと異なる結果は示されていない．

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連ありと判断した．転帰は，軽快とされた．

（30）被験者[redacted] （器質化肺炎）

被験者[redacted]は，VIB0551- P3S2 試験に参加した 6[redacted] 歳アジア人女性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す．

便秘	20[redacted]	靭帯断裂	20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	片頭痛	19[redacted]
IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]	アレルギー性鼻炎	19[redacted]

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 573) に器質化肺炎 [報告用語：器質化肺炎] (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「その他の医学的に重要な重篤な事象」であった．当該事象発現時，被験者は治験薬の投与を完了していた．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である．

被験者は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで，慢性頭痛のため漢方薬のチョウトウサン 2.5 g を 1 日 3 回服用した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は，器質化肺炎 (器質化肺炎) を発症した．

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日の Visit 8 で，治験薬の投与が行われた．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に悪寒，発熱，咳嗽が発現した．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最寄りの医院を受診し，CT 検査により間質性肺炎と診断された．SARS-CoV-2 抗原検査 (ID NOW) は，陰性であった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は治験実施医療機関を受診し，事象はアセトアミノフェンにより改善した．咳嗽は持続したが，呼吸困難は見られなかった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に撮影した CT 画像により，両下葉の胸膜下に浸潤影を認めたほか，小型の衛星結節による浸潤もあり，器質化肺炎が考えられた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に撮影した X 線画像は，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日のものと比較して浸潤影が悪化していた．被験者は，呼吸器内科を受診した．再度 CT により肺の評価を行い，肺の異常影は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日と比較して拡大していた．SARS-CoV-2 PCR 検査は，陰性であった．白血球 4,300/ul (好中球 75%, リンパ球 21%, 単球 3%, 好酸球 1%), ヘモグロビン 10.1 g/dL (MCV 76.7 fL), 血小板 26.3 x 10^4/uL, 血中尿素窒素 13 mg/dL, クレアチニン 0.59 mg/dL, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 26 U/L, アラニンアミノトランスフェラーゼ 23 U/L, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ 77 U/L, クレアチンキナーゼ 31 U/L, 尿検査異常なし. リウマチ因子, 抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 MDA5 抗体及び MPO/PR3-ANCA は，陰性であった．CMV 抗原血症及びβ-D-グルカンは，陰性であった．

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い，プレドニゾロン 30 mg/日を開始した．BAL 検査結果はマクロファージ/リンパ球/好中球=95.3/2.7/2 で赤血球はなく，細菌及びマイコバクテリア培養検査は陰性であった. 症状及び肺の異常所見は, 速やかに改善した. 最終的に，チョウトウサン又は治験薬による器質化肺炎が疑われた．

治験担当医師は，BAL を実施したのは器質化肺炎の診断を確定するためであったと述べている．プレドニゾロンは，器質化肺炎のため処方されたが，lgG4 関連肺疾患のためではなかった．被験者は，フラメンコダンサー・指導者であった．放射線治療，煙霧や粉塵の曝露歴がないことを治験担当医師は確認している．被験者は器質化肺炎発症の直前に，頭痛治療を目的として漢方薬を服用している．肺機能検査は実施していない．

介入開始以降，被験者の状態は良好かつ安定であった．医師は実施計画書に従ってプレドニゾロンを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した．治療対象となったのは，片頭痛のみである．医師は，実施計画書の規定に従って治験薬 (IP) の投与を継続した．被験者は，現在 OLP に参加しているが，現在のところ盲検中であり，盲検解除は行われていない．Inebilizumab は，20[redacted]年[redacted] 月から投与されている．年 2 回の投与であることから，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にも投与されている．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降，血清 IgG4 抗体陰性に転じている．この結果は中央検査機関によるものであるが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の検査でも陰性と報告されている(力価は 0.13g/L．当院使用の単位とは異なることに留意のこと．陽性閾値は 2.01 g/L である)．後日確認すると，[redacted] 月[redacted] 日に 39℃の発熱及び咽喉痛があったが，被験者は IP 最終投与日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで何も申告しなかった．COVID-19 の市販検査キットで数回検査するも陰性であったが，症状は無処置で回復したと被験者は述べている．治験薬の最終投与から 3 日後の[redacted] 月[redacted] 日に，37.6 ℃の発

熱と悪寒が発生した．被験者は[redacted]月[redacted]日に受診し，ID NOW COVID-19 検査は陰性であったが，CT 検査では右下葉の胸膜直下を中心としてすりガラス陰影が認められた．間質性肺炎が疑われた．被験者は，精密検査のため当院を受診した．疾患の経過から薬剤性間質性肺炎と診断することが妥当と考えられたことから，原因として Inebilizumab 又はチョウトウサンが疑われた．チョウトウサンは，片頭痛治療のため神経内科医により処方されたものである．

当該事象には，CD19 モノクローナル抗体を投与したことによる感染症と因果関係の可能性が考えられたものの，この事象に先だって起こった細菌感染や真菌感染との関連性は低かった．ウイルス感染との因果関係は否定できない．すでに病院により簡便な COVID-19 検査が行われているものの，医師は再度 COVID-19 検査を行うこととしている．当科では入院を一時停止していることから，凍結切片生検の実施は躊躇される．[redacted]月[redacted]日に外来で BAL 検査 (網羅的感染症 PCR 検査を含む) を行う予定となっており，感染症が原因である可能性を排除しつつ，段階的分析法の結果を確認して，診断を行うこととしている．病状が悪化していることから担当医は，治験の参加を考慮して，明日プレドニゾロン 30 mg を開始することが必要と考えている．感染症が原因でないことが判明し，採取した血液サンプルが自己抗体陰性であった場合，薬剤性肺障害が関与している可能性が高くなる．DLST 検査の実施は不可能であることから，除外診断に基づいて診断することとなる．

以下の理由により，治験担当医師は，IgG4-RD が肺症状を呈したのではないと考えている．1. 被験者には発熱があり，発熱は IgG4- RD を否定する確たる予測因子の一つであること．2. 画像解析関連．肺門リンパ節腫脹や縦隔リンパ節腫脹は IgG4 関連呼吸器疾患に好発するが，被験者にはそのような症状を認めないこと．3.被験者は血清学的検査結果が安定していたこと．すなわち，20[redacted]年[redacted]月以降，血清 IgG4 検査は陰性であった．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日からプレドニゾロン 30 mg/日の服用を開始している．その後，プレドニゾロンの用量を漸減し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止している．治験担当医師から相談を受けた呼吸器科医は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者を診察し，X線画像を撮影している．呼吸器科医はプレドニゾロンの投与不要と判断し，治験担当医師は呼吸器科医が記載したカルテを確認し，症状は回復したと判断した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者の診察は行われていない．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に器質化肺炎の事象の転帰は回復とされた．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．器質化肺炎の発症時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，スマトリプタンコハク酸塩があった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) グルコース高値 (mmol/l) [8.7 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [2.04 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], 好中球/白血球比高値 (%) [77.6 %, 範囲 = (40.5 - 75)] 及び N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.63 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)] (Period 2) アルカリホスファターゼ高値 (u/l) [113 U/L, 範囲 = (35 - 104)], 平均赤血球容積低値 (fl) [78 fL, 範囲 = (80 - 100)], グルコース高値 (mmol/l) [7.5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)] 及びヘモグロビン低値 (g/l) [110 g/L, 範囲 = (115 - 158)]．当該事象の開始時点 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, Day 569, Period 2) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目

ではベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], ヘマトクリット低値 [0.33 , 範囲 = (0.34 - 0.48), BL =正常], 白血球低値 (10^9/l) [2.76 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常], 及び好中球分葉核球低値 (10^9/l) [1.61 10^9/L, 範囲 = (1.96 - 7.23), BL=正常]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 666, Period 2) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値 (u/l) [45 U/L, 範囲 = (8 - 40), BL = 正常], グルコース正常値 (mmol/l) [5.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], ヘマトクリット低値 [0.33 , 範囲 = (0.34 - 0.48), BL =正常], 及び白血球低値 (10^9/l) [3.73 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7), BL =正常].

IP に対する対応は，治験薬の投与中止であった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連ありと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 599) に終了し，転帰は回復であった.

（31）被験者[redacted]（虫垂炎）

被験者[redacted]は，VIB0551-P3S2 試験に参加した 5[redacted]歳アジア人男性であった．この被験者の主な既往歴（用語，年）を以下に示す.

虫垂炎	20[redacted]	IgG4-RD: 顎下腺	uncoded,20[redacted]
IgG4-RD: 膵臓	uncoded,20[redacted]	―	―

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 122) に虫垂炎 (Grade 3) が発現し，重篤な有害事象 (SAE) とみなされた．重篤とみなされた理由は，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった．当該事象発現時，被験者は治療中であった．症例報告書からは，当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日，被験者に腹痛及び嘔吐が発現した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は近院を受診した．虫垂炎と診断され，抗生剤が処方された．抗生剤は著効し，数日の内に虫垂炎はほぼ回復した (この時点では被験者は入院せずに治療). その後被験者に対して，虫垂炎の再発を防止するため，虫垂切除術が推奨された．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日，虫垂切除術のため入院となる．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，虫垂切除術を施行した．輸液及び抗生剤の静注投与を開始．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を開始した．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，被験者は回復し退院した.

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．虫垂炎発現時点及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，ラタノプロストがあった.

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 平均赤血球容積高値 (fl) [100 fL, 範囲 = (79 - 96)], 赤血球低値 (10^12/l) [4.1 10^12/L, 範囲 = (4.5 - 6.4)], グルコース高値 (mmol/l) [6.8 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [6.5 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド低値 (ug/l) [3.64 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)] 及び蛋白低値 (g/l) [60 g/L, 範囲 = (61 - 84)] (Period 2) 平均赤血球容積高

値 (fl) [97 fL, 範囲 = (79 - 96)], 赤血球低値 (10^12/l) [4.3 10^12/L, 範囲 = (4.5 - 6.4)], 白血球低値 (10^9/l) [3.64 10^9/L, 範囲 = (3.8 - 10.7)] 及びリンパ球低値 (10^9/l) [0.74 10^9/L, 範囲 = (0.91 - 4.28)]. 当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 115, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：平均赤血球容積正常値 (fl) [95 fL, 範囲 = (79 - 96), BL =高] 及び蛋白正常値 (g/l) [64 g/L, 範囲 = (61 - 84), BL =低]. 当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 141, Period 1) 後の直近の臨床試験日において, 臨床試験で定める臨床検査結果のうち, 以下の項目ではベースラインと異なっていた：平均赤血球容積正常値 (fl) [93 fL, 範囲 = (79 - 96), BL =高] 及び蛋白正常値 (g/l) [65 g/L, 範囲 = (61 - 84), BL =低].

IP に対する対応は, 治験薬の用量を変更しないことであった. 治験担当医師は, 当該 AE について IP との関連なしと判断した. 当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 (Day 278) に終了し, 転帰は回復であった.

（32）被験者[redacted] （COVID-19）

被験者[redacted]は, VIB0551-P3S2 試験に参加した 8[redacted] 歳アジア人男性であった. この被験者の主な既往歴（用語, 年）を以下に示す.

白内障	20[redacted]	心房粗動	20[redacted]
胆石症	20[redacted]	心房粗動	20[redacted]
慢性腎臓病	20[redacted]	良性前立腺肥大症	20[redacted]
便秘	20[redacted]	高尿酸血症	20[redacted]
高血糖	20[redacted]	不整脈	20[redacted]
IgG4-RD: 涙腺	uncoded,20[redacted]	心房細動	20[redacted]
IgG4-RD: リンパ節	uncoded,20[redacted]	僧帽弁狭窄症	20[redacted]
IgG4-RD: 縦隔 (縦隔線維症)	uncoded,20[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	19[redacted]
IgG4-RD: 他の臓器	uncoded,20[redacted]	－	－

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 127) に COVID-19 (Grade 2) が発現し, 重篤な有害事象 (SAE) とみなされた. 重篤とみなされた理由は,「治療のため入院又は入院期間の延長が必要」であった. 当該事象発現時, 被験者は治療中であった. 症例報告書からは, 当該事象の治療に薬剤が投与されたか否かは不明である.

20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日, 夜間に 38.6℃の発熱があった. 抗原キット検査は陽性であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者と同居している家族がかかりつけ医に電話連絡し, 被験者が保健センターから入院の連絡待ちとのことであった. 被験者は, Grade2 の COVID-19 により入院した. 重篤化のおそれがあることから経過観察のために入院措置が必要と判断された.

20[redacted] 年[redacted][redacted] 日入院後にレムデシビル注入が開始された. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, 被験者は入院以降発熱なく推移していた. 胸部 X 線検査では明らかな肺炎は認められなかった. レムデ

シビル注入を中止した．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日発熱なく，血液検査では炎症反応の悪化を認めなかった．Grade 1 の新型コロナウイルス感染であり，軽度と考えられた．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者の状態安定であり，退院となった．

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者は Week 20 の来院検査を行った．発熱や呼吸器症状は認められなかった．被験者は新型コロナウイルス感染から回復したと判定された．

当該事象の前後 7 日間に他の AE は記録されていない．COVID-19 肺炎の発現時及びその 3 日前までに使用していた薬剤には，アルファカルシドール，塩酸アンブロキソール，ジゴキシン，デュラグルチド，デュタステリド，エプレレノン，フェブキソスタット，フロセミド，ランソプラゾール，ルビプロストン，塩酸プロパフェノン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤，タダラフィル及びワルファリンカリウムがあった．

被験者には，ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた：(Period 1) 活性化部分トロンボプラスチン時間高値 (s) [35.3 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], グルコース高値 (mmol/l) [6.4 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6)], ヒアルロン酸高値 (ug/l) [101.16 ug/L, 範囲 = (6.7 - 87.12)], 免疫グロブリン G サブクラス 4 高値 (g/l) [4.01 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01)], リンパ球/白血球比低値 (%) [12.2 %, 範囲 = (15.4 - 48.5)], 好中球/白血球比高値 (%) [82 %, 範囲 = (40.5 - 75)], プロトロンビン時間高値 (s) [26.1 s, 範囲 = (9.7 - 12.3)] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [7 /HPF, 範囲 = (0 - 3)] (Period 2) 活性化部分トロンボプラスチン時間高値 (s) [32.7 s, 範囲 = (21.9 - 29.4)], プロトロンビン時間高値 (s) [13.8 s, 範囲 = (9.7 - 12.3)], 単球/白血球比高値 (%) [10.8 %, 範囲 = (2.6 - 10.1)], N 末端 III 型プロコラーゲンペプチド高値 (ug/l) [19.12 ug/L, 範囲 = (4.19 - 14.25)], 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 高値 (ug/l) [355.8 ug/L, 範囲 = (54 - 239.9)] 及び尿中赤血球高値 (/hpf) [4 /HPF, 範囲 = (0 - 3)]．当該事象の開始時点 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 113, Period 1) 又はそれ以前の直近の臨床検査結果では，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [1.12 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [26.8 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球/白血球比高値 (%) [10.8 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =正常], 好中球/白血球比正常値 (%) [55.2 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高], 比重高値 [1.064 , 範囲 = (1.006 - 1.03), BL =正常] 及び ph 高値 [8.5 , 範囲 = (5 - 8), BL =正常]．当該事象の開始 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日, Day 142, Period 1) 後の直近の臨床試験日において，臨床試験で定める臨床検査結果のうち，以下の項目ではベースラインと異なっていた：グルコース正常値 (mmol/l) [5 mmol/L, 範囲 = (3.9 - 5.6), BL =高], 免疫グロブリン G サブクラス 4 正常値 (g/l) [0.87 g/L, 範囲 = (0.03 - 2.01), BL =高], リンパ球/白血球比正常値 (%) [37.9 %, 範囲 = (15.4 - 48.5), BL =低], 単球/白血球比高値 (%) [12.3 %, 範囲 = (2.6 - 10.1), BL =正常], 好中球/白血球比正常値 (%) [46.1 %, 範囲 = (40.5 - 75), BL =高] 及び尿中赤血球正常値 (/hpf) [2 /HPF, 範囲 = (0 - 3), BL =高].

IP に対する対応は，治験薬の用量を変更しないことであった．治験担当医師は，当該 AE について IP との関連ありと判断した．当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 142) に終了し，転帰は回復であった．