患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：足変形

報告者の用語：hallux valgus (right forefoot)、hammer toe deformity(digits 2-5)、deformity of left forefoot with RA

発現日（重篤と判断された日）：hallux valgus (right forefoot)、hammer toe deformity(digits 2-5)：04-JAN-20[redacted]（Day 207）、deformity of left forefoot with RA：24-JUN-20[redacted]（Day 379）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：hallux valgus (right forefoot)、hammer toe deformity(digits 2-5)：回復（持続期間 369 日）、deformity of left forefoot with RA：軽快

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：注射部位紅斑（Day 1、15、29、57、74、85、99、183、197、228、239、253、267、281、295、309、326、337、354）、鼻咽頭炎（Day 70）、足変形（Day 99）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	44
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Sjogren's syndrome ([redacted] Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	[redacted]	[redacted]	COST
ETANERCEPT	[redacted]	[redacted]	LACK OF EFFICACY
CERTOLIZUMAB	[redacted]	[redacted]	OTHER
CERTOLIZUMAB	[redacted]	[redacted]	COST

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]	[redacted]	10	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]	[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
TEPRENONE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
HYALURONIC ACID	OTHER	OPHTHALMIC	[redacted]	ONGOING

経過：

Day 99（20[redacted]年 9 月 18 日）、関節リウマチに伴う両足の前足部の変形による歩行時疼痛の増悪のため整形外科を受診した。患者は、右前足部の外反母趾（PT：足変形）（中等度）、右第 2～5 足趾

の槌趾変形（PT：足変形）（中等度）及び関節リウマチに伴う左前足部の変形（PT：足変形）（中等度）と診断され、外科手術適応と判断された。同年* 11月27日、CRPは0.02 mg/dL（基準範囲：0～0.29 mg/dL）であった。

治験薬は同年* 12月25日の投与後に一時的に中断された。MTXは翌年* 1月1日、葉酸は翌年* 1月3日の投与後に一時的に中断された。

翌年* 1月4日、右足の外反母趾及び第2～5足趾の槌趾変形手術のため入院し、本事象はSAEとして報告された。翌年* 1月5日、外反母趾（右前足部）に対し、第1中足骨の矯正骨切り術及び長母趾伸筋腱の腱延長術が施行された。第2、4、5足趾に対しては中足骨短縮骨切り術、第3、4、5足趾に対しては趾伸筋腱の腱延長術を施行し、第2～5足趾の中足骨基節骨間関節の槌趾変形を観血的に整復した。セファゾリンナトリウム2 g/日及びテプレノン50 mg（いずれも翌年* 1月6日まで）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム200 mgの投与が行われた。翌年* 1月6日、術後経過が良好であったため経口摂取が開始された。疼痛治療としてメロキシカム10 mg/日が経口投与された（翌年* 1月26日まで）。水溶性プレドニン15 mgの静脈内投与が行われた。翌年* 1月7日、プレドニゾロン12.5 mg（翌年* 1月12日まで）、テプレノン50 mg 1日3回（翌年* 6月27日まで）の経口投与が開始された。翌年* 1月8日、CRPが0.02 mg/dL未満に低下した。

翌年* 1月12日、右下肢の骨癒合の確認のためX線検査を実施した。翌年* 1月13日、プレドニゾロンが手術前の10 mg/日に変更された（翌年* 6月27日まで）。翌年* 1月22日にMTX、翌年* 1月24日に葉酸の投与がそれぞれ再開された。翌年* 1月25日、術後経過良好のため治験薬の投与が再開された。翌年* 1月26日、創部痛の軽快がみられたためメロキシカムの経口投与を終了した。Kワイヤーを抜去し、足底板（アーチサポート）を施行した。翌年* 1月27日、CRPは0.03 mg/dLであった。翌年* 2月2日、スプリント（外部固定）が除去された。右下肢の骨癒合の確認のためX線検査を実施した。翌年* 2月4日、足底板を装着し、足底接地歩行及び足趾の自動運動が開始された。右下肢の骨癒合の確認のためCT検査を実施した。明らかな関節リウマチの悪化はなく、T字杖歩行が可能となった。翌年* 2月6日、術後経過良好により退院した。

翌年* 4月1日、右下肢の骨癒合の確認のためX線検査を実施した。翌年* 5月30日、右下肢のX線検査により第1、4、5中足骨の癒合が確認されたが、第2中足骨の癒合不全が認められた。翌年* 5月30日、治験薬の最終投与が行われ、患者は試験を完了した。

翌年* 6月24日、関節リウマチに伴う左前足部変形手術のため入院し、本事象はSAEとして報告された。MTXは翌年* 6月24日、葉酸は翌年* 6月26日の投与後に一時的に中断された。翌年* 6月28日、左第4中足骨の矯正骨切り術及び左第2～5中足骨の短縮骨切り術が施行された。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100 mgの静脈内投与及びプレドニゾロン5 mg/日の経口投与が行われた。翌年* 6月29日、創部痛の緩和のためメロキシカムの投与が開始された。水溶性プレドニン15 mgが静脈内投与された。同日のCRPは0.73 mg/dLであった。翌年* 6月30日、手術創部の感染予防のため硫酸ゲンタマイシン軟膏の投与が開始された（翌年* 7月26日まで）。プレドニゾロン12.5 mg/日経口投与が行われた。左足免荷にて車椅子乗車が開始された。

MTX は 翌年*　7 月 1 日の投与後に一時的に中断された。翌年*　7 月 5 日、左下肢の X 線検査で骨の癒合不全がみられ、プレドニゾロンを 10 mg/日に変更した。翌年*　7 月 6 日、術創部肉芽形成促進のためアルプロスタジル軟膏による治療が開始された。翌年*　7 月 8 日、CRP は 0.17 mg/dL であった。翌年*　7 月 13 日、両松葉杖歩行が開始された。翌年*　7 月 21 日、創部治癒促進のためトラフェルミンが投与された（翌年*　7 月 26 日まで）。翌年*　7 月 25 日～翌年*　7 月 27 日、創部培養は陰性であった。翌年*　7 月 30 日、一時的に中断した硫酸ゲンタマイシン軟膏を再開し 翌年*　8 月 31 日まで投与された。

翌年*　8 月 2 日、創部培養の検査結果は陰性であった。一時的に中断したアルプロスタジル軟膏を再開し 翌年*　8 月 31 日まで投与された。足底板を使用し歩行器にて歩行練習が開始された。翌年*　8 月 15 日、一時的に中断したトラフェルミンの投与が再開された（翌年*　8 月 31 年まで）。翌年*　8 月 16 日、左下肢の X 線再検査で変化はみられなかった。創治癒は得られていないが、培養結果陰性により MTX 4 mg/週を開始した。翌年*　8 月 22 日、関節リウマチによる疼痛が増悪し、プレドニゾロンを 15 mg/日に増量した（翌年*　8 月 29 日まで）。翌年*　8 月 23 日、MTX の投与は中止された。翌年*　8 月 29 日、サポートなしの独歩が可能となった。

翌年*　8 月 30 日、プレゾニゾロンを 12.5 mg/日に変更した。翌年*　8 月 31 日、CRP は 0.60 mg/dL であった。創部発赤、創部周囲の褐色膿が認められた。創部培養の結果 Staphylococcus aureus 少量が検出された。スルタミシリントシル酸塩水和物 6 g/日が開始された（翌年*　9 月 6 日まで）。リハビリテーションは中断された。

翌年*　9 月 1 日、歩行器による歩行を禁止し、車椅子自走可とされた。翌年*　9 月 5 日、CRP は 0.62 mg/dL であった。翌年*　9 月 6 日、創部培養で Staphylococcus aureus 少量が再検出された。翌年*　9 月 7 日、創部培養の結果より、セファゾリンナトリウム 2 g 及びクリンダマイシンリン酸エステル注射液 1200 mg/日が開始された（翌年*　9 月 20 日まで）。翌年*　9 月 15 日、左下肢の X 線検査で再度骨の癒合不全がみられた。

翌年*　9 月 20 日、CRP は 2.55 mg/dL であった。創部培養結果は陰性であった。

同日、右下肢の X 線検査で骨癒合が確認された。独歩が可能となり、翌年*　9 月 20 日、患者は右前足部の外反母趾及び第 2～5 足趾の槌趾変形から回復した。

翌年*　9 月 21 日、臨床検査結果より抗菌薬がリネゾリド注射液 1200 mg/日に変更された。翌年*　10 月 1 日、創部培養は陰性であった（最終報告日 翌年*　10 月 11 日）。

翌年*　10 月 4 日、CRP は 1.33 mg/dL であった。翌年*　10 月 5 日、X 線検査で左下肢の骨の癒合不全がみられた。リネゾリド注射液が経口錠 1200 mg/日へ変更された。翌年*　10 月 11 日、CRP は 1.59 mg/dL であった。

翌年*　10 月 12 日、術創部治癒がみられ、創部培養結果より患者は関節リウマチに伴う左前足部の変形から軽快と判断され退院した。リネゾリドは CRP 及び骨髄炎への懸念により継続され、患者は外来にて経過観察された。治験責任医師により、足変形と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：リンパ腫

報告者の用語：malignant lymphoma

発現日（重篤と判断された日）：15-DEC-20[redacted]（Day 525：POST-STUDY）

重症度：-

治験薬の処置：-

転帰：未回復

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：偶発的過量投与（Day 336）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	66
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Appendicitis (19[redacted]) Pneumothorax (19[redacted]) Gastrointestinal ulcer ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Myocardial infarction ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Stent placement ([redacted]-20[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
ACETYLSALICYLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	100	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ESOMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 525（20[redacted]年 12 月 15 日、データベースロック後）、悪性リンパ腫（PT：リンパ腫）を発現し、SAE として報告された。

Day 350（同年* 6 月 23 日）、治験薬の最終投与が行われ、患者は試験を完了した。MTX 及び葉酸は試験終了後も継続した。同年* 12 月 15 日、患者は胃の悪性腫瘍の疑いにより入院となった。患者は 同年* 12 月初旬に黒色便を認め、経過観察されていた。ヘモグロビン値は 7.4 g/dL（基準範囲：13.5～17 g/dL、ベースライン値：141 g/L［基準範囲：125～170 g/L］）、ヘマトクリットは 23.4%（基

準範囲：40～50%、ベースライン値（比）：0.43［基準範囲：0.4～0.5］）と低下し、白血球数は 114 に増加した（基準範囲：35～85、単位不明、ベースライン値：7.70 × 10^3/μL［基準範囲：3.8～10.7］）。赤血球数は 254（基準範囲：430～570［単位不明］、ベースライン値：4.2 × 10^3/μL）に減少し、CRP は 9.35 mg/dL に上昇がみられた（基準範囲：0～0.29 mg/dL、ベースライン値：0.793 mg/dL）。患者は加療精査のため入院となり、止血剤の持続点滴が開始された。

同年* 12 月 16 日、胃内視鏡検査で胃の腫瘍所見が認められた。

同年* 12 月 20 日、生検目的で胃内視鏡検査を再度実施し、組織標本が病理検査に提出された。同年* 12 月 27 日、悪性リンパ腫の確定診断がされた。同年* 12 月 28 日、夕方より MTX の投与を中止した。

最終情報入手日の時点で患者は本事象から未回復と判断された。治験責任医師により、リンパ腫と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：骨粗鬆症

報告者の用語：severe osteoporosis

発現日（重篤と判断された日）：30-JUL-20[redacted]（Day 179：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：未回復

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：貨幣状湿疹（Day 15）、齲歯（Day 29）、眼瞼炎（Day 64）、骨粗鬆症（Day 172）、皮膚乳頭腫（Day 176）、鉄欠乏性貧血（Day 197）、関節腫脹（Day 209）、皮膚びらん（Day 211）、背部痛（Day 239）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo switching to Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (25-MAY-20[redacted])
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Cataract ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Herpes zoster ([redacted]-20[redacted]) Radius fracture ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Ulna fracture ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	120	mg	ORAL	-
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	4	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
MISOPROSTOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TERIPARATIDE	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 172（20[redacted]年 7 月 23 日）、重度骨粗鬆症（PT：骨粗鬆症）を発現した。本事象は治験責任医師により医学的に重要な事象と判断され、同年* 7 月 30 日に SAE として報告された。

同年* 7 月 23 日、来院時の骨密度検査（DXA 法）で腰椎正面 54%、左大腿骨 58%であり（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の測定結果：腰椎正面 51%、左大腿骨 56%）、検査結果により重度骨粗鬆症と診断された。プレドニゾロンを 3 mg/日から 2 mg/日、更に 1 mg/日まで漸減し、同年* 9 月 28 日にプレドニゾロンの投与を中止した。

同年*　8月31日～同年*　9月1日に経皮吸収型ケトプロフェン30.0 mgの投与が行われたが、症状の改善は認められなかった。治験薬に対する措置はとられなかった。

翌年*　1月18日の骨密度検査では腰椎正面58%、左大腿骨59%であり、骨粗鬆症の悪化は認められなかった。翌年*　2月1日及び翌年*　3月14日の診察時に新たな骨折は認められなかった。骨折の発現リスクが高いため、患者は試験終了まで経過観察された。治験薬の投与は予定通り継続し、患者は試験を完了した。

最終情報入手日の時点で、患者は本事象から未回復と判断された。治験責任医師により、骨粗鬆症と治験薬及びMTXとの因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：橈骨骨折

報告者の用語：fracture of the distal radius

発現日（重篤と判断された日）：30-OCT-20[redacted]（Day 220）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：口内炎（Day -2）、頭痛（Day 122）、橈骨骨折（Day 217）、不眠症（Day 221）、蕁麻疹（Day 225）、上気道感染（Day 332）、浮動性めまい（Day 363）、鼻咽頭炎（Day 408）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Hysterectomy ([redacted]-19[redacted]) Uterine leiomyoma ([redacted]-19[redacted]) Duodenal ulcer (20[redacted]) Gastrointestinal ulcer (20[redacted]) Benign neoplasm of adrenal gland ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hepatic cyst ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Renal cyst ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Herpes simplex ([redacted]-20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
CERTOLIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	OTHER
CERTOLIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	OTHER

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	120	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 217（20[redacted]年 10 月 27 日）、橈骨遠位端骨折（PT：橈骨骨折）（重度）を発現した。患者はマットにつまずいて転倒した際に左手を床についた。転倒前に症状の訴えはなかった。同年* 10 月 28 日、X 線検査で橈骨遠位端骨折と診断された。処置として手術のための入院を要したため、本事象は同年* 10 月 30 日に SAE として報告された。

同年* 11 月 2 日、橈骨骨接合術が施行された。手術後、感染は認められず経過は良好であった。同年* 11 月 16 日、治験薬投与後に退院となった。最終情報入手日の時点で患者は本事象から軽快と判断された。治験責任医師により、橈骨骨折と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、四肢静脈血栓症、譫妄

報告者の用語：pneumocystis pneumonia、lower extremities phlebothrombus(right)、deliria

発現日（重篤と判断された日）：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎：09-FEB-20[redacted]（Day 231）、四肢静脈血栓症：08-MAR-20[redacted]（Day 259）、譫妄：05-APR-20[redacted]（Day 287：POST-STUDY）

重症度：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎：重度、四肢静脈血栓症、譫妄：中等度

治験薬の処置：投与中止（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）

転帰：回復

（持続期間：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 57 日、四肢静脈血栓症 116 日、譫妄 136 日）

治験薬との因果関係：関連あり（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）

その他の有害事象（PT）：尿路感染（Day -14）、皮下血腫（Day 141）、皮膚亀裂（Day 143）、手根管症候群（Day 171）、口腔ヘルペス（Day 212）、高カリウム血症（Day 235）、譫妄（Day 237）、眼瞼炎（Day 240）、全身紅斑（Day 241）、腎機能障害（Day 241）、口腔カンジダ症（Day 244）、薬物性肝障害（Day 246）、下痢（Day 248）、肛門びらん（Day 249）、口唇びらん（Day 252）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（Day 274）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo switching to Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	65
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Benign prostatic hyperplasia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hypertension ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Renal impairment ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Joint arthroplasty ([redacted]-20[redacted]) Onychomycosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Tinea pedis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Joint arthroplasty ([redacted]-20[redacted]) Hyperkeratosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	200	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
TEPRENONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
AZILSARTAN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
BUTENAFINE	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
EFINACONAZOLE	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LANOCONAZOLE	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ZINC	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 231（20[redacted]年2月9日、プラセボからサリルマブ 200 mg 投与に切り替え後 63 日目）、ニューモシスティス肺炎（PT：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）（重度）を発現し、SAE として報告された。

同年* 2月9日、乾性咳嗽、呼吸困難及び発熱のため病院を受診した。同日の白血球数及び ANC は得られなかったが、同年* 2月3日の白血球数は 5.6 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：6.9 Giga/L）、ANC は 4.96 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.67 Giga/L）であった。初回検査時の体温は 38.4℃、血中酸素飽和度（SpO_2）60～70%であった。

同日、非侵襲的陽圧換気療法導入により SpO_2 90～95%であり、高度集中治療室に入院となった。CT 検査で両側全肺野に広がるすりガラス様陰影が認められた。二酸化炭素分圧（$mPCO_2$）は 31.9 mmHg（基準範囲：35～45 mmHg）、酸素分圧（mPO_2）34.1 mmHg（基準範囲：75～100 mmHg）、重炭酸イオン（$cHCO_3$ act）22.1 mmol/L、塩基過剰（cBE）（vt）-0.8 mmol/L 及びオキシヘモグロビン（%）64.1%（基準範囲：94～97%）であった。喀痰細菌検査で真菌感染が示され、ポリメラーゼ連鎖反応検査でニューモシスチス・カリニ陽性であった。感染部位は下気道及び上気道と報告された。患者はニューモシスティス肺炎と診断され、同年* 2月9日からスルファメトキサゾール／トリメトプリムの経口投与、メロペネム、メチルプレドニゾロン、シベレスタット及びソリタ-T1 号の静脈内投与が行われた。

同年* 2月10日、$mPCO_2$ 27.4 mmHg、mPO_2 66.6 mmHg、$cHCO_3$ act 19.5 mmol/L、cBE（vt）-2.8 mmol/L 及びオキシヘモグロビン 91.3%であった。SpO_2 が 88～91%と不安定なため、気管挿管を実施した。同日、デクスメデトミジン（同年* 2月10日～同年* 2月16日）及びメロペネム（同年* 2月10日～同年* 2月17日）の静脈内投与が行われた。

同年* 2月11日、SpO_2 94%であった。同年* 2月12日からメチルプレドニゾロンをプレドニゾロン静脈内投与に切り替えた。同年* 2月15日、呼吸状態の改善傾向がみられたため抜管した。酸素マスク 6 L/min にて SpO_2 95%であった。

Day 237（同年* 2月15日）、譫妄（中等度）を発現した。同年* 2月16日にハロペリドールの静脈内投与が行われ、同年* 2月16日からリスペリドンの経口投与を開始した。

同年* 2月16日、一般病棟へ転棟した。呼吸状態は酸素補給 1～2 L/min で管理された。同年* 2月15～16日の検査で、$mPCO_2$ 31.1 mmHg、mPO_2 67.6 mmHg であった。同年* 2月17日、喀痰細胞診において明らかなニューモシスチス・カリニ原虫の出現は認められなかったが、喀痰細菌検査の結果 β-D グルカン値 67.2 pg/mL（基準範囲：0～20 pg/mL）であり、臨床症状からニューモシスティス肺炎と診断された。治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年* 2月3日であった。スルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与は 同年* 2月24日まで継続した。プレドニゾロン、静注用電解質液、

ガレノキサシン、フェキソフェナジン及びレボフロキサシンの投与が行われた。同年* 2月 17 日、白血球数の最終報告値は 13.1 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）、ANC は 11.34 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.67 Giga/L）であった。

Day 259（同年* 3月 8 日）、下肢静脈血栓（右）（PT：四肢静脈血栓症）（中等度）を発現し、SAE として報告された。長期入院による末梢静脈からのルート確保の困難及び患者のカテーテル自己抜去防止のため、同年* 3月 8 日、右鼠径部へ中心静脈（CV）カテーテル留置予定で下肢静脈超音波検査を実施した。右下肢画像で腸骨静脈から総大腿静脈まで血栓像が認められた。腸骨静脈分岐部直上の下大静脈にかけて血塊が広範に認められた。血流シグナルはなく、複数の血栓が不均一に確認された。右下肢の浅大腿静脈から膝窩静脈には明らかな血栓はなく、血流が検出された。また、左下肢の腸骨から浅大腿静脈並びに膝窩静脈に明らかな血栓はなかった。下肢静脈血栓（右）と診断され、ヘパリンが投与された（同年* 3月 14 日まで）。同年* 3月 9 日、左鼠径部に CV カテーテル留置術が施行された。同年* 3月 10 日、下肢静脈血栓による合併症はなく、左鼠径部 CV カテーテル留置に問題はみられなかった。同年* 3月 11 日、深部静脈血栓症（DVT）が疑われたため下肢静脈超音波検査を実施した。前回検査時と比較して血栓のエコー輝度が上昇し、両下腿静脈が十分に確認できなかったことから、DVT は硬化性と考えられた。ヘパリンを中止し、同年* 3月 15 日、リバーロキサバンが開始された。

同年* 4月 1 日、X 線検査で肺炎の改善傾向が示された。同年* 4月 5 日、譫妄が改善しないため他院へ転院となった。譫妄は入院期間の延長を要し、同日、SAE として報告された。同年* 4月 5 日、患者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎から回復した。同年* 5月 30 日、患者は転院先を退院した。同年* 6月 29 日、患者は譫妄から回復した。同年* 7月 1 日、患者は四肢静脈血栓症から回復した。

治験責任医師により、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。また、譫妄及び四肢静脈血栓症と、治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：側弯症

報告者の用語：degenerative lumbar scoliosis

発現日（重篤と判断された日）：03-FEB-20[redacted]（Day 198）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 172 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：湿疹（Day -11）、湿疹（Day 11）、湿疹（Day 25）、側弯症（Day 42）、湿疹（Day 82）、爪真菌症（Day 101）、鼻咽頭炎（Day 102）、鼻咽頭炎（Day 116）、鼻咽頭炎（Day 171）、背部痛（Day 253）、好中球数減少（Day 253）、湿疹（Day 256）、爪真菌症（Day 256）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	68
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS III since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Joint arthroplasty (19[redacted]) Scoliosis (19[redacted]- Ongoing) Joint arthroplasty (20[redacted]) Sinusitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Cervical radiculopathy ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Spinal column stenosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Spinal osteoarthritis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Vertebral foraminal stenosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ABATACEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	COST

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	200	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
CARBOCISTEINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CLARITHROMYCIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PREGABALIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
GARENOXACIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 42（20[redacted]年 8 月 31 日）、腰椎変性側湾症（PT：側弯症）（重度）を発現した。症状として疼痛及び変形性腰椎症がみられた。

同年* 11 月 10 日、腰痛のため医師より手術を勧められ、同年* 11 月 25 日、他院を紹介受診した。翌年* 1 月 6 日、同病院にて手術を要する腰椎変性側湾症と診断され、翌年* 2 月 5 日に手術が予定された。

翌年* 2 月 3 日、手術による処置のため入院し、本事象は SAE として報告された。治験薬は 翌年* 1 月 21 日の投与後に一時的に中断された。翌年* 2 月 12 日、退院した。翌年* 2 月 18 日、患者は側弯症から回復と判断され、同日に治験薬の投与が再開された。

Day 253（翌年* 3 月 29 日）、好中球減少（PT：好中球数減少）（軽度）を発現した。同日の白血球数は 3.2 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：6.3 Giga/L）、ANC は 1.93 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.14 Giga/L）であり、ヘモグロビン、リンパ球及び血小板数は基準範囲内であった。治験薬に対する措置はとられなかった。翌年* 5 月 24 日、患者は好中球数減少から回復した。

治験責任医師により、側弯症と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：腰部脊柱管狭窄症

報告者の用語：worsening of lumbar spinal stenosis

発現日（重篤と判断された日）：14-JAN-20[redacted]（Day 304）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 62 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：肝機能異常（Day 71）、脊柱管狭窄症（Day 73、Day 84［重篤］）、腰部脊柱管狭窄症（Day 262）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo switching to Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	72
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Chronic gastritis (20[redacted]- Ongoing) Hyperlipidaemia (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Asthma (20[redacted]- Ongoing) Dizziness ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Spinal column stenosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FELBINAC	20[redacted]	-	1	PATCH	TRANSDERMAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	-	400	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ATORVASTATIN	STATINS	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
FLUTICASONE	STEROIDS	TOPICAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
TERAZOSIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
MECOBALAMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ALDIOXA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 73（20[redacted]年 5 月 28 日）、脊柱管狭窄症の悪化（PT：脊柱管狭窄症）（重度）を発現した。患者は脊柱管狭窄症（20[redacted]年[redacted]月～）の病歴を有していた。

同年* 6 月 8 日、患者は手術のために入院し、本事象は SAE として報告された。同年* 6 月 9 日、脊柱管狭窄症に対して顕微鏡による低侵襲手術が施行された。絶食下での施行を要するため、併用薬を一時的に中断し、治験薬は 同年* 5 月 26 日の投与後に一時的に中断された。同年* 6 月 10 日、経口摂取と併用薬が再開された。

同年* 6 月 20 日、術後創の回復が確認されたため、縫合糸の抜糸が行われた。同年* 6 月 22 日、患者は本事象から回復し、退院した。同年* 6 月 23 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師により、脊柱管狭窄症と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、脊柱管狭窄症と MTX との因果関係は否定された。

Day 262（同年* 12 月 3 日）、腰部脊柱管狭窄症の悪化（PT：腰部脊柱管狭窄症）（重度）を発現した。患者は歩行のふらつきを訴え病院を受診した。翌年* 1 月 7 日、腰部脊柱管狭窄症に対する処置としてリマプロスト錠 15 µg 1 日 3 回、チザニジン塩酸塩錠 3 mg 1 日 3 回の経口投与が行われた。翌年* 1 月 14 日、手術のため入院となり、本事象は SAE として報告された。同日、CT 検査が実施された。治験薬は 翌年* 1 月 4 日、MTX は 翌年* 1 月 10 日の投与後に一時的に中断された。

翌年* 1 月 18 日、脊椎固定術、椎弓切除術及び椎弓形成術が施行された。翌年* 1 月 20 日、MTX 以外の併用薬が再開された。翌年* 1 月 28 日、術後の創傷の治癒が確認されたため退院した。翌年* 1 月 30 日、MTX の投与が再開された。翌年* 2 月 2 日、感染症は認められず、術後の経過は良好であった。同日、患者は本事象から回復し、治験薬の投与が再開された。翌年* 3 月 1 日、術後の診察で症状は安定していた。

治験責任医師により、腰部脊柱管狭窄症と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、腰部脊柱管狭窄症と MTX との因果関係は否定された。

1.6　EFC11072 試験パート A（12 週間投与）（海外第 II 相試験）

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：急性呼吸窮迫症候群、脳血管発作

報告者の用語：acute respiratory distress syndrome、stroke

発現日（重篤と判断された日）：17-FEB-20[redacted]（Day 18）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：急性呼吸窮迫症候群：関連あり、脳血管発作：関連なし

その他の有害事象（PT）：好酸球増加症（Day 15）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 100 mg q2w
Gender :	M
Age (years) :	67
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Crackles in right lower region of lung (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Hypercholesterolemia (20[redacted]- Ongoing) Pancreatitis (20[redacted]) Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]- Ongoing) Chronic atrophic gastritis (19[redacted]- Ongoing) Peptic ulcer disease (19[redacted]- Ongoing) Headache (19[redacted]- Ongoing) Osteoarthrosis (19[redacted]- Ongoing) Meningitis (19[redacted]) Carpal tunnel syndrome (19[redacted]) Allergic reaction to tetanus vaccine (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ENOXAPARIN SODIUM	OTHER	SUBCUTANEOUS		
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	OTHER	INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED)		
HYDROCORTISONE	OTHER	INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED)		

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
NOREPINEPHRINE	OTHER	INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED)		
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 67 歳白人男性で、サリルマブ 100 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 1 月 31 日に治験薬の投与を開始した。病歴として、ワクチンアレルギー、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年以降）、消化性潰瘍、萎縮性胃炎、高コレステロール血症、頭痛、髄膜炎、手根管症候群、骨粗鬆症、膵炎、ラ音があり、過去（19[redacted]～19[redacted] 年）に喫煙歴があった。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に関節リウマチと診断された。ベースライン時の胸部 X 線検査で、両側肺に狭い範囲の間質性陰影（局所線維症）が認められ、基礎疾患である関節リウマチの一徴候であると考えられた。薬剤使用歴（投与中も継続）は、オメプラゾール、MTX（15 mg/週）、folverlan、トラマドール、プレドニゾロン（10 mg/日）、ジクロフェナクであった。

Day 18（20[redacted] 年 2 月 17 日）、治験薬の 3 回目の投与から 3 日後、患者は急性呼吸窮迫症候群（重度）及び脳卒中（PT：脳血管発作）（重度）を発現した。Day 18 の夕方に呼吸困難と錯乱を発現し、病院に救急搬送された。胸部コンピュータ断層撮影（CT）を含む入院時の診断で、肺塞栓症の徴候は認められず、びまん性の両側すりガラス様浸潤影、狭い範囲の肺胞硬化、牽引性気管支拡張が認められた。間質性肺炎の鑑別診断により、これらの所見は過敏性肺臓炎に一致すると考えられた。頭部 CT の結果、右頭頂葉に急性虚血性病変が認められた。ノルアドレナリン、ヒドロコルチゾン、ネキシウム、静脈内輸液、80%酸素、クレキサンが投与された。好中球減少は認められず、好中球数は正常から増加の範囲であり、培養検査で特定の感染性病原体は特定されなかった。Day 18、治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年* 2 月 14 日（Day 15）であった。Day 19（同年* 2 月 18 日）、患者は呼吸不全の悪化と敗血症性ショックのため集中治療室に搬送された。挿管及び肺換気装置が装着され、cilastin／イミペネムの静脈内投与による抗菌治療が開始された。好中球増加症が認められたが、前回の測定時よりやや軽快していた。患者の肺機能低下は継続し、ノルアドレナリンによる循環血液量の補助治療が行われた。

Day 25 及び Day 26（同年* 2 月 24 日及び 25 日）、胸部 X 線検査で重大な変化は見られず、経皮的気管切開術が施行された。Day 29（同年* 2 月 28 日）、胸部 X 線検査で右肺上葉の陰影減少が認められた。超音波検査で胸腔内貯留液増加は認められなかった。翌日の胸部 X 線検査で、右肺に有意な両側性肺炎が認められた。Day 31（同年* 3 月 2 日）の心エコー検査で、重度の肺高血圧症を伴う右心房及び右心室の拡張が認められた。入院 14 日目の経過観察のための胸部 CT で、新たに狭い範囲の両側性の区域性又は亜区域性肺塞栓症、肺の広範な線維症が認められた。また、急性肺浸潤影を伴う重度の肺高血圧症に断続的に改善がみられた。シルデナフィル及びジギタリスが治療に追加された。Day 32（同年* 3 月 3 日）、肺 CT 血管造影の再検査で小血管の血栓塞栓症状と重度の肺線維症が認められた。発熱は持続していた。高濃度の酸素吸入（FiO_2）（90～100%）が必要とされた。数日間に

わたり心房細動が再発し、心拍数は最大で 200 bpm であった。アミオダロン塩酸塩の静脈内投与が開始され、洞調律が正常に回復した。しかしながら、伝導不全が増悪するリスクがあったため、静脈注射の中止が推奨された。

Day 33（同年* 3 月 4 日）の早朝、酸素飽和度（SpO_2）と血圧の低下が認められ、患者は死亡した。治験責任医師による最後の診察は急性呼吸窮迫症候群及び脳卒中発現の 3 日前であり、その時点で感染症の既往や徴候はなかった。患者の家族により、その後 2 日間に急性疾患や発熱の徴候はなかったと報告された。患者は過去の自動車事故による四肢の外傷が持続していたため、自宅で松葉づえを使用して歩行していた。剖検では、直接の死因は脳卒中（後頭側頭領域に 7.5 cm の梗塞）と脳浮腫の併発と報告され、高度の線維症を伴う器質化期の両側性肺炎と記録された。脳の微小膿瘍の所見から、敗血症の合併の可能性が示唆された。肺病変は慢性的なもので、これが肺性心を引き起こしたと考えられた。肺病理医により肺病変の更なる具体的な診断を行った。その結果、間質の線維化と肺の変化に明確な診断名を付けることは困難であり、本所見は免疫抑制治療によるものと考えられた。一方、病因として関節リウマチを完全に否定することはできず、おそらく急性肺炎の可能性はほとんどないと評価された。以上の所見により、敗血症と診断することは不可能であり、また、敗血症性微小塞栓が認められず、脾臓に敗血症の徴候がなかったことから、脳の微小膿瘍は梗塞周辺の好中球の集合と判断された。心臓に高度の肥大と間質の線維化が認められた。最終報告時点で、外部の病理医による追加的な評価は保留された。

治験責任医師により、急性呼吸窮迫症候群と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、脳血管発作と治験薬との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：過敏症

報告者の用語：systemic hypersensitivity reaction

発現日（重篤と判断された日）：11-JAN-20[redacted]（Day 15）

重症度：軽度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 00:40）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 100 mg qw
Gender :	F
Age (years) :	42
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Postmenopausal (20[redacted])
	Allergic rhinitis (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DEFLAZACORT	[redacted]-20[redacted]	12	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	17.5	mg	SUBCUTANEOUS	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
NARINE /01202601/	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia

発現日（重篤と判断された日）：06-JUL-20[redacted]（Day 16）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 14 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 100 mg qw
Gender :	F
Age (years) :	56
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Dicopathy (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Right hallux operation (20[redacted]) Arthrodesis (20[redacted]) Left hallux operation (20[redacted]) Varices cruris operation (20[redacted]) Varices cruris (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	20[redacted]	17.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALENDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 56 歳白人女性で、サリルマブ 100 mg qw 群にランダム化され、20[redacted] 年 6 月 21 日に治験薬の投与を開始した。病歴として、静脈瘤、骨粗鬆症、足指手術、椎間板障害、静脈瘤手術があった。患者は 20[redacted] 年[redacted] 月に関節リウマチと診断された。薬剤使用歴（投与中も継続）は、aspicam、ostenil、vitrum、MTX、葉酸であった。

Day 16（20[redacted] 年 7 月 6 日）、3 回目の治験薬投与時の臨床検査で、無症候性のグレード 4 の好中球減少症（PT：好中球減少症）（重度）を発現した。好中球数は 0.21 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。治験実施計画書に従い治験薬の投与は中止された。3 日後（同年* 7 月 9 日、Day 19）の

臨床検査で、好中球数は 0.48 Giga/L であった。患者に症状はなく、気分は良好であると報告された。健康状態に変化は認められず、感染症発現の徴候はみられなかった。患者は入院に同意しなかった。Day 19 の診察で、腋窩リンパ節のわずかな腫大が認められたが、頚部に変化は見られず、脾臓の腫大はなかった。診察の結果は正常範囲内であり、患者の状態は良好であった。治療は行われず、好中球減少症により患者は治験を中止した。治験薬の最終投与は Day 16 であった。Day 30（同年*　7 月 20 日）、院内の臨床検査で ANC が 1000 mm^3（1.66 Giga/L）超に改善した。Day 60（同年*　8 月 19 日）、経過観察のための臨床検査で好中球数が 6.98 Giga/L に増加しており、同年*　6 月 15 日のベースライン値の 5.74 Giga/L より高値であった。好中球減少症に関する自己免疫性の原因を除外するための精密検査の一環として、好中球関連抗体、抗好中球細胞質抗体、抗核抗体を測定した。検査結果はすべて陰性又は基準範囲内であった。

同年*　7 月 20 日、患者は好中球減少症から回復した。事象の持続期間は 14 日間であった。治験期間中にその他の有害事象の発現はなかった。治験責任医師により、好中球減少症と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：関節リウマチ

報告者の用語：the worsening of rheumatoid arthritis due to lack of efficacy

発現日（重篤と判断された日）：25-APR-20[redacted]（Day 70）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 20 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：関節リウマチ（Day 58）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 100mg q2w
Gender :	F
Age (years) :	40
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	-

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE SODIUM	[redacted]-20[redacted]	12.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DICLOFENAC SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

1.7　EFC11072 試験パート B（52 週間投与）（海外第Ⅲ相試験）

患者番号：[redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：脳血管発作

報告者の用語：possible stroke

発現日（重篤と判断された日）：19-SEP-20[redacted]（Day 107）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	59
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Anxiety (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Inguinal hernia surgery (19[redacted]) Right hand middle finger amputation (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALPRAZOLAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 59 歳白人男性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 6 月 5 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 20 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として不安及び高血圧（20[redacted] 年より継続）があった。患者は肥満であり喫煙者であった。その他の併用薬はアルプラゾラム及びエナラプリルであった。

Day 107（20[redacted] 年 9 月 19 日）8：50、左下半身の不全麻痺、安静時呼吸困難及び排尿困難が認められ入院した。 全身的な脱力がみられ、自力で歩行することができなかった。入院時のバイタルサイン

及び心電図は正常であった（血圧：110/70 mmHg、心拍数：80 bpm、酸素飽和度：98%）。診察時に患者は意識清明で見当識障害は認められなかった。発熱はなかった。神経学的検査で左下肢の不全麻痺（2/5）が認められた。外眼球運動は正常であった。脳神経検査に異常が認められたが、バビンスキー反射は陰性であり、髄膜症の徴候はみられなかった。その他の身体所見は正常であった。

同日 15：00、重度の感覚障害（開眼反応を有する感覚鈍麻）と急性呼吸不全を発現した。酸素飽和度は 94%であった。CT スキャンによる脳卒中の検査実施前に患者は心肺停止となった。モニターに極度の徐脈と心室固有調律が認められ、気管内挿管を行った。心肺蘇生を 50 分間行ったが、患者は 16：50 に死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験薬の最終投与は Day 85（同年*　8 月 28 日）であった。

治験責任医師は、本事象と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定委員会により、心血管死では呼吸停止及び心停止までの急速な進行によって死亡に至る可能性が最も高く、本事象は脳卒中が示唆され、さらに肺塞栓症又は心不全の可能性もあることから、心血管死による死亡と判定された。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：自殺既遂

報告者の用語：completed suicide

発現日（重篤と判断された日）：10-JAN-20[redacted]（Day 213）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	60
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Synovectomy (20[redacted]-[redacted]-[redacted]) Insomnia (20[redacted]- Ongoing) Hydrocele (20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ABATACEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 60 歳白人男性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 6 月 12 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤としてアバタセプト（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）の使用歴があった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、prednisone 10 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として20[redacted]年より継続していた不眠症があった。その他の併用薬はジクロフェナクであった。

Day 213（20[redacted]年 1 月 10 日）、患者は家族の問題により自ら縊首し自殺した。患者の息子も数年前に自殺したと報告されていた。患者の妻によると患者は長期間不眠症を患っていたが、それ以上の自

殺の原因を示唆するデータは得られなかった。

治験薬の最終投与は Day 198（昨年*　12 月 26 日）であった。

治験責任医師は、本事象と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、本事象は縊首による自殺に起因する死亡（非心血管死）と判定された。

患者番号：[redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：肺臓炎

報告者の用語：pneumonitis

発現日（重篤と判断された日）：28-SEP-20[redacted]（治験薬最終投与後 56 日）

重症度：-

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：肺臓炎（Day 44、Day 48［重篤］）、高血圧（Day 51）、非心臓性胸痛（Day 52）、譫妄（Day 52）、上腹部痛（Day 55）、悪心（Day 55）、口腔ヘルペス（Day 61）、気縦隔症（Day 78）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	68
Race :	Asian

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Pneumonia (20[redacted])
	Lipoma in middle lower neck (20[redacted]- Ongoing)
	Arava induced pneumonitis (20[redacted])
	Interstitial lung disease (20[redacted])
	Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DEFLAZACORT	[redacted]-20[redacted]	3	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
NABUMETONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
NIZATIDINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

患者は 68 歳アジア人男性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 6 月 21 日に治験薬の投与を開始した。患者は20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤として tabalumab（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、deflazacort 3 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 9 mg で投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より減量）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、脂肪腫（20[redacted]年[redacted]月より継続）及び慢性閉塞性肺疾患（20[redacted]年[redacted]月より継続）があり、過去に喫煙歴があった。さら

に患者はレフルノミド誘発肺炎の既往歴があった。その他の併用薬はナプメトン及びニザチジンであった。

本試験開始前の 20[redacted] 年 [redacted] 月、患者はレフルノミド投与後に間質性肺疾患により入院し、ステロイドによる治療を受けた。

20[redacted] 年、右肺上葉結節病変の培養は陰性であり、肺結核は否定された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線で右肺下葉に陰影が認められたため入院した。抗菌薬の治療で改善は認められなかった。器質化肺炎は否定された。20[redacted] 年 [redacted] 月、プレドニゾロン 30 mg の投与を開始し、症状に改善がみられたが、胸部 X 線の検査結果に変化はみられなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線検査で改善が認められ、ステロイドの投与を中止した。

Day 44（20[redacted] 年 8 月 3 日）、呼吸困難、咳嗽、悪寒を発現した。発熱はなかった。Day 48（同年* 8 月 7 日）、呼吸困難の持続により呼吸器科を受診した。基礎疾患である関節リウマチの検査での胸部 X 線所見に基づき肺臓炎と診断された。Day 49（同年* 8 月 8 日）、胸部 CT スキャンにおいて、左肺上葉と下葉実質に小葉中心性肺気腫とびまん性及び斑状のすりガラス様陰影が認められた。Day 50（同年* 8 月 9 日）、気管支鏡検査では気管支内病変又は気管支痙攣は認められなかった。左肺上葉上舌区で気管支肺胞洗浄を実施した。分葉核好中球 20%、リンパ球 31%、マクロファージ 36%、好酸球 6%、好塩基球 2%、形質細胞 5%であり、Pneumocystis carinii 肺炎の嚢胞体は認められなかった。酸素療法、シプロフロキサシン、ピペラシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、コデイン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、メチルプレドニゾロン、citocin による治療を受けた。

本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 44（同年* 8 月 3 日）であった。MTX と deflazacort は Day 51（同年* 8 月 10 日）に中止された。

同年* 8 月 11 日（治験薬最終投与 8 日後）及び同年* 8 月 14 日に、胸部 X 線において両肺実質の多巣性斑状のすりガラス様陰影に断続的に改善が認められた。同年* 8 月 13 日、胸部 CT スキャンにおいて左右肺上葉の斑状小結節のサイズの縮小が認められた。

同年* 8 月 23 日、治験薬最終投与 20 日後、胸部 X 線検査に改善がみられた。室内での呼吸困難はみられなかったが、全身的な脱力が認められた。同日、CRP が高値であった（5.56 mg/dL、基準値上限：0.5 mg/dL、ベースラインの測定値なし）。胸部 CT スキャンを実施し、新たな斑状小結節が右肺上葉に認められた。

同年* 8 月 29 日（治験薬最終投与 26 日後）、両肺下葉にラ音を聴取し、労作時の呼吸困難（グレード III）がみられ症状の悪化が認められた。同年* 9 月 4 日、労作時の呼吸困難は改善し、CRP の低下がみられた。同年* 9 月 6 日、胸部 CT スキャンで両肺のすりガラス様陰影に断続的に改善がみられたが、気縦隔症が検出された。同年* 9 月 7 日、患者は酸素療法により改善し、CRP は正常に戻った。同年* 9 月 14 日、胸部 CT スキャンにより気縦隔症の改善が認められた。同日、患者は肺臓炎及び気縦隔症から回復し、退院した。

同年*　9月 28 日（治験薬最終投与 56 日後）、患者は肺臓炎により再入院した。治験責任医師により Day 44 に発現した肺臓炎と本入院との関連性は否定された。患者は 同年*　11 月 10 日に死亡した。患者の死亡について、これ以上の情報は得られなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：膵腺管癌

報告者の用語：pancreatic ductal adenocarcinoma

発現日（重篤と判断された日）：05-OCT-20[redacted]（Day 201：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：転倒（Day 31）、外傷後疼痛（Day 31）、鼻咽頭炎（Day 48）、疼痛（Day 119）、膵腺管癌（Day 138）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	64
Race :	Asian
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Diabetes melitus (20[redacted]- Ongoing) Cholecystectomy (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Spine operation (20[redacted]) Allergy (19[redacted]- Ongoing) Gastro esophageal reflux disease (Ongoing) Hypertension (Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ACARBOSE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE OROTATE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
KALLIDINOGENASE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PHAZYME /00164001/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RINO EBASTEL	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 64 歳アジア人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 3 月 19 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 7 月 9 日（Day 113）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は 20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、プレドニゾロン 5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、糖尿病（20[redacted]年[redacted]月より継続）、過敏症（19[redacted]年より継続）、胃食道逆流性疾患、高血圧及びアレルギーがあった。その他の併用薬は、アカルボース、アムロジピンオロト酸塩、セレコキシブ、カリジノゲナーゼ、塩酸メトクロプラミド、オメプラゾール、パンクレアチン／simethicone 及びエバスチン／塩酸プソイドエフェドリンであった。

Day 138（20[redacted]年 8 月 3 日）、非盲検下の救済治療中に、胃食道逆流性疾患に対する治療を中止した後、漠然とした腹痛が認められた。ラニチジン、tiropramide、almagate、sulglicotide が Day 155（同年* 8 月 20 日）から Day 159（同年* 8 月 24 日）まで投与された。

Day 198（同年* 10 月 2 日）、腹痛が改善しないため胃腸科医を受診した。Day 201（同年* 10 月 5 日）、腹部 CT において膵臓にびまん性かつ浸潤性の腫瘤が認められ、同時に左傍大動脈リンパ節、門脈、脾臓血管及び腹腔動脈の病変、並びに複数の肺転移を疑う所見がみられ、膵管腺癌が示唆された。Day 213（同年* 10 月 17 日）に入院し、翌日実施された膵体部の針生検により膵臓腺癌の診断が確定した。化学療法は受けず、疼痛管理を受けた。

本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 198（同年* 10 月 2 日）であった。

翌年* 2 月 12 日（治験薬最終投与 133 日後）、患者は膵管腺癌によりホスピスで死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、本事象は肺転移を伴う膵臓腺癌による死亡（非心血管死）と判定された。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：肺水腫

報告者の用語：cardiogenic pulmonary edema

発現日（重篤と判断された日）：30-JUL-20[redacted]（Day 21）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：好中球減少症（Day 15［重篤］）、血小板減少症（Day 15［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	56
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Right knee joint replacement (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Left hip joint replacement (20[redacted]) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Right hip fracture (20[redacted]) Right hip joit replacement (20[redacted]) Right hip joit replacement (19[redacted]) Tonsillectomy (19[redacted]) Diffuse nodular goiter (Ongoing) Hyperurikemia Nephroptosis 1 grade (Ongoing) Ulcer disease

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	19[redacted]	1	mg	ORAL	5 TIMES A WEEK
METHOTREXATE	19[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK

経過：

患者は 56 歳白人女性で、サリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 7 月 10 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（19[redacted] 年開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、骨粗鬆症（20[redacted] 年より継続）、甲状腺腫（発現日不明、以後継続）及び腎下垂症（発現日不明、以後継続）があった。その他の併用薬の使用はなかった。

20[redacted] 年 6 月 27 日、スクリーニング時の臨床検査で、白血球数 3.42 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）、ANC 2.36 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）、ヘモグロビン値 108 g/L（基準範囲：116～164 g/L）、血小板数 196 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。

同年*　7月 10 日、ベースライン時の臨床検査では、白血球数 2.26 Giga/L、ANC 1.19 Giga/L、ヘモグロビン値 100 g/L、血小板数 218 Giga/L であった。

Day 15（同年*　7月 24 日）、2回目の治験薬投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数 0.85 Giga/L、ANC 0.14 Giga/L、ヘモグロビン値 106 g/L、血小板数 78 Giga/L であった。

好中球減少症及び血小板減少症の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 15（同年*　7月 24 日）であった。

Day 18（同年*　7月 27 日）、治験終了時の検査のため患者に連絡を取った。患者は自宅にいなかったためすぐに治験実施医療機関を受診できなかったが、報告によると患者の体調は良く、臨床症状は認められなかった。

同年*　7月 30 日（治験薬最終投与 6 日後）、治験実施医療機関に向かう途中、患者は電車の中で突然自身の喉を押さえ、喘鳴した後床に倒れ込んだ。車掌が患者に話しかけたが、患者の呼吸は停止し死亡した。

検死解剖が行われた。法医学的診断報告によると、主診断は慢性虚血性心疾患とアテローム性心臓硬化症であり、心筋結合組織に複数瘢痕、心筋内に血流異常、冠状動脈開口部に狭窄プラーク、肺水腫、脳浮腫が認められた。併存症は左室肥大を伴う高血圧性疾患、細動脈腎硬化症、大動脈及び脳動脈のアテローム性動脈硬化症等であった。肺動脈幹に病変は認められず、動脈幹の肺塞栓症の徴候はみられなかった。

死亡診断書の死因は、急性心不全、アテローム性心臓硬化症及び慢性虚血性心疾患とされた。

治験責任医師は、好中球減少症及び血小板減少症と治験薬及び MTX との因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、心原性肺水腫と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、心筋梗塞又は肺塞栓症の可能性を有し、検死解剖で心原性肺水腫が示されていることから、本事象は心血管死による死亡と判定された。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：脳浮腫、心血管不全、急性呼吸不全

報告者の用語：cerebral edema、acute cardiovascular inefficiency、acute respiratory failure

発現日（重篤と判断された日）：脳浮腫：12-JAN-20[redacted]（Day 276）、
心血管不全、急性呼吸不全：13-JAN-20[redacted]（Day 277）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：橈骨骨折（Day 93）、鼻咽頭炎（Day 167）、虫垂炎（Day 271、Day 273［重篤］）、慢性腎盂腎炎（Day 271、Day 273［重篤］）、2型糖尿病（Day 273［重篤］）、急性腎不全（Day 273［重篤］）、無気肺（Day 273）、糖尿病網膜症（Day 275）、糖尿病性腎症（Day 275）、肺炎（Day 276［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	59
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Fibrotic mastopathy (20[redacted]- Ongoing) Ptosis of vagina wall (20[redacted]- Ongoing) Chronic cerebral ischemia (20[redacted]- Ongoing) Chronic cholecystitis (20[redacted]- Ongoing) Chronic pancreatitis (20[redacted]- Ongoing) Diabetic angiopathy of lower extremities (20[redacted]- Ongoing) Diabetic polyneuropathy (20[redacted]- Ongoing) Diabetic retinal angiopathy (20[redacted]- Ongoing) Myopia (20[redacted]- Ongoing) Arterial hypertension (20[redacted]- Ongoing) Cataracta (20[redacted]- Ongoing) Drug-unduced itsenko-cushing syndrome (20[redacted]- Ongoing) Hypercholesterolemia (20[redacted]- Ongoing) Obesity (20[redacted]- Ongoing) Osteochondrosis (20[redacted]- Ongoing) Chronic gastritis (20[redacted]- Ongoing) Chronic duodenitis (20[redacted]- Ongoing) Diabetes (20[redacted]- Ongoing) Fatty liver (20[redacted]- Ongoing) Fibromyoma of utery (20[redacted]) Hysterectomy (20[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]	8	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
BISOPROLOL FUMARATE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
GLIBENCLAMIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
HUMAN MIXTARD	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]	[redacted]
METFORMIN HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
NIMESULIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
SIMVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]	[redacted]

経過：

患者は 59 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 4 月 12 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、メチルプレドニゾロン 8 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、脳虚血、慢性胆嚢炎、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病網膜症、糖尿病性血管障害、慢性膵炎（20[redacted]年[redacted]月より継続）、クッシング症候群、高コレステロール血症、高血圧、肥満（20[redacted]年[redacted]月より継続）、胃炎（20[redacted]年[redacted]月より継続）、糖尿病、十二指腸炎及び脂肪肝（20[redacted]年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬は、ビソプロロール、シンバスタチン、nimesulide、インスリン、メトホルミン及びグリベンクラミドであった。

Day 271（20[redacted]年 1 月 7 日）、右腹部及び腰部の疼痛、発熱（39℃）、戦慄、全身的な脱力が認められた。Day 273（同年* 1 月 9 日）、患者は疼痛の悪化のため入院した。臨床検査では白血球数が 13.70 Giga/L（基準範囲：4.00～10.40 Giga/L）であった。当該事象発現前に好中球減少症は認められなかった。同日、腹部と腎臓の超音波検査において、肝実質、膵臓、両側の腎臓にびまん性の変化が認められたが、水腎症性の形態変化は確認されなかった。腹部 X 線では中等度の腸管気腫症がみられたが、遊離ガス又は病変は検出されなかった。胸部 X 線では右肺下葉の遠位無気肺、肺のうっ血性変化、肺線維症がみられた。患者はオメプラゾールとアモキシシリン／クラブラン酸による治療を受けた。

Day 273（同年* 1 月 9 日）、糖尿病増悪（血糖値：23 mmol/L［414 mg/dL］、基準範囲：3.9～6.1 mmol/L、ベースライン：6.6 mmol/L）及び急性腎不全（クレアチニン：157.7 µmol/L［1.78 mg/dL］、基準範囲：44～124 µmol/L、ベースライン：47 µmol/L、尿素：19.1 mmol/L［114.71 mg/dL］、基準範囲：2.5～8.5 mmol/L、ベースラインのデータなし）が認められた。

腹痛は継続し、Day 274（同年* 1 月 10 日）、腹腔鏡検査により虫垂炎と診断された。虫垂切除が行われ、術後、輸液製剤、抗菌薬、抗凝固薬、抗炎症薬、胃保護薬、糖代謝調節薬、消化管運動促進薬による治療を受けた。

Day 274（同年*　1月 10 日）、乏尿が認められた（尿素：20.7 mmol/L［124.32 mg/dL］、クレアチニン：372.7 µmol/L［4.22 mg/dL］）。Day 275（同年*　1月 11 日）、慢性腎盂腎炎の悪化と診断され、アモキシシリンとセフォタキシム 2 g による治療を開始した。

Day 276（同年*　1月 12 日）、患者は左下葉の肺炎と診断され、セフォタキシムが 4 g に増量された。同日、MTX 及びメチルプレドニゾロンの投与が中止された。同日、息切れと低血圧が認められ、状態の悪化がみられた。患者は集中治療室に搬送された。患者の血糖値は 13.6 mmol/L～23.0 mmol/L の間で変動した。同日、意識レベルの低下がみられた。翌日（同年*　1月 13 日）、患者は半昏睡状態となり、急性呼吸不全を発現し挿管が行われた。同日、急性心血管不全（血圧 90/50 mmHg）を発現し、昏睡に陥り、その後心停止となった。親族の同意が得られず検死解剖は行われなかった。死亡に至った有害事象として、脳浮腫、急性呼吸不全、心血管不全が報告された。

患者の治験薬の最終投与は Day 267（同年*　1月 3 日）であった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、心血管不全は虫垂切除及び肺炎後の多臓器不全及び腎炎に起因するものであり、非心血管死による死亡と判定された。脳浮腫については、手術に至った虫垂炎に起因するものであり、非心／脳血管事象と判定された。急性呼吸不全については、心血管不全及び脳浮腫と同日に発現しており、心血管イベントの判定に該当しない事象と判断された。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：呼吸窮迫

報告者の用語：acute respiratory distress

発現日（重篤と判断された日）：30-JAN-20[redacted]（Day 370）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：潮紅（Day 6）、錯感覚（Day 61）、鼻出血（Day 61）、擦過傷（Day 95）、悪心（Day 124）、ウイルス性胃腸炎（Day 286）、擦過傷（Day 313）、鼻咽頭炎（Day 321）、挫傷（Day 330）、転倒（Day 330）、出血性貧血（Day 359）、洞性頻脈（Day 359）、出血性十二指腸潰瘍（Day 359［重篤］）、穿孔性十二指腸潰瘍（Day 359［重篤］）、出血性ショック（Day 360［重篤］）、気管支分泌物貯留（Day 362［重篤］）、レンサ球菌性肺炎（Day 363［重篤］）、表在性血栓性静脈炎（Day 364）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	71
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Left leg scialica (20[redacted]- Ongoing) Degenerative disc disease (20[redacted]- Ongoing) Atttention deficit disorder (20[redacted]- Ongoing) Depresssion (20[redacted]- Ongoing) Leg cramps (20[redacted]- Ongoing) Gastroesphogeal reflux (20[redacted]- Ongoing) Hyperlipidemia (20[redacted]- Ongoing) Heart attack (20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Cost
OCRELIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	19[redacted]	800	mcg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	12.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ACETYLSALICYLIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ASCORBIC ACID W/ RETINOL/ VITAMIN B NOS/ VITAMIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
BUPROPION	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
CITALOPRAM	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
CHOLINE FENOFIBRATE	STATINS	ORAL	[redacted]	ONGOING
PRAVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 71 歳白人男性で、サリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted]年 1 月 27 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤としてインフリキシマブ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び ocrelizumab（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス I であり、MTX 12.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、坐骨神経痛（20[redacted]年[redacted]月より継続）、椎間板変性症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、うつ病、筋痙縮、注意欠陥多動性障害（20[redacted]年[redacted]月より継続）、胃食道逆流性疾患（20[redacted]年[redacted]月より継続）及び高脂血症（20[redacted]年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬は、プラバスタチン、マルチビタミン剤、アセトアミノフェン、フェノフィブラート、アセチルサリチル酸、cyclobenzaprine、シタロプラム、オメプラゾールであった。

Day 354（20[redacted]年 1 月 14 日）、悪心と心窩部痛が認められた。アセチルサリチル酸の使用を中止し、ラベプラゾールによる治療が開始された。

Day 359（同年* 1 月 19 日）、薪を運んでいるときに突然脱力し、発汗し始め、地面に倒れ込んだ。患者は救急治療室に搬送された。呼吸数は 23～28 回/min、心拍数は 130 bpm、血圧は 103/50 mmHg であった。血液検査ではヘモグロビン値 88 g/L（基準範囲：125～173 g/L、ベースライン 142 g/L）、白血球数 19.3 Giga/L（基準範囲：4.3～11 Giga/L、ベースライン 8.09 Giga/L）、血中尿素窒素 44 mg/dL（基準範囲：5～26 mg/dL）、クレアチニン 1.41 mg/dL（基準範囲：0.50～1.70 mg/dL）であった。患者は入院し、pantoprazole 静脈内投与と輸血を受けた。臨床検査とバイタルサインの結果に基づき、当該事象は出血性潰瘍と洞性頻脈による貧血と診断された。入院中に活動性の出血（出血性ショック）が認められ、集中治療室に搬送され内視鏡検査を受けた。その結果、十二指腸球部に大きな出血性の潰瘍が認められた。十二指腸からの出血を内視鏡治療でコントロールできなかったため、試験開腹術が Day 360（同年* 1 月 20 日）に施行された。4～5 cm の線維性クレーターを有する潰瘍が十二指腸球部の遠位に認められ、肝十二指腸間膜まで及んでいた。潰瘍の基部に血塊と拍動性出血が認められた。右上腹部の網膜が十二指腸の穿孔を囲っていた。十二指腸断端閉鎖を伴う幽門洞切除、除圧のための外側十二指腸瘻造設、Billroth II 結腸後胃空腸吻合が行われた。術後、患者は肺に異常が認められ、挿管を持続した。

Day 362（同年* 1 月 22 日）、気管支鏡検査を実施し、粘液栓が左気管支から除去され、培養が行われた。Day 363（同年* 1 月 23 日）、培養の結果は Streptococcus pneumoniae 及び Staphylococcus aureus

陽性であり、中等度のレンサ球菌性肺炎と診断された。白血球数のデータは得られなかった。当該事象発現前にグレード 3～4 の好中球減少症は認められなかった。尿、創傷、血液の培養は陰性であった。抗菌薬（タゾバクタム／ピペラシリン、バンコマイシン）が投与された。Day 364（同年*　1 月 24 日）、胸水のため胸腔穿刺が行われ、150 mL の非凝固血性体液が吸引された。同日、患者に左腕橈側皮静脈の急性表在性静脈血栓症が認められた。Day 368（同年*　1 月 28 日）、腹部及び骨盤 CT スキャンにおいて両側胸水、上腹部の術後変化、肝臓周囲の軽度の腹水が認められた。

Day 370（同年*　1 月 30 日）、抜管され、持続陽圧呼吸治療が行われた。その後、意識低下を伴う急性呼吸窮迫を発現し、再挿管が必要となった。Day 371（同年*　1 月 31 日）、呼吸器科医により持続的換気補助と永久的気管切開が提案された。Day 373（同年*　2 月 2 日）、患者の家族は緩和ケアのみ行うことを決断し、生命維持装置が外された。同日、患者は急性呼吸窮迫により死亡した。二次的死因は十二指腸球部の出血性潰瘍の発現であった。検死解剖は行われなかった。

十二指腸球部の出血性潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、出血性潰瘍に続発する貧血、洞性頻脈、出血性ショック、左気管支粘液栓、左腕橈側皮静脈の急性表在性静脈血栓症、急性呼吸窮迫の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 335（昨年*　12 月 26 日）であった。

治験責任医師は、十二指腸球部の出血性潰瘍と治験薬との因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、穿孔性十二指腸潰瘍、出血性潰瘍に続発する貧血、洞性頻脈、出血性ショック、左気管支粘液栓、中等度の非経口性レンサ球菌性肺炎、左腕橈側皮静脈の急性表在性静脈血栓症、急性呼吸窮迫と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、重度の出血を伴う穿孔性十二指腸病変を有し、術後に生命維持が中止されていることから、十二指腸球部の出血性潰瘍は非心血管死と判定された。

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：遠隔転移を伴う気管支癌

報告者の用語：bronchogenic carcinoma with malignant effusion

発現日（重篤と判断された日）：26-MAR-20[redacted]（Day 254：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：皮膚有棘細胞癌（Day -11）、切開部位感染（Day 17）、関節リウマチ（Day 20）、副鼻腔炎（Day 128）、遠隔転移を伴う気管支癌（Day 231）、上気道感染（Day 239）、胸水（Day 262、Day 264［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 113)
Gender :	M
Age (years) :	66
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypothyroidism (20[redacted] - Ongoing) Vitamin D deficiency (20[redacted] - Ongoing) Penile pump placement (20[redacted]) Chronic obstructive pulmonary disease (19[redacted] - Ongoing) Empphysema (19[redacted] - Ongoing) Gastroesophageal reflux disease (19[redacted] - Ongoing) Right end finger repair (19[redacted]) Headaches (19[redacted] - Ongoing) Tonsillectomy (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	SEP-2007	20[redacted]	Cost

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	17.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	OTHER	INHALATIONAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 66 歳白人男性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted]年 7 月 16 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 11 月 5 日（Day 113）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は 20[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤としてアダリムマブ（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年）の使用歴があった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 17.5 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、prednisone 7.5 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、慢性閉塞性肺疾患及び肺気腫（19[redacted]年より継続）があり、喫煙歴 51 年であった。その他の併用薬は、モンテルカスト、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（Seretide）及びサルメテロールキシナホ酸塩（吸入）（Advair）であった。

20[redacted]年 7 月 5 日（スクリーニング期間中）、右下腿の扁平上皮癌の切除が行われ、Day 17（同年* 8 月 1 日）、右下腿切開部位感染が報告された。患者は Day 17（同年* 8 月 1 日）から Day 31（同年* 8 月 15 日）までスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与を受け、Day 26（同年* 8 月 10 日）、回復した。治験薬の投与は中止されなかった。

Day 231（翌年* 3 月 3 日）、非盲検下の救済治療中に、息切れの増加が認められた。ステロイド薬、在宅酸素療法、噴霧器治療で効果がみられなかった。Day 239（翌年* 3 月 11 日）、上気道感染と診断され、シプロフロキサシンとトリアムシノロンが投与された。Day 248（翌年* 3 月 20 日）、患者は本事象から回復したと判断された。

Day 254（翌年* 3 月 26 日）、胸部 X 線において多量の胸水が認められ入院した。同年* 6 月 19 日（スクリーニング期間中）に行われた胸部 X 線で慢性変化を伴う慢性閉塞性肺疾患が存在していたが、見かけ上は安定しており、明らかな活動性の肺疾患は認められなかった。入院中、造影剤なしの CT 検査において、右側の悪性胸水と原発性気管支癌に一致すると考えられる右肺門腫瘤（右肺門リンパ節転移、肝転移、肺気腫、左上葉肺結節）が認められた。Day 255（翌年* 3 月 27 日）、胸腔穿刺が行われ 3L の胸腔内液が右肺から除去された。造影 CT スキャンで右側の悪性胸水がほぼ完全に除去されたことが確認されたが、右側の胸膜癌腫症と左側の肺結節を示す更なる所見が認められ、肉芽腫又は早期の対側転移が示唆された。Day 256（翌年* 3 月 28 日）、患者は他の治療選択肢を検討するために退院した。

本事象の発現により治験薬及び MTX の投与は中止され、最終投与はそれぞれ Day 239（翌年* 3 月 11 日）及び Day 256（翌年* 3 月 28 日）であった。

翌年* 4 月 3 日（治験薬最終投与 23 日後）、右胸水を発現した。同日、フレキシブル気管支鏡検査、右胸腔鏡手術、右胸水生検、タルクによる胸膜癒着術が行われた。胸水生検の結果、高グレードの非小細胞癌が示された。治験責任医師は、予後は不良であり、余命は 6 週未満であると報告した。

翌年* 4 月 27 日（治験薬最終投与 47 日後）、患者は悪性胸水を伴う気管支癌により死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験責任医師は、右下腿切開部位感染、悪性胸水を伴う気管支癌及び胸水と、治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会により、死亡状況は不明であるが非小細胞肺癌による死亡であり、当該事象は非心血管死と判定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：亜急性心内膜炎

報告者の用語：subacute infectious endocarditis

発現日（重篤と判断された日）：27-APR-20[redacted]（Day 73）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復したが後遺症あり（持続期間 73 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：気管支炎（Day 12）、一過性脳虚血発作（Day 16［重篤］）、発熱（Day 57、Day 61［重篤］）、亜急性心内膜炎（Day 70）、十二指腸潰瘍（Day 75［重篤］）、心筋虚血（Day 79［重篤］）、虚血性脳卒中（Day 92、Day 93［重篤］）、十二指腸炎（Day 124［重篤］）、痔核（Day 139［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	58
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Spondylosis (20[redacted]) Diabetes type II (20[redacted]- Ongoing) Acute myocardial infarction (20[redacted]) Atrial fibrillation (20[redacted]) Pericarditis (19[redacted]) Appendectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CARVEDILOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LOSARTAN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

患者は 58 歳白人男性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 2 月 15 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 15 mg（20[redacted]年に開始）、prednisone 5 mg（20[redacted]年に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、高血圧（20[redacted]年から持続）、2 型糖尿病（20[redacted]年から持続）、急性心筋梗塞（20[redacted]年から持続）及び心房細動（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬は、カルベジロール、ロサルタン、メロキシカム及びクロピドグレルであった。

Day 16（20[redacted]年 3 月 1 日）、健忘の症状が認められたため入院した。本事象は自然に消失した。同日、一過性脳虚血発作と診断されたが、治療は行われなかった。Day 20（同年* 3 月 5 日）、患者は一過性脳虚血発作から回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 27 日後の Day 28（同年* 3 月 13 日）に再開した。

Day 57（同年* 4 月 11 日）、発熱が認められたため、Day 61（同年* 4 月 15 日）に入院した。同日の白血球数は不明であった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。患者は退院したが発熱は持続した。Day 73（同年* 4 月 27 日）、発熱及び貧血が認められたため再入院した。Day 74（同年* 4 月 28 日）、心エコーで僧帽弁に疣腫を認め、経食道心エコーにより亜急性感染性心内膜炎と診断された。当初ゲンタマイシン、アンピシリン及びベンジルペニシリンの静脈内投与による治療が行われたが、細菌が黄色ブドウ球菌と同定された後イミペネム及びバンコマイシンの静脈内投与の治療に変更した。

本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 28（同年* 3 月 13 日）であった。

治験薬最終投与 47 日後の 同年* 4 月 29 日、入院中にメレナを発現し、ヘマトクリットの減少が認められた。同日、上部消化管内視鏡検査により十二指腸潰瘍と診断されたが、出血所見は認められなかった。オメプラゾールが投与された。

同年* 5 月 3 日、入院中に胸痛を発現した。心臓マーカー陽性は認められなかったが ECG で異常が認められ、心内膜炎に続発した急性心筋虚血と診断された。同年* 5 月 11 日、患者は発熱から回復した。

治験薬最終投与 64 日後の 同年* 5 月 16 日、心内膜炎に続発した虚血性脳卒中を発現した。心内膜炎の外科的治療が決定され、同年* 5 月 24 日、僧帽弁置換術が施行された。弁培養で黄色ブドウ球菌陽性であり、セファロチンに感受性を示した。同日、心内膜炎に続発した虚血性脳卒中から回復したと判断されたが、後遺症として構語障害及び心内膜炎に続発した急性心筋虚血が認められた。同年* 5 月 30 日、セファロチンの静脈内投与を開始した。

治験薬最終投与 93 日後の 同年* 6 月 14 日、患者は十二指腸潰瘍から回復した。同年* 6 月 17 日、入院中にメレナを発現した。内視鏡検査で十二指腸炎と診断され、治療が行われた。同年* 7 月 2 日、入院中に脱出痔核を発現した。同日、血栓除去術を施行し、患者は脱出痔核から回復した。治験薬最

終投与 114 日後の 同年*　7 月 5 日、患者は亜急性感染性心内膜炎から回復したが、後遺症として拡張型心筋症が認められた。同日、十二指腸炎の回復がみられたため退院した。

治験責任医師は、一過性脳虚血発作と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

発熱と治験薬及び MTX との因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、十二指腸潰瘍、亜急性感染性心内膜炎、心内膜炎に続発した急性心筋虚血、心内膜炎に続発した虚血性脳卒中、十二指腸炎及び脱出痔核と治験薬の因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会は、一過性全健忘は一過性脳虚血発作に起因したものではなく、一過性脳虚血発作を心／脳血管事象ではないと判定した。急性心筋虚血については、明らかに冠動脈塞栓を伴う心内膜炎に起因しており、心内膜炎に続発した急性心筋虚血を心／脳血管事象と判定した。心内膜炎に続発した虚血性脳卒中については、心内膜炎（同年*　4 月 15 日以降に発現、同年*　5 月 24 日に僧帽弁置換、虚血性）に起因する多発性の心原性脳塞栓が認められていることから、脳卒中と判定した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutrophenia

発現日（重篤と判断された日）：14-MAR-20[redacted]（Day 22）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 33 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：好中球減少症（Day 16）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	64
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Inespecific cervicovaginitis (20[redacted]- Ongoing) Ovarian cyst (20[redacted]- Ongoing) Atypical neumonia (20[redacted]) Acute bronchitis (20[redacted]) Leucopenia (20[redacted]) Urinary tract infection (20[redacted]) Atypical neumonia (20[redacted]) Lumbocyatalgia (20[redacted]) Insuline resistant (20[redacted]- Ongoing) Ostheoporosis (20[redacted]) Hypokelaemia (20[redacted]) Chronic anemia (19[redacted]- Ongoing) Menopausia (19[redacted]- Ongoing) De quervain tenosynovitis (19[redacted]) Chickenpox

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
IBANDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 64 歳白人女性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 2 月 22 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。

試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 20 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、インスリン抵抗性（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）及び貧血（19[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。その他の併用薬は、イバンドロネート及びナプロキセンであった。

20[redacted] 年 2 月 22 日、ベースライン時の白血球数は 4.69 Giga/L（基準範囲 : 3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 3.20 Giga/L（基準範囲 : 1.96～7.23 Giga/L）、ヘモグロビン値は 111 g/L（基準範囲 : 115～158 g/L）、血小板数は 220 Giga/L（基準範囲 : 130～394 Giga/L）であった。

Day 16（同年* 3 月 8 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数は 2.26 Giga/L、ANC は 0.90 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。ヘモグロビン値はベースラインと同程度であり、試験期間を通してベースライン値を上回って推移した。血小板数は試験期間を通して基準範囲内であった。

好中球減少症の発現により治験薬及び MTX の投与は中止され、最終投与はそれぞれ Day 16（同年* 3 月 8 日）及び Day 20（同年* 3 月 12 日）であった。

治験薬最終投与 6 日後の 同年* 3 月 14 日、ANC は 0.25 Giga/L であった（グレード 4 の好中球減少症）。感染症発現の徴候や症状は認められなかった。

治験薬最終投与 14 日後の 同年* 3 月 22 日、ANC は 0.42 Giga/L であった。グレード 4 の好中球減少症が 5 日以上持続し、本事象は治験実施計画書に規定した SAE の報告基準に合致した。

治験薬最終投与 32 日後の 同年* 4 月 9 日、ANC は 3.21 Giga/L であった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：蜂巣炎

報告者の用語：left thigh and knee cellulitis

発現日（重篤と判断された日）：27-MAY-20[redacted]（Day 299）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 15 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：蜂巣炎（Day 292）、発疹（Day 306）、細菌性副鼻腔炎（Day 328）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	37
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Palatine tonsils hypertrophy (20[redacted] - Ongoing) Left knee arthroplasty (20[redacted]) Hypertension (20[redacted]) Hypothyroidism (20[redacted]) Chronic infection (20[redacted]) Depression (20[redacted]) Acute bronchitis (20[redacted]) Rhinitis (20[redacted]) Acute gastritis (20[redacted]) Chills (20[redacted]) Left low limb flebitis (20[redacted]) Low limb edema (20[redacted]) Right knee arthrosis worsening (20[redacted]) Thrombocytosis (20[redacted]) Pyrosis (20[redacted]) Eczema (20[redacted]) Epigastralgia (20[redacted], 20[redacted]) Right knee arthroplastia (20[redacted]) Leucopenia (20[redacted]) Neutropenia (20[redacted]) Urinary infection (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Urinary infection (20[redacted]) Xeridermia (20[redacted] - Ongoing) Epigastralgia (20[redacted]) Right knee inestability (20[redacted]) Pultacea angina (20[redacted]) Cervicalgia (20[redacted]) Pyrosis (20[redacted]) Right submaxilar sialadenitis (20[redacted]) Dermatitis (20[redacted]) Interdigital micosis (20[redacted])

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA
Bilateral halux valgus (20[redacted]- Ongoing)
Bursitis (20[redacted])
Chronic gastritis secondary to NSAIDs (20[redacted]- Ongoing)
Obesity (20[redacted]- Ongoing)
Cesarean (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
CERTOLIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other
CERTOLIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other
CERTOLIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
NAPROXEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 37 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 8 月 2 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤としてセルトリズマブ 200 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、400 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び 200 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、prednisone 5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）、MTX 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、乾皮症（20[redacted]年[redacted]月から持続）、胃炎及び肥満（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬はオメプラゾール及びナプロキセンであった。

Day 292（20[redacted]年 5 月 20 日）、皮膚の損傷（詳細は不明）後、左大腿及び膝蜂巣炎を発現した。同日の白血球数は不明であった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。左足の超音波検査で皮下細胞組織に 0.8 cm の層状堆積物、エコー輝度の上昇、左下肢皮下細胞組織のびまん性肥厚及びびまん性浮腫が認められた。アモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した。Day 299（同年* 5 月 27 日）、抗生物質が奏効せず 37.2℃の発熱と皮膚水疱を発現したため入院した。大腿の付け根から足首まで軽度紅斑及び左下肢内側に無痛性の紅斑病変が認められた。入院中、皮膚病変のドレナージを実施し、ドレーン排液の培養結果は陰性であった。Day 299（同年* 5 月 27 日）から Day 302（同年* 5 月 30 日）までクリンダマイシン及びシプロフロキサシンを静脈内投与し、Day 303（同年* 5 月 31 日）から Day 306（同年* 6 月 3 日）までクリンダマイシン及びシプロフロキサシンの経口投与を受けた。患者の容態は安定しており、治療に対する忍容性は良好であった。Day 306（同年* 6 月 3 日）、患者は回復したと判断された。Day 307（同年* 6 月 4 日）から Day 321（同年* 6 月 18 日）までセファレキシンによる治療を受けた。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 309（同年*　6 月 6 日）に再開した。同日（同年*　6 月 6 日）、Day 300（同年*　5 月 28 日）の投与から一時的に中断していた MTX が再開された。

Day 328（同年*　6 月 25 日）、急性細菌性副鼻腔炎を発現した。Day 374（同年*　8 月 10 日）、患者は処置なく回復した。

治験責任医師は、左大腿及び膝蜂巣炎と治験薬の因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：第 7 脳神経麻痺

報告者の用語：idiopathic facial paralysis

発現日（重篤と判断された日）：13-FEB-20[redacted]（Day 324：救済治療時）

重症度：軽度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 117 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象(PT)：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(Day 113)、白血球減少症(Day 127)、好中球減少症(Day 127)、好中球減少症(Day 141)、脂質異常症(Day 169)、寄生虫性胃腸炎(Day 173)、好中球減少症(Day 197)、第 7 脳神経麻痺(Day 305)、白血球減少症(Day 309)、好中球減少症(Day 309)、白血球減少症（Day 365）、好中球減少症（Day 365）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	44
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Cholecystectomy (20[redacted]-[redacted]) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Cesarean Hypothiroidism (Ongoing) Lithiasis biliary

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ABATACEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Side effect

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	INTRAMUSCULAR	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DROSPIRENONE W/ ETHINYLESTRADIOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：心膜炎

報告者の用語：pericarditis

発現日（重篤と判断された日）：17-JUL-20[redacted]（Day 57）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 17 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：心膜炎（Day 55）、発疹（Day 55）、注射部位発疹（Day 99、Day 113）、血尿（Day 113）、ラ音（Day 141）、インフルエンザ（Day 370）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	61
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Menopausic (20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
TOCILIZUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：上気道感染

報告者の用語：infection respiratory upper

発現日（重篤と判断された日）：30-AUG-20[redacted]（Day 74）

重症度：軽度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 35 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：上気道感染（Day 53）、慢性閉塞性肺疾患（Day 53）、右室不全（Day 74［重篤］）、慢性閉塞性肺疾患（Day 74［重篤］）、手皮膚炎（Day 107）、腎機能障害（Day 172）、歯痛（Day 197）、裂傷（Day 295）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 200)
Gender :	M
Age (years) :	60
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Chronic renal failure (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]- Ongoing) Atrial fibrilation (20[redacted]-[redacted]- Ongoing) Obesity (Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
CORTICOSTEROID NOS	[redacted]-20[redacted]	8	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ACENOCOUMAROL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-[redacted]-20[redacted]
SALBUTAMOL	OTHER	INHALATIONAL		ONGOING

経過：

患者は 60 歳白人男性で、サリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 6 月 18 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted] 年 1 月 3 日（Day 200）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は 20[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月に開始）、コルチコステロイド 8 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、慢性

腎不全（20[redacted]年から持続）、高血圧（20[redacted]年から持続）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted]年から持続）、心房細動（20[redacted]年[redacted]月から持続）、肥満があった。その他の併用薬は、アセノクマロール、エナラプリル、フロセミド、サルブタモールであった。

Day 53（20[redacted]年 8 月 9 日）、上気道感染と診断され、クラリスロマイシン 750 mg の経口投与を開始した。上気道感染により既存の慢性閉塞性肺疾患が増悪した。慢性閉塞性肺疾患の悪化のため、Day 74（同年*　8 月 30 日）に入院した。診察時に中等度の下肢浮腫、両肺全体の低音性連続性ラ音及び両肺基底部のラ音が認められた。白血球数は 14.96 Giga/L であった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。胸部の X 線検査で両肺の過膨張が認められた。心電図で頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。患者は慢性閉塞性肺疾患の増悪に続発した右心不全と診断された。血液培養は陰性であった。アンピシリン／スルバクタム、デキサメタゾン、フロセミド、酸素、臭化イプラトロピウム／サルブタモール及びスピロノラクトンが投与された。患者は合併症なく退院した。Day 87（同年*　9 月 12 日）、患者は回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 18 日後の Day 93（同年*　9 月 18 日）に再開した。

治験責任医師は、上気道感染と治験薬及び MTX の因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、右心不全及び慢性閉塞性肺疾患増悪と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

心血管イベント判定員会は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪と肺炎により既存の心不全の悪化が認められていることから、本事象を心不全と判定した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：尿路感染

報告者の用語：complicated urinary infection

発現日（重篤と判断された日）：16-MAR-20[redacted]（Day 229）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 8 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：インフルエンザ（Day 29）、尿路感染（Day 227）、心電図 ST 部分下降（Day 365）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	56
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Diabetes (20[redacted]- Ongoing) Depression (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Fobromyalgia (20[redacted]- Ongoing) Appendectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALPRAZOLAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
RISEDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 56 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 7 月 31 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 20 mg（20[redacted]年[redacted]月に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、糖尿病（20[redacted]年[redacted]月から持続）、うつ病及び骨粗鬆症（20[redacted]年から持続）並びに線維筋痛（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬は、アルプラゾラム、メトホルミン、プレガバリン、リセドロン酸ナトリウム及びセルトラリン塩酸塩であった。

Day 29（20[redacted]年 8 月 28 日）、インフルエンザを発現した。治験薬の投与は中止されなかった。Day 32（同年*　8 月 31 日）、患者は処置なく回復した。

Day 227（翌年*　3 月 14 日）、びまん性の腹痛を発現し、発熱性症候群に続発した下肢脱力を訴えた。Day 228（翌年*　3 月 15 日）、臨床検査で白血球数は 27000 cells/mm^3 であった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。尿検査で膿と細菌が検出された。シプロフロキサシンによる治療を開始したが、Day 229（翌年*　3 月 16 日）、症状が悪化したため入院し、尿路感染の合併と診断された。血液及び尿培養で大腸菌陽性であった。Day 229（翌年*　3 月 16 日）から Day 234（翌年*　3 月 21 日）までセフトリアキソン 2 gm の静脈内投与、Day 234（翌年*　3 月 21 日）から Day 239（翌年*　3 月 26 日）までアモキシシリン／クラブラン酸カリウム 2 gm の経口投与を受けた。Day 234（翌年*　3 月 21 日）、患者は回復した。治験薬の投与は中止されなかった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：蜂巣炎

報告者の用語：extensive neck cellulitis (soft tissue infection)

発現日（重篤と判断された日）：01-JUN-20[redacted]（Day 299：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 21 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：下痢（Day 14）、下痢（Day 19）、気管支炎（Day 80）、注射部位紅斑（Day 105）、発熱（Day 323）、ラ音（Day 323）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 122)
Gender :	F
Age (years) :	71
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Diverticulitis (20[redacted]) Appendectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ACETYLSALICYLIC ACID	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
DEFLAZACORT	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 71 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 8 月 7 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 12 月 6 日（Day 122）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は 20[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス I であり、MTX 15 mg（20[redacted]年に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として高血圧（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬は deflazacort、アセチルサリチル酸及びエナラプリルであった。

Day 80（20[redacted]年 10 月 25 日）、気管支炎を発現し、Day 85（同年* 10 月 30 日）から Day 96（同年* 11 月 10 日）までスルタミシリンによる治療を受けた。Day 96（同年* 11 月 10 日）、患者は回復

した。治験薬の投与は中止されなかった。

Day 299（翌年*　6月 1 日）、非盲検下の救済治療中に、嚥下痛を伴う咽喉痛を発現し、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾンを服用した。臨床検査で白血球数は30,000であった（単位及び基準範囲は不明）。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。その後、流涎を伴う重度の嚥下痛を発現し入院した。患者は頚部広範囲の蜂巣炎と診断された。Day 304（翌年*　6月 6 日）、頚部 CT で均一かつびまん性の大顎腺の増大、頚部皮下組織前面の肥厚、幅 1 cm 未満の顎下腺リンパ節症、頚動脈及び頚部深部のリンパ節症が認められた。血液培養は陰性であった。その他の検査は実施しなかった。当該部位に外傷、皮膚の損傷又は感染症の発現に寄与する既往はなかった。Day 303（翌年*　6月 5 日）から Day 308（翌年*　6月 10 日）までシプロフロキサシン 400 mg 及びクリンダマイシン 1200 mg の静脈内投与を受けた。Day 308（翌年*　6月 10 日）、患者は合併症なく退院した。Day 309（翌年*　6月 11 日）から Day 319（翌年*　6月 21 日）までシプロフロキサシン 1000 mg 及びクリンダマイシン 600 mg の経口投与を継続した。Day 319（翌年*　6月 21 日）、患者は回復した。

頚部広範囲の蜂巣炎（軟部組織感染）の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 294（翌年*　5月 27 日）であった。

治験責任医師は、頚部広範囲の蜂巣炎（軟部組織感染）と治験薬の因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：severe neutropenia

発現日（重篤と判断された日）：16-FEB-20[redacted]（Day 197）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 161 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：好中球減少症（Day 85）、挫傷（Day 166）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	47
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Depression (20[redacted] Ongoing) Migraine (20[redacted] Ongoing) Total hysterectomy (20[redacted]) Uterine myomatosis (20[redacted]) Tubal ligation (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 47 歳白人女性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 8 月 4 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に関節リウマチと診断された。トファシチニブ（CP-690-550）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の使用歴があり、副作用（詳細不明）により中止した。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始）、prednisone 5 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、うつ病（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）及び片頭痛（20[redacted] 年から持続）があった。その他の併用薬はジクロフェナク及びアセトアミノフェンであった。

20[redacted]年8月4日、ベースライン時の白血球数は4.10 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANCは2.49 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。

Day 85（同年*　10月27日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数は2.77 Giga/L、ANCは0.89 Giga/Lであった（グレード3の好中球減少症）。ヘモグロビン値及び血小板数は治験期間を通じて基準範囲内であった。Day 92（同年*　11月3日）、ANCは0.84 Giga/Lであった（グレード3の好中球減少症）。Day 98（同年*　11月9日）、ANCは1.12 Giga/Lであった（グレード2の好中球減少症）。

治験薬の投与は一時的に中断され、Day 106（同年*　11月17日、前回の治験薬投与から21日後）に再開した。

グレード2の好中球減少症（ANC 1.06～1.12 Giga/L）は持続した。

Day 141（同年*　12月22日、前回の治験薬投与から7日後）、2回目のグレード3の好中球減少症を発現した（ANC 0.79 Giga/L）。

Day 148（同年*　12月29日、前回の治験薬投与から14日後）に治験薬の投与を受けた。

Day 155（翌年*　1月5日、前回の治験薬投与から7日後）、ANCは0.79 Giga/Lであった（グレード3の好中球減少症）。Day 159（翌年*　1月9日）、ANCは1.92 Giga/Lであった（グレード1の好中球数減少）。

Day 197（翌年*　2月16日、前回の治験薬投与から7日後）、グレード4の好中球減少症（ANC 0.45 Giga/L）を発現し、本事象は医学的に重要と判断された。感染症発現の徴候又は症状は認められなかった。

本事象発現により治験薬の投与は中止され、最終投与はDay 190（翌年*　2月9日）であった。

治験薬最終投与14日後（翌年*　2月23日）、ANCは0.72 Giga/Lであった（グレード3の好中球減少症）。

治験薬最終投与28日後（翌年*　3月8日）、ANCは1.35 Giga/Lであった（グレード2の好中球減少症）。

治験薬最終投与55日後（翌年*　4月4日）、ANCは2.94 Giga/Lであった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係について合理的な可能性があり、MTX又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：蜂巣炎

報告者の用語：right knee cellulitis

発現日（重篤と判断された日）：05-DEC-20[redacted]（Day 136）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 269 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：気管気管支炎（Day 22）、挫傷（Day 65）、転倒（Day 65）、蜂巣炎（Day 82）、蕁麻疹（Day 200）、心窩部不快感（Day 201）、高血圧（Day 253）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	62
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hip osteopenia (20[redacted]- Ongoing) Lumbar osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Dyslipidemia (20[redacted]- Ongoing) Lower limb varices (20[redacted]- Ongoing) Raynaud phenomenon (19[redacted]- Ongoing) Hypertension (19[redacted]- Ongoing) Hypothyroidism (19[redacted]- Ongoing) Hyperthyroidism (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALENDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
CALCIUM CARBONATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
A/H1N1 INFLUENZA PANDEMIC VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	

経過：

患者は 62 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted] 年 7 月 23 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始）、prednisone 5 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、骨粗鬆症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、脂質異常症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、静脈瘤（20[redacted] 年から持続）、レイノー現象（19[redacted] 年から持続）、高血圧（19[redacted] 年から持続）及び甲状腺機能低下症（19[redacted] 年から持続）があった。その他の併用薬はアレンドロネート、アムロジピン、シクロベンザプリン、レボチロキシン、メロキシカム、オメプラゾール及びシンバスタチンであった。

Day 65（20[redacted] 年 9 月 25 日）、患者は階段で転倒し、右膝を挫傷した。Day 71（同年* 10 月 1 日）、右膝の挫傷は浮腫と斑状出血を伴い悪化した。同日、右膝の X 線検査を実施したが異常は認められなかった。

Day 82（同年* 10 月 12 日）の起床時、右膝に熱感、発赤及び持続性の腫脹が認められたが、患者は医療機関を受診しなかった。Day 85（同年* 10 月 15 日）、主治医を受診し、壊死初期の病変（直径約 2 cm）、発赤、熱感、斑状出血及び壊死部位周囲の硬化が認められた。臨床検査の結果、白血球数は 9.64 Giga/L（基準範囲：3.8～10.70 Giga/L）及び ANC は 6.12 Giga/L であった（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）。本事象は右膝蜂巣炎と診断された。Day 85（同年* 10 月 15 日）から Day 91（同年* 10 月 21 日）までセファレキシンによる治療を受けた。Day 86（同年* 10 月 16 日）、右膝の超音波検査で軟部組織の液貯留（45 × 16 mm）が認められた。Day 88（同年* 10 月 18 日）、斑状出血及び浮腫は部分的に軽快した。Day 92（同年* 10 月 22 日）、斑状出血は消失、浮腫は軽減し、壊死部位は若干減少したが、壊死部位周囲の硬化は持続した。Day 99（同年* 10 月 29 日）、壊死部位の状態は安定しているように見えた。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 99（同年* 10 月 29 日）に再開した。

Day 110（同年* 11 月 9 日）、右膝の超音波検査で軟部組織の液貯留（35 × 11 mm）が減少していることが判明し、関節腔の滑液の減少が認められた。Day 113（同年* 11 月 12 日）、患者は膝病変周囲並びに壊死の中心部位（およそ 5 cm）の疼痛、腫脹及び熱感の悪化、部位全体の触診時疼痛を訴えた。コラゲナーゼ及びセファロスポリンの局所投与を開始した。Day 113（同年* 11 月 12 日）から Day 122（同年* 11 月 21 日）までクリンダマイシンによる治療を受けた。Day 123（同年* 11 月 22 日）、患者の状態はわずかに改善した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 127（同年* 11 月 26 日）に再開した。

Day 131（同年*　11 月 30 日）、右膝の超音波検査で軟部組織の液貯留（28 × 8 mm）及び関節腔の滑液の減少が認められた。Day 136（同年*　12 月 5 日）、患者は壊死組織の除去のため入院した。培養検査で増殖は認められなかった。局所皮膚治療薬（Regederm）の投与を開始した。Day 136（同年*　12 月 5 日）から Day 142（同年*　12 月 11 日）までセファレキシンによる治療を受けた。Day 141（同年*　12 月 10 日）及び Day 148（同年*　12 月 17 日）、壊死組織除去後、施行部位に壊死や化膿性分泌物は認められず、Day 148 に浮腫が部分的に減少していた。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 155（同年*　12 月 24 日）に再開した。

Day 169（翌年*　1 月 7 日）、壊死組織除去部位に壊死や化膿性分泌物は認められず、肉芽組織がごくわずかに認められた。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 183（翌年*　1 月 21 日）に再開した。その後中断することなく治験薬の投与を継続した。

Day 187（翌年*　1 月 25 日）、右膝の超音波検査で軟部組織の肥厚が認められたが、明らかな貯留は認められなかった。Day 197（翌年*　2 月 4 日）、壊死組織除去部位に壊死や化膿性分泌物は認められず、肉芽組織が増大していた。Day 253（翌年*　4 月 1 日）、著名な改善（およそ 80%）が認められ、出血を伴う肉芽組織がわずかに認められたが、化膿性分泌物は認められなかった。Day 350（翌年*　7 月 7 日）、患者自身の判断も考慮し、患者は本事象から回復したと判断された。Day 365（翌年*　7 月 22 日）の検査では、右膝の皮膚に傷跡のみが認められた。

治験責任医師は、右膝蜂巣炎と治験薬及び MTX の因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia

発現日（重篤と判断された日）：18-DEC-20[redacted]（Day 323：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：喘息（Day 26）、高トリグリセリド血症（Day 168）、2 型糖尿病（Day 168）、上気道感染（Day 188）、リウマトイド結節（Day 203）、脊椎痛（Day 286）、好中球減少症（Day 309）、好中球減少症（Day 317）、上気道感染（Day 373）、脂肪肝（Day 416）、喘息（Day 476）、喘息（Day 545）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 309)
Gender :	F
Age (years) :	54
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Right elbow olecranon bursitis (20[redacted]- Ongoing) Cervical spine osteoarthritis (20[redacted]- Ongoing) Depression (20[redacted]- Ongoing) Glucose intolerance (20[redacted]- Ongoing) Hypothyroidism (20[redacted]- Ongoing) Hysterectomy (20[redacted]) Systemic aterial hypertension (20[redacted]- Ongoing) Myoma (19[redacted]) Bronchial asthma (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CAPTOPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
HYDROCHLOROTHIAZIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LEVOTHYROXINE SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 54 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 1 月 31 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 12 月 4 日（Day 309）からサリルマブ 200 mg q2w

の投与を受けた。患者は20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時のACR機能分類はクラスⅡであり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、滑液包炎（20[redacted]年[redacted]月から持続）、うつ病及び変形性脊椎症（20[redacted]年から持続）、耐糖能障害（20[redacted]年から持続）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年から持続）、高血圧（20[redacted]年から持続）、喘息（19[redacted]年から持続）及び喫煙があった。その他の併用薬はセルトラリン、レボチロキシンナトリウム、オメプラゾール、ナプロキセン、カプトプリル及びヒドロクロロチアジドであった。

20[redacted]年1月31、ベースライン時の白血球数は5.03 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANCは2.73 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）、ヘモグロビン値は142 g/L（基準範囲：116～164 g/L）及び血小板数は261 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。

Day 168（同年*　7月16日）、2型糖尿病及び高トリグリセリド血症と診断された。血糖値は15.70 mmol/L（282 mg/dL）（基準範囲：3.90～6.40 mmol/L、ベースライン値：7.9 mmol/L［142 mg/dL］）、トリグリセリドは4.80 mmol/L（424.8 mg/dL）（基準範囲：0.59～2.96 mmol/L、ベースライン値：2.30 mmol/L）であった。2型糖尿病に対してDay 198（同年*　8月15日）にメトホルミン500 mgを開始したが、高トリグリセリド血症に対する治療は行わなかった。その後の血糖値及びトリグリセリド値は、Day 253（同年*　10月9日）で7.10 mmol/L（128 mg/dL）及び5.42 mmol/L（479.6 mg/dL）、Day 309（同年*　12月4日）で8.40 mmol/L（151 mg/dL）及び4.08 mmol/L（361.1 mg/dL）、Day 332（同年*　12月27日）で8.70 mmol/L（157 mg/dL）及び5.13 mmol/L（454.0 mg/dL）であった。

Day 188（同年*　8月5日）、上気道感染を発現し、Day 197（同年*　8月14日）からDay 203（同年*　8月20日）までアジスロマイシンによる治療を受けた。その他、吸入イプラトロピウム及びフェノテロール、経口メタミゾールによる治療を受けた。Day 203（同年*　8月20日）、患者は回復した。

Day 203（同年*　8月20日）、患者の肘、足及び両手に皮下リウマチ結節が認められた。

Day 309（同年*　12月4日）、患者は非盲検下でサリルマブ200 mg q2wの初回投与を受けた。サリルマブ投与前のANCは1.47 Giga/L、白血球数は3.41 Giga/L、ヘモグロビン値及び血小板数は基準範囲内であった。

Day 317（同年*　12月12日）、好中球減少症はグレード4まで悪化し、ANCは0.40 Giga/Lであった。ヘモグロビン値及び血小板数は基準範囲内であった。

Day 323（同年*　12月18日）、治験薬投与前のANC（中央検査室で測定）は0.49 Giga/Lであった。治験薬の2回目の投与は、投与前の臨床検査結果を入手する前に行われた。治験薬投与後、同日測定したANCは0.31 Giga/L（中央検査室で測定）及び0.46 Giga/Lであった（施設内で測定）。本事象は医学的に重要（SAEの基準に合致）と判断された。同日、フィルグラスチム600 μgの皮下投与を受けた。風疹、麻疹、ムンプス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）及びエプスタイン・バーウイルス（EBV）に関する血清検査を実施したが、過去の感染のみが確認された。

好中球減少症の発現により治験薬及びMTXの投与は中止され、最終投与はDay 323（同年*　12月18日）であった。

同年* 12月19日（治験薬及びフィルグラスチム投与1日後）、ANCは2.83 Giga/Lであった。同年* 12月26日（治験薬最終投与8日後）、ANCは0.79 Giga/Lであった（グレード3の好中球減少症）。ANCが0.74 Giga/L（グレード3の好中球減少症）であった 同年* 12月28日、ANCが0.53 Giga/L（グレード3の好中球減少症）であった 翌年* 1月11日（治験薬最終投与24日後）、ANCが0.40 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 2月4日（治験薬最終投与48日後）、ANCが0.40 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 2月25日（治験薬最終投与69日後）、ANCが0.23 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 3月13日（治験薬最終投与85日後）にフィルグラスチム600 µgの皮下投与を受けた。

治験薬最終投与50日後の 翌年* 2月6日、上気道感染を発現したため、翌年* 2月8日から 翌年* 2月13日までアジスロマイシン、イプラトロピウム及び吸入フェノテロールによる治療を受けた。翌年* 2月13日、患者は回復した。

治験薬最終投与93日後の 翌年* 3月21日、腹部超音波検査でびまん性の脂肪肝が認められたが、限局性の変化はみられなかった。

翌年* 3月21日、ANCは0.86 Giga/Lであった。フィルグラスチムを 翌年* 3月22日及び 翌年* 3月23日に600 µg、翌年* 3月24日に300 µg皮下投与された。

翌年* 3月25日、患者は骨髄生検のため入院した。翌年* 3月26日、骨髄像で前骨髄球の成熟遅延が認められ、骨髄生検で顆粒球過形成に起因する過形成骨髄と左方移動及びCD34陰性前駆細胞数の増加が認められた。赤血球及び巨核球は細胞密度全体と比較して若干減少し、一部で異形成がみられた。細胞密度は全体で80%であった。顆粒球系と赤血球系の比は1：20以上であり、グレード1～2の線維症が認められた。リンパ球と少数の成熟形質細胞が認められた。フェルティ症候群の基準には合致しなかった。血液専門医は、顆粒球の過形成はフィルグラスチムの影響又は薬物毒性であると報告した。翌年* 3月27日、患者は退院した。観察は継続され、生検を再度実施し、必要と判断される場合は中止していたフィルグラスチムによる治療を行った。

治験薬最終投与111日後の 翌年* 4月8日、骨髄の免疫組織化学検査を実施した。検査結果からわずかな間質リンパ球でCD20 Bリンパ球（L26）陽性、少数の間質リンパ球でCD3 Tリンパ球（ポリクローナル）陽性、わずかなプラズマ細胞でCD138（MI 15）陽性であった。骨髄系ではミエロペルオキシダーゼ（ポリクローナル）陽性、赤血球系ではグリコフォリンA（ポリクローナル）陽性、内皮及びごくわずかな造血細胞のみでCD34内皮細胞（QBEND 10）陽性であった。免疫組織化学検査及び形態学的検査により、年齢に比してやや過形成の骨髄（脂肪細胞10～20%）、その二次作用で成熟が断片的な骨髄系がみられたが、異形成又は腫瘍性病変は認められなかった。

ANCが0.23 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 4月17日、ANCが0.32 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 5月6日、ANCが0.32 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 5月23日、ANCが0.15 Giga/L（グレード4の好中球減少症）であった 翌年* 6月12日にフィルグラスチム600 µgの皮下投与を受けた。

治験薬最終投与 199 日後の 翌年*　7 月 5 日、赤血球沈降速度、抗核因子、網状赤血球数及び C 反応性タンパク質は基準範囲内であった。リウマチ因子の値は 36.0 IU/mL であった（基準範囲 ≤14 IU/mL）。抗核因子の検査では、すべてのパラメーター（核、核小体、細胞質、分裂装置及び染色体の中期板）で反応は認められなかった。

翌年*　7 月 22 日（治験薬最終投与 216 日後及びフィルグラスチムの最終投与から 40 日後）、骨髄生検で赤血球系及び顆粒球系を代償とする normomaturative な過形成の骨髄（70～80%）が認められた。個別の結節及び間質核へのリンパ球浸潤（5～10%）が認められ、反応過程が支持された。細胞の免疫表現型異常は認められなかった。血液像で少量の微小細胞、軽度の変形赤血球症及び中等度の多染性が認められたが、異型リンパ球は認められなかった。

翌年*　7 月 28 日、呼吸困難を伴う喘息の悪化及び喀痰を伴う咳嗽が認められたが、発熱は認められなかった。翌年*　7 月 31 日から 翌年*　8 月 4 日までアジスロマイシン 500 mg による治療を受けた。翌年*　8 月 5 日、患者は回復した。

フィルグラスチムの投与を中止したが、月 1 回の血球数検査は継続した。

翌年*　8 月 29 日（治験薬最終投与 254 日後及びフィルグラスチムの最終投与から 78 日後）、臨床検査で抗顆粒球抗体陰性であった。感染症の臨床徴候及び症状は認められなかった。翌年*　10 月 7 日、血液専門医は、顆粒球抗体検査は陰性であったが、自己免疫性好中球減少症の可能性は除外できないと報告した。

翌年*　10 月 15 日（治験薬最終投与 301 日後及びフィルグラスチムの最終投与から 125 日後）、ANC は 0.26 Giga/L であった（グレード 4 の好中球減少症）。翌年*　10 月 31 日、ANC は 0.17 Giga/L であった（グレード 4 の好中球減少症）。

最終報告時点で、好中球減少症は軽快していた。

治験責任医師は、好中球減少症と治験薬及び MTX の因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：呼吸困難

報告者の用語：chronic dyspnea of unknown etiology

発現日（重篤と判断された日）：27-JUN-20[redacted]（Day 99）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 15）、トランスアミナーゼ上昇（Day 57）、呼吸困難（Day 67）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Reduction of visual acuity (20[redacted]- Ongoing) Hemoptysis (20[redacted]) Pneumonia (20[redacted]) Cardiac arrhythmia (20[redacted]- Ongoing) Menopause (19[redacted]- Ongoing) Systemic hypertension (19[redacted]- Ongoing) Asthma (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
AMIODARONE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
FUROSEMIDE	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号：[redacted]

重篤な有害事象名（PT）：爪囲炎

報告者の用語：paronychia of the 4th,5th fingers of the right hand

発現日（重篤と判断された日）：16-APR-20[redacted]（Day 236：救済治療時）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 21 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：咽頭炎（Day 12）、注射部位紅斑（Day 134）、注射部位そう痒感（Day 134）、爪囲炎（Day 230）、関節リウマチ（Day 230、Day 236［重篤］）、口腔ヘルペス（Day 243）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 120)
Gender :	F
Age (years) :	31
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	-

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	3	mg	ORAL	TWICE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 31 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 8 月 24 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 12 月 21 日（Day 120）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴はなかった。その他の併用薬はジクロフェナクであった。

Day 230（20[redacted]年 4 月 10 日）、右手の薬指及び小指の爪周囲の皮膚の疼痛及び発赤、重度の疼痛を伴う右膝の腫脹を発現した。右膝の症状は悪化し、関節可動域の制限が認められた。Day 236（同年*

4 月 16 日）、患者は右手の薬指及び小指の爪囲炎及び右膝腫脹を伴う関節リウマチ悪化のため入院した。同日の白血球数は不明であった。当該事象発現前にグレード 3～4 の好中球減少症は認められなかった。患者は手の外傷を否定し、右手の薬指及び小指の爪囲炎の原因を特定できなかった。膿は認

められなかったため、培養検査は実施しなかった。同日、両手足の運動療法及び光療法を実施した。さらに、Day 236（同年*　4月 16 日）から Day 250（同年*　4月 30 日）までセフトリアキソン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、メロキシカム及びペントキシフィリンによる治療を受けた。Day 238（同年*　4月 18 日）、治療が奏効し、改善がみられた。Day 250（同年*　4月 30 日）、患者はいずれの事象からも回復し、退院した。

右手の薬指及び小指の爪囲炎の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 204（同年* 3月 15 日）であった。

治験責任医師は、右手の薬指及び小指の爪囲炎と治験薬、MTX 及び葉酸との因果関係について合理的な可能性があり、右膝腫脹を伴う関節リウマチ悪化と治験薬、MTX 及び葉酸との因果関係については、合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：塞栓性脳梗塞、大動脈血栓症、動脈塞栓症

報告者の用語：embolic cerebral infarction、thrombi in ascending aorta、multiple arterial emboli

発現日（重篤と判断された日）：10-JUN-20[redacted]（Day 144）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止（動脈塞栓症）

転帰：回復（持続期間：塞栓性脳梗塞 108 日、大動脈血栓症 108 日、動脈塞栓症 412 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：鼻咽頭炎（Day 82）、塞栓性脳梗塞（Day 140）、大動脈血栓症（Day 140）、動脈塞栓症（Day 140）、慢性閉塞性肺疾患（Day 149［重篤］）、高血圧（Day 178）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	49
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：失神

報告者の用語：syncope

発現日（重篤と判断された日）：18-JUL-20[redacted]（Day 120：救済治療時）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 00:30）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：鼻咽頭炎（Day 14）、便秘（Day 106）、帽状腱膜下血腫（Day 120［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	57
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Menopause (20[redacted]- Ongoing) Esophageal candidiasis (20[redacted]) Right hip arthroplasty (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Bruxism (20[redacted]- Ongoing) Aortic and mitral valve replacement (20[redacted]) Electrical cardioversion (20[redacted]) Mitral valvuloplasty (20[redacted]) Atrial fibrillation (19[redacted]- Ongoing) Gastrointestinal ulceration (19[redacted]) Gastroesophageal reflux (19[redacted]- Ongoing) Mitral valvuloplasty (19[redacted]) Rheumatic mitral valve disease (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	19[redacted]	5	mg	ORAL	TWICE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ACENOCOUMAROL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ARTIFICIAL TEARS /90046201/	OTHER	INTRA-OCULAR	20[redacted]	ONGOING
CALCIUM D3 /01483701/	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
DYAZIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
IBANDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
PROPRANOLOL	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	20[redacted]	

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：創傷感染

報告者の用語：right leg wound infection (calf area)

発現日（重篤と判断された日）：23-DEC-20[redacted]（Day 336：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 65 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：気管支炎（Day 55）、気管支炎（Day 75）、感染性滑液包炎（Day 150）、耳垢栓塞（Day 306）、皮膚創傷（Day 369［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 114)
Gender :	M
Age (years) :	66
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Right knee replacement (20[redacted]- Ongoing) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Deep venous thrombosis (20[redacted]) Pulmonary embolism (20[redacted]) Skin allergy (20[redacted]- Ongoing) Chlolecystectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CHLORPHENAMINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 66 歳白人男性で、サリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted]年 1 月 23 日に治験薬の投与を開始した。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 5 月 15 日（Day 114）からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。患者は 20[redacted]年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月に開

始）、prednisone 10 mg（20[redacted]年[redacted]月に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、膝関節形成（20[redacted]年）及びアレルギー性皮膚炎（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬はカルシウム、セレコキシブ、クロルフェナミン、ロラタジン、オメプラゾール及びアセトアミノフェンであった。

Day 55（20[redacted]年 3 月 17 日）、急性気管支炎を発現した。Day 58（同年* 3 月 20 日）、患者は処置なく回復した。

Day 75（同年* 4 月 6 日）、再度急性気管支炎を発現した。Day 86（同年* 4 月 17 日）から Day 92（同年* 4 月 23 日）までアモキシシリンによる治療を受けた。Day 99（同年* 4 月 30 日）、患者は回復した。

Day 150（同年* 6 月 20 日）、非盲検下の救済治療中に、第 4 趾の感染性滑液包炎を発現した。外来で治療し、足指の疼痛のため長期間床上安静とした。同日の白血球数は不明であった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。Day 150（同年* 6 月 20 日）から Day 157（同年* 6 月 27 日）までクロキサシリン 1500 mg の経口投与を受けた。治験薬の投与は中断することなく継続した。Day 335（同年* 12 月 22 日）、患者は第 4 趾の感染性滑液包炎から回復した。

Day 336（同年* 12 月 23 日）、第 4 趾の感染性滑液包炎で床上安静を長期間継続したことに起因すると考えられる二次的な足の広範囲の皮膚病変の発現により入院した。右足腓腹部に出血性病変及び壊死が認められた。抗生物質による治療を受けた。

右足創傷感染（腓腹部）の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 324（同年* 12 月 11 日）であった。

創傷部位の外科的洗浄を 2 回実施し、翌年* 1 月 15 日（治験薬最終投与 35 日後）に 2 回目の処置が施行された。培養は実施しなかった。患者は自宅で創傷ケアを実施できなかったため、入院期間が延長した。壊死部位の洗浄及び切除（正確な日付は不明）後、感染部位で潰瘍と化膿が認められた。翌年* 1 月 21 日から 翌年* 1 月 24 日までセフトリアキソン 1 g を静脈内投与し、翌年* 1 月 25 日から 翌年* 2 月 25 日までクロキサシリン 3 g の経口投与を受けた。翌年* 1 月 25 日、右足にコイン大の創傷が依然として認められたため、皮膚移植を実施した。植皮片遠位端で壊死が認められたため、完全に治癒するまで局所治療を実施した。治験薬最終投与 76 日後の 翌年* 2 月 25 日、患者は回復し、退院した。

治験責任医師は、右足腓腹部創傷感染と治験薬の因果関係については合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、右足創傷と治験薬、MTX 及び葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：骨髄炎

報告者の用語：osteomyelitis of the left foot third metatarsal head

発現日（重篤と判断された日）：09-NOV-20[redacted]（Day 241）

重症度：中等度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 40 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：感染性皮膚潰瘍（Day 171）、感染性皮膚潰瘍（Day 241［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	55
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Secondary sjogren (20[redacted]- Ongoing) Atto-axoidee subluxacion (20[redacted]) Menopause (20[redacted]- Ongoing) Rigth carpo sinoivctomy (19[redacted]) Synovectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	19[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 55 歳白人女性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted]年 3 月 14 日に治験薬の投与を開始した。患者は 19[redacted]年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）、prednisone 5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、シェーグレン症候群（20[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬はカルシウム、ビタミン D 及びセレコキシブであった。

Day 171（20[redacted]年 8 月 31 日）、左足第 3 中足骨の足底過角化の潰瘍を発現した。Day 173（同年* 9 月 2 日）、救急治療室で処置が行われた。当該部位から排膿が報告されたが、培養検査は実施しなかった。シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回の経口投与を開始した。同日の白血球数は不明であった。当該事象発現前に好中球減少症は認められなかった。Day 178（同年* 9 月 7 日）、左足の X 線検査でびまん性の骨減少症、中足骨頭及び基節骨底にびらんを伴う著明な外反母趾が認められた。Day 193（同年* 9 月 22 日）にシプロフロキサシン投与を終了した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 30 日後の Day 199（同年* 9 月 28 日）に再開した。

抗生物質は奏効しなかったため、患者を整形外科医に紹介した。抗生物質は投与せず、局所創傷治療のみを実施した。

足底潰瘍の感染のため治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 199（同年* 9 月 28 日）であった。

治験薬最終投与 26 日後の 同年* 10 月 24 日、左足第 3 中足骨頭部の骨髄炎と診断された。患者に外科手術のため入院を要請したが、患者は入院に同意しなかった。同年* 11 月 9 日、左足の手術が施行された。手術時に関節リウマチに起因する第 2、第 3、第 4 及び第 5 中足指節の脱臼が認められた。外反母趾の中足骨顆切除術及び骨切り術を施行した。セファゾリン及びクロキサシリンを静脈内投与し、その後クロキサシリン経口投与に変更した。術後経過は良好であった。

治験薬最終投与 82 日後の 同年* 12 月 19 日、患者は回復した。

治験責任医師は、左足第 3 中足骨頭部の骨髄炎と治験薬の因果関係については合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

また、左足底潰瘍と治験薬、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：腹壁血腫

報告者の用語：abdominal wall hematoma

発現日（重篤と判断された日）：26-JUN-20[redacted]（Day 20）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 62 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：咽頭炎（Day 3）、腹壁血腫（Day 14）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	59
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Vaginoplasty (19[redacted]) Menopausea (19[redacted]) Abdominal hernioplasty (19[redacted]) Tubal ligation (19[redacted]) Cholecistectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	10	mg	SUBCUTANEOUS	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ARTIFICIAL TEARS /90046201/	OTHER	INTRA-OCULAR	[redacted]-19[redacted]	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D /01233101/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：腎盂腎炎

報告者の用語：left pyelonephritis

発現日（重篤と判断された日）：23-AUG-20[redacted]（Day 110）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 9 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：インフルエンザ（Day 83）、腎盂腎炎（Day 107）、薬疹（Day 116）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	69
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Right total hip replacement (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Allergic rhinitis (20[redacted]- Ongoing) Hypotiroidism (20[redacted]- Ongoing) Right total knee replacement (20[redacted]) Bilateral heel spur resection (20[redacted]) Dyslipidemia (20[redacted]- Ongoing) Blepharoplasty (20[redacted]) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Hysterectomy (19[redacted]) Pterygium resection bilateral (19[redacted]) Chronic gastritis (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ERGOCALCIFEROL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
GLUCOSAMINE SULFATE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
HYDROCHLOROTHIAZIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LEVOTHYROXINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LOSARTAN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	19[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LOVASTATIN	STATINS	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
IMMUNOGLOBULIN ANTIHEPATITIS B	VACCINES	INTRAMUSCULAR	19[redacted]	
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	
PNEUMOCOCCAL VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	

経過：

患者は 69 歳白人女性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 5 月 6 日に治験薬の投与を開始した。患者は19[redacted] 年[redacted]月に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 20 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、甲状腺機能低下症及びアレルギー性鼻炎（20[redacted] 年から持続）、脂質異常症（20[redacted] 年から持続）、高血圧（20[redacted] 年から持続）及び胃炎（19[redacted] 年から持続）があった。その他の併用薬はオメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、アセトアミノフェン、ロラタジン、レボチロキシン、ロバスタチン、グルコサミンサルフェート、ジクロフェナク、カルシウム、ビタミン D 及びロサルタンであった。

Day 83（20[redacted] 年 7 月 27 日）から Day 95（同年* 8 月 8 日）までインフルエンザを発現し、Day 85（同年* 7 月 29 日）から Day 95（同年* 8 月 8 日）までアモキシシリンによる治療を受けた。

Day 107（同年* 8 月 20 日）、悪心、嘔吐、左腹痛及び左腰痛を発現したため、Day 110（同年* 8 月 23 日）に入院した。入院時の診察時に上腹部及び下腹部の圧痛が認められた。バイタルサインは正常であり、意識清明であった。発熱はなく、呼吸窮迫の徴候は認められなかった。Day 110（同年* 8 月 23 日）の臨床検査で白血球数は 7.41 cells/mm^3（基準範囲は不明）、ANC は 6.38 cells/mm^3（基準範囲は不明）、BUN は 8.1 mg/dL（基準範囲は不明）、血中クレアチニンは 0.58 mg/dL（基準範囲は不明）であった。当該事象発現前にグレード 3～4 の好中球減少症は認められなかった。Day 111（同年* 8 月 24 日）に実施した腹部 CT 検査では、尿管周囲脂肪の不連続な変化を伴う骨盤及び左尿管の尿路上皮における肥厚及び造影増強が認められ、腎盂腎炎が示唆された。培養検査は実施しなかった。Day 110（同年* 8 月 23 日）からセファゾリン、ラニチジン及びメトクロプラミドの投与を受け、同日メタミゾール及びヒヨスチンによる治療を受けた。Day 116（同年* 8 月 29 日）、セファゾリン及びラニチジンの最終投与を受けた。同日（同年* 8 月 29 日）、患者は回復し、退院した。

当該事象の発現により治験薬及び MTX の投与は中止され、最終投与はそれぞれ Day 106（同年* 8 月 19 日）及び Day 110（同年* 8 月 23 日）であった。

治験責任医師は、左腎盂腎炎と治験薬及び MTX の因果関係について合理的な可能性があり、葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia

発現日（重篤と判断された日）：02-JUN-20[redacted]（Day 16）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 153 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 100mg Weekly
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	51
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Left foot artroplasty (20[redacted]-[redacted]) Hypothyroidism (20[redacted]-[redacted]- Ongoing) Faquectomia (20[redacted]) Arthrodesis (20[redacted]) Both feet artroplasty (20[redacted]) Pomeroy (19[redacted]) Laparotomia (19[redacted]) Epilepsy (19[redacted]-[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
LEVOTHYROXINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
PHENOBARBITAL	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	20[redacted]	
PNEUMOCOCCAL VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	20[redacted]	

経過：

患者は 51 歳白人女性で、サリルマブ 100 mg qw 群にランダム化され、20[redacted] 年 5 月 18 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（20[redacted] 年に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted]月から持続）及びてんかん（19[redacted] 年[redacted]月から持

続）があった。その他の併用薬はフェノバルビタール、アセトアミノフェン及びレボチロキシンであった。

20[redacted]年 5 月 18 日、ベースライン時の白血球数は 6.14 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 4.94 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。

Day 15（同年* 6 月 1 日）、3 回目の治験薬の投与を受けた。ANC は測定しなかった。

Day 16（同年* 6 月 2 日、前回の治験薬投与から 1 日後）、白血球数は 1.58 Giga/L、ANC は 0.57 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であり、本事象は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。ヘモグロビン値（113 g/L、基準範囲：116～164 g/L）はスクリーニング時の値（115 g/L）と同程度であり、血小板数は基準範囲内であった。Day 22（同年* 6 月 8 日）、ANC は 0.49 Giga/L（グレード 4 の好中球減少症）であった。

当該事象の前に感染症に関連する症状の発現はなく、当該事象の治療は行われなかった。

好中球減少症のため治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 15（同年* 6 月 1 日）であった。

治験薬最終投与 15 日後の 同年* 6 月 16 日、ANC は 1.94 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。

治験薬最終投与 154 日後の 同年* 11 月 2 日、ANC は 3.30 Giga/L であった。

治験責任医師は、好中球減少症と治験薬との因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：乳腺浸潤性小葉癌

報告者の用語：infiltrating lobular breast carcinoma II

発現日（重篤と判断された日）：28-NOV-20[redacted]（Day 156）

重症度：軽度

治験薬の処置：投与中止

転帰：未回復

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：インフルエンザ（Day -27）、耳垢栓塞（Day 24）、血便排泄（Day 51）、下痢（Day 124）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	58
Race :	Latino
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Benign breast cvst (20[redacted]) Chronic proctitis (20[redacted]) Breast cancer (20[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	17.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALENDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia- worsening

発現日（重篤と判断された日）：02-OCT-20[redacted]（Day 43）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 66 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：インフルエンザ様疾患（Day 1）、好中球減少症（Day 15）、蕁麻疹（Day 39）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	48
Race :	Latino
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hysterectomy (20[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	17.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM CARBONATE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 48 歳ラテン系女性で、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 8 月 21 日に治験薬の投与を開始した。患者は 20[redacted] 年に関節リウマチと診断された。生物学的製剤の使用歴はなかった。試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 17.5 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月に開始）、プレドニゾロン 5 mg（20[redacted] 年に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴はなかった。その他の併用薬はコルヒチン、ナプロキセン、炭酸カルシウム及びビタミン D であった。

20[redacted] 年 8 月 21 日、ベースライン時の白血球数は 6.47 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 4.16 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。

Day 15（同年*　9月 4 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数は 3.98 Giga/L、ANC は 1.92 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。試験期間を通して、ヘモグロビン値及び血小板数は基準範囲内であった。

Day 29（同年*　9月 18 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、ANC は 1.00 Giga/L（グレード 2 の好中球減少症）であった。

Day 43（同年*　10 月 2 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、ANC は 0.99 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であり、本事象は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。

当該事象のため治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 43（同年*　10 月 2 日）であった。

治験薬最終投与 14 日後の 同年*　10 月 16 日、ANC は 1.86 Giga/L まで上昇したが（グレード 1 の好中球数減少）、治験薬最終投与 28 日後の 同年*　10 月 30 日、ANC は 0.51 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）まで更に減少した。好中球減少症に関連する感染症発現の徴候又は症状は認められなかった。

治験薬最終投与から 38 日後の 同年*　11 月 9 日、ANC は 2.32 Giga/L であった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係について合理的な可能性があり、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。