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）：02-MAY-20[redacted]（Day 15）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 00:15）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：頭痛（Day 16）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	33
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Endometrial curettage (20[redacted]) Infertility (20[redacted]- Ongoing) Hypothyroidism (20[redacted]- Ongoing) Hepatitis A (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	g	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE SODIUM	[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
LEVOTHYROXINE SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	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）：気管支炎

報告者の用語：acute bronchitis postoperatvie

発現日（重篤と判断された日）：28-NOV-20[redacted]（Day 287）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 13 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：四肢痛（Day 169）、鼻咽頭炎（Day 179）、変形性関節症（Day 237［重篤］）、高血圧（Day 237［重篤］）、関節リウマチ（Day 287）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	69
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Renal failure (20[redacted]- Ongoing) COPD (20[redacted]- Ongoing) Coronary heart disease (20[redacted]- Ongoing) Diabetes (20[redacted]- Ongoing) Hyperttension (20[redacted]- Ongoing) Gout (20[redacted]- Ongoing) Gonarthrosis bilaterally (19[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	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
ACETYLSALICYLIC ACID	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
INSULIN HUMAN	OTHER	SUBCUTANEOUS	20[redacted]	ONGOING
METAMIZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
MOXONIDINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
SALBUTAMOL	OTHER	INHALATIONAL	20[redacted]	ONGOING
SALMETEROL	OTHER	INHALATIONAL	20[redacted]	ONGOING
FLUVASTATIN	STATINS	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 69 歳白人男性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 2 月 16 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 I であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）、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。病歴として、腎不全（20[redacted]年[redacted]月から持続）、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、糖尿病及び高血圧（20[redacted]年[redacted]月から持続）、痛風（20[redacted]年から持続）及び変形性関節症（19[redacted]年から持続）があった。その他の併用薬はアセチルサリチル酸、アロプリノール、アムロジピン、ジクロフェナク、フルバスタチン、ヒドロクロロチアジド、ヒトインスリン、メタミゾール、メトプロロール、モクソニジン、パントプラゾール、ラミプリル、サルブタモール、サルメテロール及びトラセミドであった。

Day 237（20[redacted]年 10 月 9 日）、既往として有していた変形性右膝関節症の悪化のため入院した。入院中、さらに高血圧の悪化が認められた。降圧剤はラミプリルからアリスキレンに変更された。Day 240（同年* 10 月 12 日）からプレドニゾロンを 7.5 mg に減量し、Day 248（同年* 10 月 20 日）から更に 5 mg に減量した。Day 250（同年* 10 月 22 日）、収縮期血圧は 166～171 mmHg、拡張期血圧は 78～82 mmHg であった。Day 254（同年* 10 月 26 日）、患者は高血圧の悪化から回復し、退院した。

Day 278（同年* 11 月 19 日）、人工膝関節全置換術を施行した。

Day 287（同年* 11 月 28 日）、咳嗽及び脱力の著明な増大により入院した。培養は採取しなかった。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。同日、胸部 X 線検査で術後急性気管支炎と診断された。セフロキシム及び抗喘息治療薬（サルブタモール、サルメテロール及びプレドニゾロン）による治療を受けた。両手首及び両膝の関節リウマチ悪化が認められた。Day 289（同年* 11 月 30 日）、膝の血液吸引（25 mL）が施行された。集中的な理学療法を受け、Day 299（同年* 12 月 10 日）にリハビリテーションを開始した。同日、患者は術後急性気管支炎及び両手首と両膝の関節リウマチの悪化から回復した。Day 319（同年* 12 月 30 日）、患者は変形性関節症から回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 49 日後の Day 301（同年* 12 月 12 日）に再開した。

治験責任医師は、既往の高血圧の悪化、既往の変形性右膝関節症の悪化及び人工膝関節全置換術の施行と治験薬、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。

また、術後の急性気管支炎と治験薬及び 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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：血中アルカリホスファターゼ増加

報告者の用語：high levels of alkaline phosphatase (220 U/L)-etiology unknown

発現日（重篤と判断された日）：12-JUN-20[redacted]（Day 82）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 43 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：腎クレアチニン・クリアランス増加（Day 35）、血中アルカリホスファターゼ増加（Day 43）、ヘモグロビン減少（Day 43）、ヘモグロビン減少（Day 57）、血小板数増加（Day 57）、血中アルカリホスファターゼ増加（Day 71）、体温上昇（Day 71）、ヘモグロビン減少（Day 71）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	65
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hyperuricemia (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) GI protection (drug use) (20[redacted]- Ongoing) Multiple hypodense lesions in spleen (20[redacted]- Ongoing) Pathological retroperitoneal lymph nodes (20[redacted]- Ongoing) Cholecystectomy (19[redacted]) Appendectomy (19[redacted]) Echinococcus cyst (19[redacted]) Tonsillectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

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

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM CARBONATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
FEBUXOSTAT	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：四肢膿瘍

報告者の用語：left great toe abscess

発現日（重篤と判断された日）：08-OCT-20[redacted]（Day 176）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 107 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 74）、四肢膿瘍（Day 128）、四肢膿瘍（Day 137）、霧視（Day 157）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	39
Race :	Asian
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[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
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
CALCITRIOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 39 歳アジア人女性で、サリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、20[redacted] 年 4 月 16 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アダリムマブ（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 III であり、MTX 20 mg（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から持続）、プレドニゾロン 5 mg（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から持続）及び葉酸による治療を受けていた。病歴はなかった。その他の併用薬はカルシトリオール、炭酸カルシウム、セレコキシブ及びトラマドールであった。

Day 128（20[redacted]年 8 月 21 日）、左足親指の皮下に軽微な腫脹及び膿瘍が認められた。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。左足親指の外傷歴はなかった。疼痛や発熱は認められなかった。腫脹は徐々に増大したが、圧痛はなかった。Day 137（同年* 8 月 30 日）、左足親指は更に腫脹した。患者が親指を穿刺したため創傷は潰瘍化した。血性分泌物が認められ、やがて悪臭を伴う漿液性分泌物に変化した。患者は創傷に包帯を使用せず、治験責任医師に報告した Day 141（同年* 9 月 3 日）まで潰瘍（5 mm 大）を露出したまま歩行したため創傷部が汚染された。培養検査は実施しなかった。Day 141（同年* 9 月 3 日）から Day 150（同年* 9 月 12 日）までアンピシリン／スルバクタム、メトロニダゾール及び局所ムピロシンによる治療を受けた。潰瘍は徐々に増大し、汚染された創傷の状態は毎日包帯を使用しても改善しなかった。

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 157（同年* 9 月 19 日）に再開した。

Day 176（同年* 10 月 8 日）、左足親指の膿瘍は更に悪化し、患者は入院した。創傷部の触診時にやや圧痛が認められた。左足親指潰瘍のスワブ培養では黄色ブドウ球菌陽性であり、ゲンタマイシン、オキサシリン及びトリメトプリム／スルファメトキサゾールに対して感受性を示し、ペニシリンに対して耐性を示した。左足の X 線検査で左第 5 中足骨のびらん及び関節腔の狭小化と中足指節関節の変形が認められた。アモキシシリン／クラブラン酸カリウム 3.6 g の静脈内投与、ミコナゾール及びムピロシンの局所投与を受けた。Day 180（同年* 10 月 12 日）、退院時に経口アモキシシリン／クラブラン酸カリウム及びクロキサシリンを処方し、Day 188（同年* 10 月 20 日）及び Day 189（同年* 10 月 21 日）にそれぞれ服用した。

左足親指の膿瘍のため治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 157（同年* 9 月 19 日）であった。

治験薬最終投与 77 日後の 同年* 12 月 5 日、患者は回復した。

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）：胃腸炎

報告者の用語：infectious gastroenteritis

発現日（重篤と判断された日）：31-JAN-20[redacted]（Day 57）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 10 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：無症候性細菌尿（Day 29）、胃腸炎（Day 54）、関節リウマチ（Day 85）、尿路感染（Day 141）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	54
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
DEFLAZACORT	[redacted]-20[redacted]	12	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

経過：

患者は 54 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 12 月 6 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 15 mg（20[redacted] 年に開始）、deflazacort 12 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月に開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴及びその他の併用薬の使用はなかった。

Day 29（20[redacted] 年 1 月 3 日）、無症候性の細菌尿を発現した。Day 56（同年* 1 月 30 日）、患者は処置なく回復した。

Day 57（同年* 1 月 31 日）、下痢、悪臭を伴う便（24 時間で排便 10 回）により入院した。さらに持続性の嘔吐を発現し、経口摂取が困難となった。症状は Day 54（同年* 1 月 28 日）に発現し、39.5℃の発熱が認められた。診察時に中等度の脱水症状が認められた。血圧は測定できず、心拍数は 150 bpm、呼吸数は 18 rpm 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。水分摂取後、血圧は 120/80 mmHg に上昇した。アンピシリン、アミカシン、ヒヨスチン ブチルブロマイド、オメプラゾール、ヒドロコルチゾン、メタミゾール及びジフェニドールの静脈内投与を受けた。X 線検査、内視鏡検査又は胃腸科専門医への相談は行わなかった。胃腸炎の病歴はなかった。糞便培養は採取しなかっ

た。患者の症状は改善した。経口摂取が可能となり、退院時に経口シプロフロキサシンを処方し、Day 57（同年*　1 月 31 日）から Day 63（同年*　2 月 6 日）まで服用した。Day 63（同年*　2 月 6 日）、患者は感染性胃腸炎から回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 28 日後の Day 71（同年*　2 月 14 日）に再開した。

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）：白血球減少症

報告者の用語：leucopenia

発現日（重篤と判断された日）：08-OCT-20[redacted]（Day 43）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 43 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 43）、注射部位紅斑（Day 57）、白血球減少症（Day 113）、好中球減少症（Day 113）、白血球減少症（Day 169）、好中球減少症（Day 309）、白血球減少症（Day 366）、好中球減少症（Day 366）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	49
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Cataract extraction bilateral (20[redacted]) Meniscoplasty (20[redacted]) Salpingectomy (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DEFLAZACORT	[redacted]-20[redacted]	6	mg	ORAL	TWICE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	17.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

経過：

患者は 49 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 27 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 17.5 mg（20[redacted]年[redacted]月に使用開始）、deflazacort 6 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴やその他の併用薬の使用はなかった。

20[redacted]年 8 月 27 日、ベースライン時の白血球数は 5.97 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 3.84 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）、ヘモグロビン値は 110 g/L（基準範囲：116～164 g/L）、血小板数は 261 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。

Day 33（同年* 9 月 28 日）に MTX が 12.5 mg に減量された（原因は不明）。

Day 43（同年* 10 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 2.65 Giga/L、ANC は 1.51 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であったが、ヘモグロビン値と血小板数に大きな変

動はみられなかった。白血球減少症は治験責任医師により医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。Day 65（同年*　10 月 30 日）の ANC は 2.44 Giga/L であった。

Day 68（同年*　11 月 2 日）、MTX が 10 mg に減量された。

Day 86（同年*　11 月 20 日）の白血球数は 5.27 Giga/L であった。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 29 日後の Day 86（同年*　11 月 20 日）に再開した。

Day 113（同年*　12 月 17 日）、白血球数は 3.55 Giga/L、ANC は 1.92 Giga/L であり、患者は 2 回目の白血球減少症及びグレード 1 の好中球数減少を発現した。一方、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 117（同年*　12 月 21 日）、MTX が 5 mg に減量された。

Day 141（翌年*　1 月 14 日）、白血球数は 4.79 Giga/L、ANC は 3.48 Giga/L であった。

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 141（翌年*　1 月 14 日）に再開した。

Day 197（翌年*　3 月 11 日）、Day 172（翌年*　2 月 14 日）に一時的に中断していた MTX の投与が再開された。

Day 309（翌年*　7 月 1 日）、ANC は 1.88 Giga/L でありグレード 1 の好中球数減少が報告された。Day 337（翌年*　7 月 29 日）の ANC は 2.62 Giga/L であった。

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 337（翌年*　7 月 29 日）に再開した。同日、MTX が 2.5 mg に減量された。

患者は試験を完了した。最終投与は Day 351（翌年*　8 月 12 日）であった。

翌年*　8 月 27 日（治験薬最終投与 15 日後）の白血球数は 2.92 Giga/L、ANC は 1.8 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。

患者は LTS11210 試験に登録された。

治験責任医師は、白血球減少症（発現日：同年*　10 月 8 日、同年*　12 月 17 日）及び好中球減少症（発現日：同年*　10 月 8 日、同年*　12 月 17 日、翌年*　7 月 1 日）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）：帯状疱疹

報告者の用語：herpes zoster first time in life on trunk and left lower leg

発現日（重篤と判断された日）：13-SEP-20[redacted]（Day 149）

重症度：中等度

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）：気管支炎（Day 58）、帯状疱疹（Day 143）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Weekly
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	38
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) Tachycardia (20[redacted]- Ongoing) Hip repacment left (20[redacted]) Synovectomy (20[redacted]) Total joint replacement (arthroplasty) (20[redacted]) Hip repacment right (20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	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]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	25	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	8	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALFACALCIDOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL FUMARATE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

患者は 38 歳白人男性で、サリルマブ 150 mg qw 群にランダム化され、20[redacted] 年 4 月 18 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。生物学的製剤としてインフリキシ

マブ（20[redacted]年～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 III であり、MTX 25 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。病歴として高血圧及び頻脈（20[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はアルファカルシドール、ビソプロロールフマル酸塩、炭酸カルシウム、ジクロフェナクナトリウム及びオメプラゾールであった。

Day 58（20[redacted]年 6 月 14 日）、患者は気管支炎を発現した。Day 58（同年* 6 月 14 日）から Day 65（同年* 6 月 21 日）までアモキシシリン／クラブラン酸カリウムが投与された。Day 65（同年* 6 月 21 日）に回復した。

患者は今後の開発対象となる選択用量群以外にランダム化されたため、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与は Day 134（同年* 8 月 29 日）であった。

治験薬の最終投与 9 日後の 同年* 9 月 7 日、患者は体幹及び左下腿の皮膚の変化を訴えた。同年* 9 月 9 日から 同年* 9 月 13 日までベタメタゾンジプロピオン酸エステル、クロトリマゾール及びゲンタマイシン硫酸塩による治療を受けた。同年* 9 月 13 日、体幹及び左下腿の帯状疱疹と診断され入院した。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。患者に帯状疱疹の既往はなかった。同年* 9 月 13 日、アシクロビル、ビタミン B コンプレックス、クロトリマゾール、ゲンタマイシン及びベタメタゾンの投与を受けた。同年* 9 月 20 日、患者は局部の改善がみられ退院した。

治験薬最終投与 43 日後の 同年* 10 月 11 日、患者は本事象から回復したと判断された。

治験責任医師は、本事象と治験薬又は 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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：注射直後反応（Day 358）

報告者の用語：systemic reaction to IMP injection administration (weakness, elevated blood pressure, increased heart rate)

発現日（重篤と判断された日）：16-OCT-20[redacted]（Day 358）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 00:10）

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 303）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	46
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Osteopenia (20[redacted] - Ongoing) TIA (20[redacted]) Left bundle branch block (20[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	TWICE 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
DICLOFENAC	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
EVRA	OTHER	TRANSDERMAL	20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	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）：気管支炎

報告者の用語：acute bronchitis

発現日（重篤と判断された日）：02-FEB-20[redacted]（Day 65）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 19 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 60）、気管支拡張症（Day 76）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	65
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Synovectomy (20[redacted]) Dry eyes syndrome (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	12.5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	8	mg	ORAL	ONCE A DAY

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]
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

患者は 65 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 11 月 30 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 12.5 mg（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日開始）、メチルプレドニゾロン 8 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。病歴として眼乾燥症候群及び骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬はジクロフェナクナトリウム及びパントプラゾールナトリウムであった。

Day 60（20[redacted] 年 1 月 28 日）、遷延性呼吸器感染を発現し、Day 65（同年* 2 月 2 日）に入院した。同日の白血球数は報告されなかった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。入院時の胸部 X 線所見で、巣状病変又は浸潤性病変は認められなかった。患者は気管支炎と診断され、アモキシ

シリン／クラブラン酸（静脈内投与）、アンブロキソール塩酸塩及びホルモテロールフマル酸塩による治療を受けた。入院中に発熱はなく、患者の状態は咳嗽の病状が軽快するとともに改善した。Day 69（同年*　2月 6 日）に退院した。

Day 72（同年*　2月 9 日）に患者は遷延性気管支炎で再入院した。気管支鏡検査を含む診断評価では、喉頭は正常であり声帯の動きも正常であった。気管及び気管竜骨に病変はなく、気管支に腫瘍はみられなかったが、気管支粘膜の中等度の炎症性変化が認められた。気管支粘膜の細菌検査では生理学的細菌叢が検出され、結核検査は陰性であった。胸部高分解能 CT（HRCT）では、右肺に重要ではない気管支拡張症が認められた。肺機能検査では肺換気予備量が正常範囲内であることが確認された。患者はサルブタモール、イプラトロピウム臭化物及びセチリジンによる治療を受けた。Day 79（同年*　2月 16 日）、患者は急性気管支炎から回復し、退院した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の治験薬投与から 22 日後の Day 79（同年*　2月 16 日）に再開した。

治験責任医師は、急性気管支炎と治験薬及び 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、気管支拡張症と治験薬、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）：肺炎

報告者の用語：pneumonia complicated by pleural empyema

発現日（重篤と判断された日）：22-AUG-20[redacted]（Day 261）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 237 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：乾癬（Day 212）、肛門の炎症（Day 220）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	55
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	-

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
GOLIMUMAB	[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]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	25	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	4	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

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

経過：

患者は 55 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 12 月 6 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ゴリムマブ（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）の使用歴があった。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 25 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、メチルプレドニゾロン（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として喫煙があった。その他の併用薬はジクロフェナクナトリウム、ランソプラゾール及びカルシウムであった。

Day 261（20[redacted]年 8 月 22 日）に患者は胸痛、咳嗽、体温上昇（38℃）及び衰弱を伴う呼吸困難のため入院した。同日の白血球数は報告されなかった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。腹部及び胸膜の超音波検査では、右胸腔に約 400 mL の胸水が認められたが、左胸腔には認められなかった。患者は膿胸を合併した肺炎と診断され、サナトリウムで検査及びリハビリテーションのための治療を受けた。

Day 263（同年*　8 月 24 日）の胸部高分解能 CT では、両側胸腔内に胸水、右胸腔内には大量の一部被包化胸水、右下肺野及び中肺野内に広汎な浸潤性かつ無気性病変、中肺葉内に浸潤性病変（気管支造影像で可視化）、左胸腔及び葉間胸膜上部内に胸水、また、左肺下葉の隣接部分内には無気性病変が認められた。

Day 270（同年*　8 月 31 日）、喀痰培養検査で Candida albicans 陽性であったが、おそらくカンジダ皮膚感染からの汚染によるものと判断された。

Day 273（同年*　9 月 3 日）、両側胸膜穿刺が実施された。胸水は血液で混濁し pH8 で密度 1.014、血糖値は 80 mg/dL、総たん白は 4.2 g/dL であった。Rivolta 検査は陽性（+++）で、1 視野に白血球が点在し、赤血球に覆われており、4%がリンパ球、96%が分節核好中球であった。胸水の細胞学的検査では新生物細胞のない粘液膿性物質がみられた。胸膜浸出液の培養検査では細菌及び真菌は陰性であった。

抗生物質療法として Day 261（同年*　8 月 22 日）から Day 265（同年*　8 月 26 日）までセフォタキシム 3 gm 及びメトロニダゾール 1.5 gm 静脈内投与、また、Day 265（同年*　8 月 26 日）から Day 276（同年*　9 月 6 日）までメロペネム 3 gm 及びシプロフロキサシンが投与された。Day 277（同年*　9 月 7 日）、患者は症状が安定し退院した。Day 277（同年*　9 月 7 日）から Day 287（同年*　9 月 17 日）までアモキシシリン／クラブラン酸カリウムが投与された。

同年*　9 月（日付不明）の胸部 X 線検査では右肺の中及び下野内の胸部側壁に顕著な胸膜肥厚、左肺下野内に軽度の胸膜肥厚、両肺下野の索状の線維化部位又は無気肺領域、横隔膜の牽引を引き起こす両肺底部での癒着がみられたが、その他の肺実質には限局性陰影はみられなかった。

本事象発現のため治験薬及び MTX の投与は中止され、最終投与はそれぞれ Day 252（同年*　8 月 13 日）及び Day 261（同年*　8 月 22 日）であった。

治験薬最終投与 245 日後の 翌年*　4 月 15 日、患者は当該事象から回復した。

治験責任医師は、当該事象と治験薬及び 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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：髄膜腫

報告者の用語：meningioma meingotheliale grade 1

発現日（重篤と判断された日）：24-SEP-20[redacted]（Day 237）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 12 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 76）

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) :	Syncope (20[redacted] - Ongoing) Paroxysmal atrial fibrillation (20[redacted] - Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
GOLIMUMAB	[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]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
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
BISOPROLOL FUMARATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PROPAFENONE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：皮下組織膿瘍

報告者の用語：abscess of skin of belly caused by citrobacter koseri and escherichia coli

発現日（重篤と判断された日）：20-JUL-20[redacted]（Day 353：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 3 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：慢性閉塞性肺疾患（Day 253）、睡眠時無呼吸症候群（Day 308）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 365）、処置後瘻孔（Day 384）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	58
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypercholesterolemy (20[redacted] - Ongoing) Hyperuricemia (20[redacted]) Osteoarthrosis of both knees (20[redacted] - Ongoing) Trigger finger surgery (20[redacted]) Third abdominal hernia surgery (20[redacted]) Reoperation of abdominal hernia (20[redacted]) Second abdominal hernia surgery (20[redacted]) Abdominal hernia surgery (20[redacted]) Arterial hypertension (20[redacted] - Ongoing) Cholecystectomy (20[redacted]) Obesity (20[redacted] - Ongoing) Cholelithiasis (20[redacted]) Abdominal hernia (19[redacted]) Hysterectomy (19[redacted]) Uterine myoma (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	25	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	4	mg	ORAL	ONCE A DAY

Baseline Medications

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

経過：

患者は 58 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。試験期間中に非盲検救済治療に切り替え、20[redacted]年 11 月 22 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 III であり、MTX 25 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、メチルプレドニゾロン 4 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、高コレステロール血症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、変形性関節症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、高血圧（20[redacted]年[redacted]月より継続）及び肥満（20[redacted]年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬はメロキシカム及びラミプリルであった。

Day 351（20[redacted]年 7 月 18 日）、治験薬の最終投与が行われ、患者は本試験を完了した。

非盲検下でのサリルマブ最終投与から 2 日後の 同年* 7 月 20 日、約 6 年前に手術したヘルニアの腹部の傷跡に疼痛及び肥厚を発現した。患者は同日入院した。腹部超音波検査で、脂肪組織の炎症を伴う重度の白線ヘルニアと膿瘍を示唆する所見が認められた。超音波検査では広範囲の脂肪肝を示唆するエコー源性の増大を伴う直径最大 14 cm の肝臓腫脹が認められたが、限局性病変は特定されなかった。同日の白血球数は報告されなかった。本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。腹部 X 線検査では腸閉塞の所見は認められなかった。

同年* 7 月 22 日、患者は膿瘍の切開及びドレナージを受けた。膿汁の培養検査では Citrobacter koseri と Escherichia coli が確認された。同年* 7 月 29 日、患者は症状が安定し退院した。損傷部位は軽快中であった。同年* 7 月 30 日から 同年* 8 月 1 日までアモキシシリン／クラブラン酸が投与された。同年* 8 月 2 日から 同年* 8 月 22 日まで経口シプロフロキサシン 1 gm が投与された。

治験薬最終投与 14 日後の 同年* 8 月 1 日、ALT が 6.44 × ULN（219 IU/L）、AST が 2.21 × ULN（75 IU/L）、ALP が 1.05 × ULN（129 IU/L）であり、総ビリルビンは基準範囲内であった。ALT 増加は手術中の麻酔及び抗生物質療法によるものと報告された。臨床症状はなかった。肝臓学専門医の診察は受けなかった。患者は当該事象発現前 12 ヵ月以内に輸血歴はなかったが、患者は看護師であり、職業柄肝毒性を有する因子に接するおそれのある環境下にあったと報告された。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び6ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴はなかった。

同年* 8 月 8 日、ALT は 2.35 × ULN（80 IU/L）、AST は 1.12 × ULN（38 IU/L）、ALP は基準範囲内であった。

本事象発現により MTX は中止され、最終投与は 同年* 8 月 8 日であった。

治験薬最終投与 56 日後の 同年* 9 月 12 日、ALT と AST は基準範囲内であった。同日の追跡調査来院時に手術部位領域に瘻孔が認められ、包帯で処置された。

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 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）：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）：17-FEB-20[redacted]（Day 116）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 55 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：転倒（Day 61）、股関節部骨折（Day 61［重篤］）、好中球減少症（Day 113）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	50
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Synovectomy (19[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
DICLOFENAC SODIUM	[redacted]-20[redacted]	150	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	ONCE A WEEK

経過：

患者は 50 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 10 月 25 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。生物学的製剤としてアバタセプト（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）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ナトリウムであった。

20[redacted] 年 10 月 25 日、ベースライン時の白血球数は 7.09 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 4.32 Giga/L（基準範囲：1.96～7.2 Giga/L）であった。

Day 57（同年* 12 月 20 日）、ANC は 1.75 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。ヘモグロビン値及び血小板数は全試験期間を通して基準範囲内であった。

Day 61（同年* 12 月 24 日）、患者は自宅で転倒し右股関節の疼痛で入院した。神経症状、頭部損傷、意識消失、悪心、嘔吐の報告はなかった。同日の骨盤の X 線検査で右股関節骨折が認められ、Day

64（同年*　12 月 27 日）、カニューレスクリューを用いた骨接合術が施行された。患者はリハビリテーションを受け、経過観察の X 線検査で骨折は十分治癒していることが確認された。Day 79（翌年* 1 月 11 日）、患者は松葉杖で歩行でき、患者は回復したと判断されて退院した。治験薬の投与は中止されなかった。

Day 85（翌年*　1 月 17 日）の臨床検査で、ANC は 1.06 Giga/L（グレード 2 の好中球減少症）であった。

Day 113（翌年*　2 月 14 日）の臨床検査で、白血球数は 3.80 Giga/L、ANC は 0.95 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。Day 116（翌年*　2 月 17 日）の ANC は 0.49 Giga/L（グレード 4 の好中球減少症）であった。本事象は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。感染症発現の徴候はなかった。

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 113（翌年*　2 月 14 日）であった。

治験薬最終投与 6 日後の 翌年*　2 月 20 日の ANC は 0.8 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。

治験薬最終投与 13 日後の 翌年*　2 月 27 日の ANC は 0.63 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。

治験薬最終投与 55 日後の 翌年*　4 月 9 日の ANC は 5.37 Giga/L であった。

治験責任医師は、右股関節骨折と治験薬、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。

また、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）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

報告者の用語：ALT increas greater than 5xULN

発現日（重篤と判断された日）：01-FEB-20[redacted]（Day 15）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

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）：好中球減少症（Day 21）、肝嚢胞（Day 21）、上気道感染（Day 36）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
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) :	Chronic cholecystitis (20[redacted])
	Chronic pancreatitis (20[redacted])
	Chronic pyelonephritis (20[redacted])
	Chronic gastritis (20[redacted])
	Diphtheria (20[redacted])
	Arterial hypertension (20[redacted] - Ongoing)

Prior biologic DMARD use

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

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	5 TIMES A WEEK
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
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL FUMARATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL MALEATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MAGNYL /02350501/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 51 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 1 月 18 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アダリムマブ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。本試験開始時の 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]年より継続）があった。アルコール摂取は毎月 1～2 回であった。その他の併用薬はエナラプリル、アムロジピン、ビソプロロール及びアセチルサリチル酸／水酸化マグネシウムであった。

20[redacted]年 1 月 18 日、ベースライン時の臨床検査で、ALP は 1.53 × ULN（188 IU/L、基準範囲：35～123 IU/L）であり、ALT、AST、総ビリルビンは基準範囲内であった。白血球数は 7.63 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 5.47 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）、ヘモグロビン値は 105 g/L（基準範囲：116～164 g/L）及び血小板数は 300 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。

Day 15（同年* 2 月 1 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、ALT は 7.15 × ULN（243 IU/L）、AST は 5.97 × ULN（203 IU/L）、ALP は 1.38 × ULN（170 IU/L）、総ビリルビンは基準範囲内であった。患者の ALT 増加は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。関連する徴候や症状は認められなかった。患者は当該事象発現前 12 ヵ月以内に、輸血歴、肝毒性を有する因子に接するおそれのある環境下又は職業性曝露、並びに中毒性薬物の使用はなかった。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び 6 ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴もなかった。

同日の白血球数は 2.44 Giga/L、ANC は 1.20 Giga/L（グレード 2 の好中球減少症）で、ヘモグロビン値は 101 g/L、血小板数は 204 Giga/L であった。

Day 21（同年* 2 月 7 日）、ALT は 8.82 × ULN（300 IU/L）、AST は 5.85 × ULN（199 IU/L）、ALP は 1.23 × ULN（151 IU/L）、総ビリルビンは基準範囲内であった。ANC は 0.62 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。

肝胆超音波検査では、肝臓の左葉に嚢胞が認められた。腹部超音波検査では、肝臓左葉の体液の蓄積及び胆嚢頸部の屈曲を除き正常所見が得られた。A、B、C 型肝炎及び CMV の血清学的検査は陰性であった。腹部 CT 検査所見では中等度の肝脾腫大が確認された。患者はウルソデオキシコール酸及びリン脂質（Essentiale Forte N）による治療を受けた。肝臓学専門医の診察は受けなかった。

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 15（同年* 2 月 1 日）及び Day 21（同年* 2 月 7 日）であった。

治験薬最終投与 8 日後の 同年* 2 月 9 日の ALT は 7.00 × ULN（238 IU/L）、AST は 3.91 × ULN（133 IU/L）、ALP は 1.15 × ULN（141 IU/L）、ANC は 0.80 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。

治験薬最終投与 12 日後の 同年* 2 月 13 日の ANC は 2.38 Giga/L であった。

同年* 2 月 22 日、上気道感染を発現したが、同年* 3 月 5 日には医学的処置なく回復した。

治験薬最終投与 40 日後の 同年* 3 月 12 日、ALT は 1.21 × ULN（41 IU/L）であった。

治験責任医師は、当該事象と治験薬及び 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）：血小板減少症

報告者の用語：throbocitopenia

発現日（重篤と判断された日）：26-SEP-20[redacted]（Day 70）

重症度：中等度

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）：好中球減少症（Day -21）

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 III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Artherial hypertension stage 2 (20[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	3	mg	ORAL	ONCE 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
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL TARTRATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：間質性肺疾患

報告者の用語：interstitial lung fibrosis

発現日（重篤と判断された日）：01-APR-20[redacted]（Day 257）

重症度：重度

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）：間質性肺疾患（Day 249）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypertension (Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	3	mg	ORAL	ONCE 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
METOPROLOL TARTRATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：丹毒

報告者の用語：erysipelas of right arm

発現日（重篤と判断された日）：10-JUL-20[redacted]（Day 42）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 16 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：丹毒（Day 40）、嵌入爪（Day 51）、貧血（Day 309）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	37
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Lymphedema of right arm (19[redacted] - Ongoing) Chronic pyelonephritis (19[redacted]) Chronic tonsillitis (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	[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	20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 37 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 30 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 10 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、20[redacted] 年から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 7.5 mg）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として右腕のリンパ浮腫（19[redacted] 年より継続）があった。その他の併用薬はジクロフェナク及びオメプラゾールであった。

Day 40（20[redacted] 年 7 月 8 日）、患者は右手に紅斑を発現した。紅斑の治療は受けなかった。Day 41（同年* 7 月 9 日）の白血球数は 8.18 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 5.63 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 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。Day 42（同年* 7 月 10 日）に紅斑が悪化した。患者は入院となり、右腕の丹毒と診断された。感染領域に損傷は報告されなかった。Day 42（同年* 7 月 10 日）から Day 55（同年* 7 月 23 日）までペニシリン G 8 MIU、

またDay 51（同年*　7月19日）からDay 65（同年*　8月2日）まで外用クロラムフェニコール／methyluracilによる治療を受けた。Day 55（同年*　7月23日）、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28日後の同年*　8月7日に再開した。

治験責任医師は、本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）：薬物性肝障害

報告者の用語：drug toxic-allergic hepatitis

発現日（重篤と判断された日）：12-MAR-20[redacted]（Day 21）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 29 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：薬物性肝障害（Day 15）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	43
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Bilateral gonarthrosis (20[redacted] - Ongoing) Chronic pyelonephritis (20[redacted] - Ongoing) Essential hypertension (20[redacted] - Ongoing) Varicose veins of right lower extremity (20[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	25	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

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

経過：

患者は 43 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 2 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 25 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）による治療を受けていた。病歴として、変形性関節症（20[redacted]年より継続）、慢性腎盂腎炎（20[redacted]年より継続）、高血圧（20[redacted]年より継続）及び静脈瘤（20[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はエナラプリル、メロキシカム及びカルシウムであった。

20[redacted]年 1 月 30 日、スクリーニング来院時の ALT、AST、ALP、総ビリルビンは基準範囲内であった。

同年*　2月 21 日、ベースライン時の ALT は 1.9×ULN（65 IU/L）、AST は 1.2×ULN（42 IU/L）、ALP 及び総ビリルビンは基準範囲内であった。

Day 15（同年*　3月 6 日）、2回目の治験薬投与を受けた。同日の臨床検査で、ALT は 5.1×ULN（173 IU/L）、AST は 3.2×ULN（107 IU/L）、ALP 及び総ビリルビンは基準範囲内であった。Day 21（同年*　3月 12 日）の追跡検査では、ALT が 14.8×ULN（502 IU/L）、AST が 10.3×ULN（351 IU/L）に上昇し、ALP 及び総ビリルビンが基準範囲内であった。患者は無力症及びそう痒症を訴えた。本事象は薬剤中毒性アレルギー性肝炎と診断され、患者が脱力感で動くことができなかったことから、本事象は医学的に重要と判断された。患者は当該事象発現前 12 ヵ月以内に、輸血歴、肝毒性を有する因子に接するおそれのある環境下又は職業性曝露、並びに中毒性薬物の使用はなかった。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び 6 ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴もなかった。

血清学的検査で、サイトメガロウイルス IgM、A 型肝炎ウイルス IgM、HBc 抗体 IgM、C 型肝炎、E 型肝炎 IgM は陰性であった。

患者は ademetionine 及び塩化カリウム／塩化マグネシウム／酢酸ナトリウム／グルコン酸ナトリウム／塩化ナトリウム（Plasma lyte）溶液の静脈投与を受けた。

Day 22（同年*　3月 13 日）、超音波検査において、肝臓の所見で中等度のびまん性の変化が認められたが、慢性胆嚢炎を示す臨床的な徴候や症状はなく、正常と判断された。

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 同年*　3月 6 日であった。

治験薬最終投与 13 日後の 同年*　3月 19 日の ALT は 6.0×ULN（203 IU/L）、AST は 2.1×ULN（70 IU/L）であった。

治験薬最終投与 29 日後の 同年*　4月 4 日の ALT は 1.2×ULN（41 IU/L）、AST は基準範囲内であった。

治験責任医師は、本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）：帯状疱疹

報告者の用語：herpes zoster

発現日（重篤と判断された日）：06-FEB-20[redacted]（Day 365）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 29 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：帯状疱疹（Day 362）、ウイルス性リンパ節炎（Day 365）、膿皮症（Day 365）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	60
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Chronic calculus cholecystitis (20[redacted] - Ongoing) Hypermetropy (20[redacted] - Ongoing) Hypertonic retinal angiopathy (20[redacted] - Ongoing) Left kidney duplex (20[redacted] - Ongoing) Sella turcica cyst (20[redacted] - Ongoing) Varicose viens in lower extremeties (20[redacted] - Ongoing) Diabetes 2 type (20[redacted] - Ongoing) Obesity (20[redacted] - Ongoing) Osteoporosis (20[redacted] - Ongoing) Postrombophlebitis syndrome (20[redacted] - Ongoing) Thyroid nodule (20[redacted] - Ongoing) Osteoarthrosis (20[redacted] - Ongoing) Arterial hypertension (20[redacted] - Ongoing) Hernia l5-s1 (19[redacted] - Ongoing) Menopausa (19[redacted] - Ongoing) Thyroid enlargement (19[redacted] - Ongoing) Right shin erysipelas (19[redacted]) Osteochondrosis (19[redacted] - Ongoing) Pyodermia (19[redacted]) Right foot erysipelas (19[redacted]) Duodenal ulcer (19[redacted] - Ongoing) Right pneumonia (19[redacted]) Right shin phlebitis (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
GOLIMUMAB	[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]	1	mg	ORAL	5 TIMES 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
GLIBENCLAMIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 60 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 8 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ゴリムマブの使用歴があった。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、2 型糖尿病（20[redacted]年[redacted]月より継続）、肥満及び骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月より継続）並びに高血圧（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、リシノプリル、グリベンクラミド、メトホルミン、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール及びニメスリドであった。

Day 351（20[redacted]年 1 月 23 日）、治験薬の最終投与が行われ、患者は本試験を完了した。

治験薬最終投与 11 日後の 同年* 2 月 3 日に、患者は第 7 肋間隙と第 8 肋間隙の間にそう痒性小疱を訴え、帯状疱疹と診断された。本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。同年* 2 月 6 日、入院した。帯状疱疹感染部位に膿皮症を発現した。さらに、限局性のヘルペス性神経節炎が認められた。同年* 2 月 6 日から 同年* 2 月 15 日まで、経口アシクロビル 2 g、ドキシサイクリン 200 mg、アミトリプチリン 20 mg、セフトリアキソン 2 g／ジクロフェナク 6 mL の筋肉内投与を受けた。さらに、ケトロラク、ベンフォチアミン／シアノコバラミンの筋肉内投与及び経口チオクト酸の投与を受けた。同年* 2 月 15 日、患者は退院した。治験薬最終投与から 40 日後の 同年* 3 月 4 日、患者は本事象から回復した。

患者は LTS11210 試験に登録されていたが、帯状疱疹のため LTS11210 試験の治験薬の初回投与前に試験を中止した。

治験責任医師は、帯状疱疹と治験薬及び 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、帯状疱疹部位の膿皮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）：丹毒、蜂巣炎

報告者の用語：erysipelas of left lower extremity skin、phlegmone left groin

発現日（重篤と判断された日）：丹毒：01-JUL-20[redacted]（Day 351）、蜂巣炎：03-JUL-20[redacted]（Day 353）

重症度：中等度

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）：肺線維症（Day 353）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	48
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]- [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Chronic cholecystitis (20[redacted] - Ongoing) Gastrointestinal ulceration (20[redacted] - Ongoing) Osreoarthrosis (20[redacted] - Ongoing) Reflux-esophagitis (20[redacted] - Ongoing) Sliding hiatal hernia (20[redacted] - Ongoing) Vertebral osteochondrosis (20[redacted] - Ongoing) Chronic pyelonephritis (20[redacted] - Ongoing) Flebectomy (20[redacted]) Flebectomy (20[redacted]) Umbilical hernia (19[redacted] - Ongoing) Varicose veins (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

経過：

患者は 48 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 7 月 16 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。本試験開始時の機能分類はクラスⅡであり、MTX 10 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として胃食道逆流疾患及び変形性関節症（20[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はなかった。

Day 351（20[redacted]年 7 月 1 日）、左鼠径部に疼痛、発赤、腫脹を伴う左下肢皮膚の丹毒を発現した。翌日、症状は悪化し、膝に同様の症状が認められた。

Day 353（同年* 7 月 3 日）に主治医を受診した。体温は 38.6℃であった。左鼠径部の蜂巣炎を合併した丹毒と診断され入院した。診察では、びまん性の皮下脂肪の化膿性炎症が認められた。同日（同年*

年 7 月 3 日）の白血球数は 13.1 Giga/L（基準範囲：4.0～9.0 Giga/L、ベースライン値：8.15 Giga/L）であった。本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。病変組織の膿汁の培養検査で細菌の増殖は認められなかった。膿瘍は認められなかった。Day 357（同年*　7 月 7 日）、蜂巣炎部位の外科的切除が行われた。Day 361（同年*　7 月 11 日）、膿瘍再発のため再手術が実施された。患者は、Day 353（同年*　7 月 3 日）から Day 382（同年*　8 月 1 日）まで、アンピシリン／スルバクタム、メトロニダゾール、シプロフロキサシンによる治療を受け、消毒液を含ませた包帯及び Prontosan gel で処置された。創傷の治癒が長引いたため入院期間が延長したが、症状は軽快し退院した。退院時、創傷は改善し肉芽が認められ、治癒しつつあった。

本事象発現により治験薬は中止され、最終投与は Day 340（同年*　6 月 20 日）であった。

最終報告時点で患者は本事象から未回復と判断された。

治験責任医師は、本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）：トランスアミナーゼ上昇

報告者の用語：increase of liver enzymes: ALT, AST

発現日（重篤と判断された日）：10-NOV-20[redacted]（Day 76）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 16 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 29）、鼻咽頭炎（Day 67）、血小板減少症（Day 72）、トランスアミナーゼ上昇（Day 72）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	52
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Frcture of right ulnar articulation (20[redacted]) Resection of fibromyoma uteri (20[redacted]) Recidiving erosia of collum uteri (20[redacted] - Ongoing) Resection of meningeoma cerebri in right temporal lobe (19[redacted]) Epilepsy (19[redacted] - Ongoing) Nephritic syndrome (19[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
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
BENZOBARBITAL	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 52 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 8 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。生物学的製剤の使用歴はなかった。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（20[redacted] 年[redacted] 月開始）による治療を受けていた。病歴として、子宮頚部びらん（20[redacted] 年より継続）、てんかん及び腎炎症候群（19[redacted] 年より継続）があった。その他の併用薬は、benzobarbital 及びメロキシカムであった。

20[redacted] 年 8 月 27 日、ベースライン時の白血球数は 4.52 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 135 g/L（基準範囲：116～164 g/L）、

血小板数は 278 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。ALT、AST、ALP、総ビリルビンは基準範囲内であった。

Day 29（同年*　9 月 24 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数は 1.73 Giga/L、ANC は 0.80 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。ヘモグロビン値は基準範囲内であった。血小板数は報告されなかった。Day 36（同年*　10 月 1 日）の ANC は 0.71 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。Day 43（同年*　10 月 8 日）の ANC は 1.19 Giga/L（グレード 2 の好中球減少症）であった。

Day 46（同年*　10 月 11 日）、前回の投与から 17 日後に治験薬の投与を受けた。

Day 57（同年*　10 月 22 日、前回の治験薬投与から 11 日後）、ANC は 0.78 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。Day 60（同年*　10 月 25 日）の ANC は 0.69 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。

Day 61（同年*　10 月 26 日）、MTX が 2.5 mg に減量された。

Day 67（同年*　11 月 1 日）から Day 71（同年*　11 月 5 日）まで、Day 67（同年*　11 月 1 日）に発現した感冒のためにレボフロキサシン及びアセトアミノフェンが投与された。

Day 72（同年*　11 月 6 日）の ANC は 2.2 Giga/L であった。同日の血小板数は 87 Giga/L、ALT は 11.26 × ULN（383 IU/L）、AST は 8.09 × ULN（275 IU/L）、ALP は 2.07 × ULN（255 IU/L）、総ビリルビンは基準範囲内であった。

関連する徴候及び症状は認められなかった。血清学的検査で、C 型肝炎ウイルス、HBc 抗体、HBs 抗原は陰性であった。肝臓学専門医の診察は受けなかった。患者は当該事象発現前 12 ヵ月以内に、輸血歴、肝毒性を有する因子に接するおそれのある環境下又は職業性曝露、並びに中毒性薬物の使用はなかった。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び 6 ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴もなかった。

肝酵素上昇により治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 46（同年*　10 月 11 日）であった。

治験薬最終投与 33 日後の 同年*　11 月 13 日の血小板数は 522 Giga/L であった。

治験薬最終投与 42 日後の 同年*　11 月 22 日の肝機能検査値は基準値範囲内であった。

治験責任医師は、好中球減少症、血小板減少症及び ALT、AST の増加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）：骨盤膿瘍

報告者の用語：pelvic abscess

発現日（重篤と判断された日）：19-DEC-20[redacted]（Day 267）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 37 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：転倒（Day 80）、靭帯断裂（Day 80）、靭帯断裂（Day 97［重篤］）、上気道感染（Day 153）、トランスアミナーゼ上昇（Day 170）、子宮内膜症（Day 188）、骨盤膿瘍（Day 261）、トランスアミナーゼ上昇（Day 310）、関節リウマチ（Day 314）

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) :	Fibromyalgia syndrome (20[redacted] - Ongoing) Osteoarthritis of knees (20[redacted] - Ongoing) Vertebral disc prolapse (20[redacted]) Depression (20[redacted] - Ongoing) Partial thyroidectomy (20[redacted]) Choleystectomy (20[redacted]) Fav hepatitis (19[redacted]) Glandular fever (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 DAY
METHOTREXATE	[redacted]-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
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
OPIUM ALKALOIDS TOTAL	OTHER	INTRAVENOUS - PERIPHERAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
SUPRAGESIC /01152401/	OTHER	ORAL	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 3 月 28 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、prednisone 5 mg（20[redacted]年開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、線維筋痛及び変形性関節症（20[redacted]年より継続）並びにうつ病（20[redacted]年より継続）があった。患者は 20[redacted]年に卵巣嚢胞の既往があり、その抑制にはメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが使用された。その他の併用薬はアミトリプチリン、citalopram、メロキシカム及びジクロフェナクであった。

Day 80（20[redacted]年 6 月 15 日）、患者は転倒事故により十字靭帯裂傷を発現した。Day 97（同年*　7 月 2 日）、外科的関節鏡検査、挫滅組織切除及び腱縫合（十字靭帯修復）のために入院した。Day 114（同年*　7 月 19 日）には軽快し、自力で十分動くことが可能であった。Day 151（同年*　8 月 25 日）、患者は本事象から回復した。治験薬の投与は中止されなかった。

Day 153（同年*　8 月 27 日）、上気道感染を発現した。Day 155（同年*　8 月 29 日）から Day 160（同年*　9 月 3 日）までモキシフロキサシン及びオセルタミビルの投与を受けた。Day 167（同年*　9 月 10 日）に回復した。

Day 188（同年*　10 月 1 日）、下腹部痛が 1 週間持続したため婦人科医を受診した。Day 199（同年*　10 月 12 日）に実施された経腟超音波検査で卵巣嚢胞（子宮内膜腫）と診断された。腹腔鏡検査が検討されたが患者が保存療法を希望したため、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルによる治療が開始された。治験薬の投与は継続した。

Day 251（同年*　12 月 3 日）の再経腟超音波検査では、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルによる治療で嚢胞の大きさに変化がなかったため、腹腔鏡検査が Day 267（同年*　12 月 19 日）に計画された。Day 253（同年*　12 月 5 日）の白血球数は 17.27 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）であり、本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。

Day 261（同年*　12 月 13 日）、患者は広汎性腹痛、食欲減退及び嘔吐を発現した。膣内診で軽微な圧痛が認められたため、シプロフロキサシンの投与が開始された。

Day 267（同年*　12 月 19 日）に患者は入院した。骨盤腹腔鏡検査で急性炎症の進行及びダグラス窩に膿瘍が認められたため、手術は開腹による癒着切断、骨盤膿瘍のドレナージ、虫垂切除に変更され、右卵管摘除及び腹部洗浄が実施された。膿汁の培養検査が実施され、Serratia marcescens 陽性であった。シプロフロキサシン及び ertapenem で治療された。Day 297（翌年*　1 月 18 日）、患者は骨盤膿瘍から回復した。

治験薬は骨盤膿瘍のため中止され、最終投与は Day 253（同年*　12 月 5 日）であった。

治験責任医師は、十字靭帯裂傷と治験薬、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。

また、骨盤膿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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：皮膚エリテマトーデス

報告者の用語：cutaneous lupus

発現日（重篤と判断された日）：12-JUN-20[redacted]（Day 365）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：未回復

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：好中球減少症（Day 43）、胃腸炎（Day 43）、全身性そう痒症（Day 146）、皮膚エリテマトーデス（Day 300）

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) :	Tummy tuck (20[redacted]-[redacted]) Hypertension (20[redacted] - Ongoing) Insertion left toe plate (20[redacted]) Bowel obstruction (20[redacted]) Hysterectomy (20[redacted]) Left foot surgery (20[redacted]) Left foot surgery (19[redacted]) Right foot reconstruction (19[redacted]) Sugical removal rheumatoid nodules (19[redacted]) Arthroscopy (19[redacted]) Seasonal dermatitis (Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	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]	17.5	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
AMITRIPTYLINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ESCITALOPRAM OXALATE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ETORICOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE SODIUM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

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

患者番号：[redacted]

重篤な有害事象名（PT）：大腸菌性尿路感染

報告者の用語：E. coli urinary tract infection

発現日（重篤と判断された日）：21-DEC-20[redacted]（Day 187：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 10 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 158）、大腸菌性尿路感染（Day 181）、変形性関節症（Day 225［重篤］）、肩回旋筋腱板症候群（Day 225［重篤］）、腰椎骨折（Day 275、Day 298［重篤］）、椎間板突出（Day 275、Day 298［重篤］）、馬尾症候群（Day 275、Day 298［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 115)
Gender :	F
Age (years) :	65
Race :	Coloured

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Hypertension (20[redacted] - Ongoing) Arthroscopy (20[redacted]) Carpal tunnel release (20[redacted]) Chronic headache syndrome (20[redacted] - Ongoing) Hysterectomy (19[redacted] - Ongoing) Secondary osteoarthritis right wrist (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 DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	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
ACETYLSALICYLIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 65 歳有色人種の女性で、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 10 月 10 日（Day 115）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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、prednisone 10 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、変形性関節症（発現日不明、以後継続）及び高血圧（20[redacted]年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬はアセチルサリチル酸、ヒドロクロロチアジド及びランソプラゾールであった。

Day 158（20[redacted]年 11 月 22 日）、非盲検下の救済治療中に気管支炎を発現した。Day 162（同年* 11 月 26 日）、処置なく回復した。

Day 181（同年* 12 月 15 日）、排尿困難及び関節痛を発現した。Day 185（同年* 12 月 19 日）の尿培養検査は大腸菌（Escherichia coli）陽性であった。同日の白血球数は報告されていないが、本事象発現前に好中球減少症は認められなかった。最初はシプロフロキサシンで治療された。その後、発熱、頻脈及び下腹部痛が認められ、Day 187（同年* 12 月 21 日）に入院した。尿培養検査結果では E. coli 株はシプロフロキサシンに感受性はないが、ゲンタマイシンに感受性があることが判明した。ゲンタマイシンの静脈内投与が開始された。X 線検査や血液培養検査は実施されなかった。Day 190（同年* 12 月 24 日）、患者は大腸菌による尿路感染から回復した。治験薬の投与は中止されなかった。

Day 225（翌年* 1 月 28 日）、関節リウマチによる右肩回旋筋腱板腱炎による肩関節置換術、及び右手首の二次性変形性関節症の悪化による右手首関節置換術の施行のために入院した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 42 日後の Day 242（翌年* 2 月 14 日）に再開した。

Day 275（翌年* 3 月 19 日）、腰痛及び鼡径部痛を発現した。Day 298（翌年* 4 月 11 日）の脊椎 X 線検査では、L3/4 の椎間板の狭窄が認められたことから L4 の上方終板骨折と診断され、MRI では、L3/L5 椎間板突出による馬尾圧迫が認められた。同日、患者は入院し、脊椎外科医の勧めで後方除圧及び L3/L4 固定術が施行された。

治験薬は当該事象により中止され、Day 289（翌年* 4 月 2 日）に最終投与が行われた。

最終報告時点では、関節リウマチによる右肩回旋筋腱板腱炎、右手首の二次性変形性関節症の悪化、L3/L5 椎間板突出及び馬尾圧迫は軽快していたが、L4 の上方終板骨折は未回復であった。

治験責任医師は、大腸菌による尿路感染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、関節リウマチによる右肩回旋筋腱板腱炎、手首の二次性変形性関節症の悪化、L4 の上方終板骨折、L3/L5 椎間板突出及び馬尾圧迫と治験薬、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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：気管支炎

報告者の用語：bronchitis

発現日（重篤と判断された日）：18-APR-20[redacted]（Day 59）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 10 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：頭痛（Day 15）、気管支炎（Day 57）、関節リウマチ（Day 61）、気管支炎（Day 110）、靭帯捻挫（Day 159）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	45
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Insomnia (20[redacted] - Ongoing) Nauseas due to MTX (20[redacted] - Ongoing) Metotrexate intolerance (20[redacted] - Ongoing) Arterial hypertension (20[redacted] - Ongoing) Dyslipidemia (20[redacted] - Ongoing) Hypothyroidism (20[redacted] - Ongoing) Anxiously and depressive syndrom (19[redacted] - Ongoing) Appendectomy (19[redacted]) Keller surgery

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DEFLAZACORT	[redacted]-20[redacted]	6	mg	ORAL	ONCE A DAY
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	7.5	mg	ORAL	TWICE A WEEK

Baseline Medications

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

経過：

患者は 45 歳白人女性で、プラセボ群にランダム化され、20[redacted]年 2 月 20 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リツキシマブ／プラセボ(20[redacted]

年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。本試験開始時の機能分類はクラスⅡであり、MTX 7.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、deflazacort 6 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、不眠症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、悪心（20[redacted]年[redacted]月より継続）、薬物不耐性（20[redacted]年より継続）、高血圧（20[redacted]年[redacted]月より継続）、脂質異常症（20[redacted]年より継続）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年より継続）及びうつ病（19[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はアテノロール、メロキシカム、メトクロプラミド、オメプラゾール及びアセチルサリチル酸であった。

Day 57（20[redacted]年 4 月 16 日）、呼吸困難、粘液喀出を伴う夜間咳嗽、労作性呼吸困難及び発熱様症状が認められた。白血球数は 14.06 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L、ベースライン値：10.25 Giga/L）、ANC は 11.08 Giga/L（基準範囲：1.97～7.23 Giga/L、ベースライン値：8.26 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。Day 59（同年*　4 月 18 日）、患者は気管支炎と診断されて入院した。熱感はあったが全身状態はおおむね良好であり、血行動態は安定していた。心聴診で異常所見はなかったが、呼吸聴診で両側の肺胞音及び右底部にラ音及び捻髪音を聴取した。Day 59（同年*　4 月 18 日）から Day 66（同年*　4 月 25 日）のレボフロキサシン及びサルブタモール／イプラトロピウム臭化物の投与並びに酸素吸入（Oxygen）の治療により患者の状態は改善し、呼吸困難は軽減した。Day 60（同年*　4 月 19 日）、胸部 X 線検査の結果は正常であった。培養検査は実施されなかった。Day 66（同年*　4 月 25 日）、患者は回復し、退院した。治験薬の投与は中止されなかった。

MTX の投与を Day 55（同年*　4 月 14 日）から一時的に中断した後、関節炎の悪化がみられた。Day 66（同年*　4 月 25 日）に prednisone を 10 mg に増量し、関節炎の悪化が改善したため、Day 73（同年*　5 月 2 日）に 5 mg に減量した。Day 73（同年*　5 月 2 日）、MTX と葉酸の投与が再開された。

Day 110（同年*　6 月 8 日）、気管支炎を発現した。Day 110（同年*　6 月 8 日）から Day 117（同年*　6 月 15 日）までアセチルシステイン、アモキシシリン／クラブラン酸、Day 113（同年*　6 月 11 日）から Day 120（同年*　6 月 18 日）までサルブタモールが投与された。Day 120（同年*　6 月 18 日）、患者は本事象から回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回の投与から 21 日後の Day 120（同年*　6 月 18 日）に再開した。

治験責任医師は、本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）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

報告者の用語：elevated ALT

発現日（重篤と判断された日）：18-SEP-20[redacted]（Day 43）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 63 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 32）、血管運動性鼻炎（Day 57）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	39
Race :	Asian
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Dyslipidemia (20[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]	5	mg	ORAL	3 TIMES A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]	7.5	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	[redacted]	ONGOING
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]	[redacted]

経過：

患者は 39 歳アジア系女性で、サリルマブ 150 mg q2w 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。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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス I であり、MTX 7.5 mg（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日開始）、プレドニゾロン 7.5 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、脂質異常症（20[redacted] 年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬はシンバスタチン、炭酸カルシウム及びビタミン D であった。

ベースラインの 20[redacted] 年 8 月 7 日の ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンは基準範囲内であった。

Day 33（同年* 9 月 8 日）から Day 37（同年* 9 月 12 日）まで、上気道感染治療のためアモキシシリン 1 g が経口投与された。

Day 43（同年*　9 月 18 日、前回の治験薬投与から 13 日後）、ALT は 7.41 × ULN（252 IU/L）、AST は 6.35 × ULN（216 IU/L）、ALP 及び総ビリルビンは基準範囲内であった。本 ALT 増加は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。患者は本事象発現の前に発熱があった。その他の徴候や症状はなかった。患者は ALT 増加発現前 12 ヵ月以内に、輸血歴、肝毒性を有する因子に接するおそれのある環境下又は職業性曝露、並びに中毒性薬物の使用はなかった。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び 6 ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴もなかった。B 及び C 型肝炎の血清学的検査の結果は陰性であった。肝臓学専門医の診察は受けなかった。

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 30（同年*　9 月 5 日）であった。MTX は Day 46（同年*　9 月 21 日）の投与後、一時的に中断された。

治験薬最終投与 20 日後の 同年*　9 月 25 日の ALT は 3.09 × ULN（105 IU/L）、AST は 1.29 × ULN（44 IU/L）であった。

治験薬最終投与 34 日後の 同年*　10 月 9 日の ALT は 2.82 × ULN（96 IU/L）、AST は 1.26 × ULN（43 IU/L）であった

治験薬最終投与 36 日後の 同年*　10 月 11 日、本事象のためシンバスタチンは中止された。

治験薬最終投与 52 日後の 同年*　10 月 27 日、MTX は 7.5 mg に減量され、投与が再開された。

治験薬最終投与 76 日後の 同年*　11 月 20 日の ALT 及び AST は基準範囲内であった。

治験責任医師は、ALT 増加と治験薬及び 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。

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）：25-APR-20[redacted]（Day 263）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

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）：トランスアミナーゼ上昇（Day 15）、好中球減少症（Day 143）、好中球減少症（Day 260）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
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) :	Polymorfic alergy (20[redacted] - Ongoing) Nephrolithiasis (20[redacted] - Ongoing) Twosided pieloectasia (20[redacted] - Ongoing) Arterial hypertension (20[redacted] - Ongoing) Poliosteoarthrosis (20[redacted] - Ongoing) Secondary osteoporosis (20[redacted] - Ongoing) Steatohepatosis (20[redacted] - Ongoing) Osteochondrosis (20[redacted] - Ongoing) Radicular syndrome (20[redacted] - Ongoing) Chronic cholecystitis (20[redacted] - Ongoing) Chronic pancreatitis (20[redacted] - Ongoing) Varicous veins disease (20[redacted] - Ongoing) Autoimune thyreoiditis (20[redacted] - Ongoing) Biliary tract dyskinesia (20[redacted] - Ongoing) Ekzema on the right hand (20[redacted] - Ongoing) Obesity (20[redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	15	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
CAPIVEN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LEKOVIT CA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LUCKYHEPA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
MAGNYL /02350501/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

患者は 54 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 8 月 6 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 15 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、過敏症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、腎結石症及び腎盂腎杯拡張症（20[redacted]年より継続）、脂肪肝、高血圧、変形性関節症及び骨粗鬆症（20[redacted]年より継続）、骨端症及び根症候群（20[redacted]年より継続）、慢性胆嚢炎、慢性膵炎及び静脈瘤（20[redacted]年より継続）、自己免疫性甲状腺炎（20[redacted]年より継続）並びに胆道ジスキネジー、湿疹及び肥満（20[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はアセチルサリチル酸／水酸化マグネシウム、silymarin、diosmin／ヘスペリジン、lekovit calcium 及びオメプラゾールであった。

20[redacted]年 8 月 6 日、ベースライン時の白血球数は 4.31 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 2.48 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。

Day 15（同年* 8 月 20 日）から Day 113（同年* 11 月 26 日）まで、ANC は 1.82 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）～2.4 Giga/L であった。

Day 143（同年* 12 月 26 日、前回の治験薬投与から 2 日後）、白血球数は 2.43 Giga/L、ANC は 0.71 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。ヘモグロビン値及び血小板数は試験期間を通して基準範囲内であった。Day 150（翌年* 1 月 2 日）、ANC は 1.58 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。Day 184（翌年* 2 月 5 日）、ANC は 1.84 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。

Day 197（翌年* 2 月 18 日）、計画どおり治験薬の投与を受けた。

Day 260（翌年* 4 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症し、ANC は 0.78 Giga/L であった。臨床症状はなく、発熱や感染症発現の徴候はなかった。Day 263（翌年* 4 月 25 日）の ANC は 0.47 Giga/L（グレード 4 の好中球減少症）であった。本事象は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。

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 253（翌年* 4 月 15 日）であった。

翌年* 4 月 30 日（治験薬最終投与 15 日後）、ANC は 2.07 Giga/L であった。

翌年* 5 月 16 日（治験薬最終投与 31 日後）、ANC は 1.97 Giga/L であった。

治験責任医師は、本事象と治験薬及び 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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：細菌性関節炎

報告者の用語：acute bacterial arthritis of right wrist joint

発現日（重篤と判断された日）：09-NOV-20[redacted]（Day 201）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 19 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：高コレステロール血症（Day 29）、白血球減少症（Day 58）、好中球減少症（Day 58）、高比重リポ蛋白増加（Day 58）、白血球減少症（Day 169）、好中球減少症（Day 169）、骨粗鬆症性骨折（Day 189）、細菌性関節炎（Day 200）、軟部組織膿瘍（Day 201）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg 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 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Anaemia (20[redacted] - Ongoing) Rheumatoid noduli (20[redacted] - Ongoing) Raynauld syndrom (20[redacted] - Ongoing) Discirculative encephalopaty (20[redacted] - Ongoing) Dismetabolic cardiomyopaty (20[redacted] - Ongoing) Comression fracture th7 and th8 vertebral bodies (20[redacted] - Ongoing) Systemic osteoporosis (20[redacted] - Ongoing) Atrioventricular heart block 1st stage (20[redacted] - Ongoing) Chronic heart failure (20[redacted] - Ongoing) Coronary heart disease (20[redacted] - Ongoing) Cochlearic neuropaty both sided (20[redacted] - Ongoing) Presbiopya (20[redacted] - Ongoing) Head trauma (19[redacted]) Posttraumatic encephalopaty (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

Baseline Medications

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

経過：

患者は 59 歳白人女性で、20[redacted] 年 4 月 10 日にサリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化され、同年* 4 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。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 10 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、貧血及びリウマトイド結節（20[redacted] 年 [redacted] 月より継続）、レイノー現象（20[redacted] 年 [redacted] 月より継続）、代謝性心筋症及び血管性脳症（20[redacted] 年 [redacted] 月より継続）、骨粗鬆症及び脊椎圧迫骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月より継続）、第一度房室ブロック、慢性心不全及び冠動脈疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月より継続）があった。その他の併用薬はメロキシカム、オメプラゾール及び calcemin であった。

20[redacted] 年 4 月 23 日、ベースライン時の白血球数は 6.25 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）であった。

Day 58（同年* 6 月 19 日）、治験薬の投与を受けた。同日の臨床検査で、白血球数は 3.07 Giga/L、ANC は 1.50 Giga/L（グレード 1 の好中球数減少）であった。ヘモグロビン値及び血小板数は試験期間を通して基準範囲内であった。

Day 72（同年* 7 月 3 日）、計画どおり（前回の投与の 14 日後に）治験薬の投与を受けた。同日の ANC は 1.42 Giga/L であった。

Day 86（同年* 7 月 17 日）、計画どおり（前回の投与の 14 日後に）治験薬の投与を受けた。同日の ANC は 1.15 Giga/L であった。

Day 89（同年* 7 月 20 日）、MTX が 5 mg に減量された。

Day 115（同年* 8 月 15 日）、白血球数は 3.72 Giga/L、ANC は 2.03 Giga/L であった。グレード 1～2 の好中球減少症の発現がみられたが、治験薬及び MTX に追加の措置はとられなかった。

Day 200（同年* 11 月 8 日）、右手首関節に疼痛と腫脹を発現し、Day 201（同年* 11 月 9 日）に入院した。同日の白血球数は報告されていないが、Day 197（同年* 11 月 5 日）の白血球数は 9.74 Giga/L であった。本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。末梢性浮腫や末梢リンパ節の腫大は観察されなかった。右手首関節の X 線検査及び超音波検査で細菌性関節炎が示唆され、右手首の関節穿刺による化膿性滑液の培養検査では Staphylococcus aureus が検出された。患者は急性細菌性関節炎と診断された。肺外生理学専門医の診察では右手首の結核進行の徴候は否定された。外科医の診察で、脚部両側下 1/3 の軟部組織膿瘍と診断された。以下の治療が行われた。

Day 201（同年* 11 月 9 日）～Day 208（同年* 11 月 16 日）：セフロキシム 3 g（IV）

Day 209（同年* 11 月 17 日）～Day 213（同年* 11 月 21 日）：セフロキシム 1 g（po）

Day 201（同年* 11 月 9 日）～Day 210（同年* 11 月 18 日）：リンコマイシン 4 mL（IM）

Day 212（同年* 11 月 20 日）～Day 214（同年* 11 月 22 日）：シプロフロキサシン 400 mg（IV）

Day 215（同年* 11 月 23 日）～Day 218（同年* 11 月 26 日）：シプロフロキサシン 1 g（po）

抗生物質療法後、滑液は無菌となった。Day 215（同年* 11 月 23 日）に退院し、Day 218（同年* 11 月 26 日）に本事象から回復した。

治験薬及びMTXは右手首関節の急性細菌性関節炎のため中止され、最終投与はそれぞれDay 184（同年*　10月23日）及びDay 201（同年*　11月9日）であった。

治験責任医師は、好中球減少症、右手首関節の急性細菌性関節炎及び脚部両側下1/3の軟部組織膿瘍と、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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：真菌性気管支炎

報告者の用語：opportunistic infection:candida bronchitis(positive of sputum culture)

発現日（重篤と判断された日）：17-APR-20[redacted]（Day 289）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 55 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：血中乳酸脱水素酵素増加（Day 113）、慢性気管支炎（Day 165）、リンパ球減少症（Day 169）、骨端症（Day 177）、慢性気管支炎（Day 273）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	M
Age (years) :	61
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Arterial hypertenion class 2 (20[redacted] - Ongoing) Coronary heart disease:diffuse cardiosclerosis (20[redacted] - Ongoing) Heart failure class 1 (20[redacted] - Ongoing) Chronic bronchitis (20[redacted] - Ongoing) Fracture of the 5th proximal interphalangeal joint of the left hand (19[redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE SODIUM	[redacted]-20[redacted]	17.5	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
CALCEMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
MELOXICAM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TROPHICARD	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

患者は 61 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 3 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（LY2127399／プラセボ）（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）の使用歴があった。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス II であり、MTX 17.5 mg（20[redacted]年[redacted]月開始）、プレドニゾロン 10 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、心不全、高血圧、心筋線維症（20[redacted]年[redacted]月より継続）及び慢性気管支炎（20[redacted]年[redacted]月より継続）があった。その他の併用薬はエナラプリル、メロキシカム、オメプラゾール、アスパラギン酸／L-アスパラギン酸カリウム／マグネシウム及びborax／炭酸カルシウム／クエン酸カルシウム／コレカルシフェロール／銅／manganese sulfatzincであった。

Day 165（20[redacted]年 12 月 14 日）、胸部 X 線所見に基づき、患者は慢性気管支炎の増悪と診断された。培養検査は実施されなかった。Day 169（同年* 12 月 18 日）から Day 184（翌年* 1 月 2 日）までシプロフロキサシン、Day 169（同年* 12 月 18 日）から Day 191（翌年* 1 月 9 日）までアンブロキソール、Day 170（同年* 12 月 19 日）から Day 191（翌年* 1 月 9 日）までロラタジン、Day 184（翌年* 1 月 2 日）から Day 188（翌年* 1 月 6 日）までアジスロマイシンによる治療を受けた。Day 191（翌年* 1 月 9 日）、患者は慢性気管支炎増悪から回復した。

治験薬の投与は一時的に中断され、前回投与の 29 日後の Day 184（翌年* 1 月 2 日）に再開した。

Day 273（翌年* 4 月 1 日）、関節痛及び粘液喀出を伴う激しい咳嗽を発現した。Day 282（翌年* 4 月 10 日）の胸部 X 線検査では肺に限局性・浸潤性病変は認められなかった。Day 283（翌年* 4 月 11 日）、咽頭培養検査で Staphylococcus aureus 及び Streptococcus pneumoniae が陽性、喀痰培養検査では Streptococcus pneumoniae 及び Candida albicans が陽性であった。同日の白血球数及び ANC は基準範囲内であった。本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。患者は呼吸器専門医を受診し、慢性気管支炎はコルチコステロイド療法が原因である可能性が高いと報告された。その他の検査（気管支鏡検査等）は実施されなかった。Day 284（翌年* 4 月 12 日）から Day 288（翌年* 4 月 16 日）までフルコナゾール 150 mg、Day 289（翌年* 4 月 17 日）から Day 293（翌年* 4 月 21 日）までフルコナゾール 100 mg、Day 294（翌年* 4 月 22 日）から Day 324（翌年* 5 月 22 日）までフルコナゾール 50 mg が投与された。Day 297（翌年* 4 月 25 日）、プレドニゾロンが 8.75 mg に減量され、継続された。治験責任医師は、当該事象は日和見感染であり、医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断した。

本事象のため治験薬は Day 281（翌年* 4 月 9 日）を最終投与として中止された。

治験薬の最終投与 57 日後の 翌年* 6 月 5 日、咽頭の培養検査で Streptococcus viridans が陽性であった。患者の状態は改善し、咳嗽及び喀痰産生の軽減がみられた。翌年* 6 月 10 日、患者は本事象から回復したと判断された。

治験責任医師は、本事象と治験薬及び 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。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：横断性脊髄炎

報告者の用語：transverse myelitis

発現日（重篤と判断された日）：08-APR-20[redacted]（Day 487：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）：偶発的過量投与（Day 99）、横断性脊髄炎（Day 461）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	Yes (Day 141)
Gender :	F
Age (years) :	50
Race :	Black

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Left foot numbness (20[redacted] - Ongoing) Left L4 - L5 radiculopathy (20[redacted] - Ongoing) Left lower extremity pain - radiating from lower back (20[redacted] - Ongoing) Lower back pain (20[redacted] - Ongoing)

Prior biologic DMARD use

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

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]	25	mg	SUBCUTANEOUS	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
GABAPENTIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
INFLUENZA VACCINE	VACCINES	INTRAMUSCULAR	[redacted]-20[redacted]	

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 grade 4

発現日（重篤と判断された日）：22-MAR-20[redacted]（Day 31）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 111 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：白血球減少症（Day 29）、好中球減少症（Day 29）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	73
Race :	White

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Osteopenia (20[redacted] - Ongoing) Depression (20[redacted] - Ongoing) Insomnia (20[redacted] - Ongoing) Overactive bladder (20[redacted] - Ongoing) Hyperlipidemia (20[redacted] - Ongoing) Post menopause (20[redacted] - Ongoing) Allergy amitriptyline hcl (20[redacted] - Ongoing) Allergy histamine (20[redacted] - Ongoing) Gastroesophageal reflux disease (19[redacted] - Ongoing) Muscle spasms low back (19[redacted] - Ongoing) Migraines (19[redacted] - Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
TOCILIZUMAB	[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	19[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
ALENDRONATE SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
BUTALBITAL W/ASPIRIN/CAFFEINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D/01233101/	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
DARIFENACIN HYDROBROMIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
GEMFIBROZIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING

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

経過：

患者は 73 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 21 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～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びトシリズマブ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用歴があった。本試験開始時の ACR 機能分類はクラス III であり、MTX 10 mg（20[redacted]年開始）及び葉酸による治療を受けていた。病歴として、骨減少症（20[redacted]年[redacted]月より継続）、うつ病（20[redacted]年より継続）、不眠症（20[redacted]年より継続）、緊張性膀胱（20[redacted]年より継続）、高脂血症（20[redacted]年より継続）、薬物過敏症（ヒスタミン及びアミトリプチリン塩酸塩へのアレルギー）（20[redacted]年[redacted]月より継続）、胃食道逆流疾患（19[redacted]年より継続）、筋痙縮（19[redacted]年より継続）及び片頭痛（19[redacted]年より継続）があった。その他の併用薬はアレンドロン酸、butalbital／アセチルサリチル酸／カフェイン、カルシウム／ビタミン D、citalopram、ダリフェナシン、ゲムフィブロジル、オメプラゾール、temazepam 及びチザニジンであった。

20[redacted]年 2 月 21 日、ベースライン時の白血球数は 5.20 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 3.43 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。

Day 29（同年* 3 月 20 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 0.68 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。ヘモグロビン値及び血小板数は試験期間を通して基準範囲内であった。

Day 31（同年* 3 月 22 日）の ANC は 0.39 Giga/L（グレード 4 の好中球減少症）であった。本事象は医学的に重要（SAE の基準に合致）と判断された。感染症発現の徴候及び症状はみられなかった。

治験薬は好中球減少症のため中止され、最終投与は Day 29（同年* 3 月 20 日）であった。

治験薬最終投与 9 日後の 同年* 3 月 29 日の ANC は 1.06 Giga/L（グレード 2 の好中球減少症）であり、また、治験薬最終投与 35 日後の 同年* 4 月 24 日の ANC は 2.39 Giga/L であった。

治験薬最終投与 111 日後の 同年* 7 月 9 日の ANC は 3.02 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）：慢性閉塞性肺疾患、悪性黒色腫

報告者の用語：COPD exacerbation、malignant melanoma right palate

発現日（重篤と判断された日）：慢性閉塞性肺疾患（08-JAN-20[redacted]：Day 67）、悪性黒色腫（23-APR-20[redacted]：Day 173）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止（悪性黒色腫）

転帰：回復（持続期間：慢性閉塞性肺疾患 9 日、悪性黒色腫 86 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：蛋白尿（Day 29）、気管支炎（Day 58）、悪性黒色腫（Day 138）、唾液腺腫瘤（Day 223）、甲状腺の良性新生物（Day 223）、切開部位感染（Day 230［重篤］）、口腔膿瘍（Day 234［重篤］）、植皮感染（Day 235）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Switched to Rescue Therapy :	No
Gender :	F
Age (years) :	58
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History (reported term) :	Lung infection (20[redacted]) Popliteal cyst left knee (20[redacted] - Ongoing) Vitamin D deficiency (20[redacted] - Ongoing) Environmental allergies (20[redacted] - Ongoing) Pnuemonia (20[redacted]) Osteoarthritis bilateral knees (20[redacted] - Ongoing) COPD (20[redacted] - Ongoing) Emphysema (20[redacted] - Ongoing) Postmenopausal (20[redacted] - Ongoing) Hypertension (20[redacted] - Ongoing) Vitamin B12 deficiency (20[redacted] - Ongoing) Lower leg edema (20[redacted] - Ongoing) Morbid obesity (19[redacted] - Ongoing) Ventral hernia (19[redacted] - Ongoing) Gastrointestinal ulceration (19[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]	20	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	TWICE A DAY

Baseline Medications

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

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
FLUTICASONE PROPIONATE	OTHER	INHALATIONAL	20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
IPRATROPIUM BROMIDE	OTHER	INHALATIONAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM CHLORIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
VICODIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B12 NOS	OTHER	SUBCUTANEOUS	20[redacted]	ONGOING
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

1.8　EFC10832 試験（海外第Ⅲ相試験）

患者番号： [redacted]

死亡に至った有害事象名（PT）：交通事故

報告者の用語：car accident

発現日（重篤と判断された日）：22-APR-20[redacted]（Day 43）

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
Gender :	F
Age (years) :	26
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Appendicectomy (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DICLOFENAC	[redacted]-20[redacted]	100	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	EVERY THIRD DAY
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	EVERY WEEK
PREDNISONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
EUGYNON /00022701/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 43（20[redacted]年 4 月 22 日）、自動車事故（PT：交通事故）（重度）を発現し、SAE として報告された。自動車事故現場の車内で患者は即死した。死亡の臨床的要因は頭蓋及び脳損傷であった。報告によると、患者は運転者ではなかった。また、事故は車の機械的故障によるものであったが、スピードの出し過ぎによる可能性も否定されなかった。詳細情報は得られなかった。当該事象のための治療は行われなかった。剖検は実施されず、死亡証明書が提出された。

治験責任医師により、本事象と治験薬及び DMARDs 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）：混合型肝損傷

報告者の用語：acute hepatic syndrome with secondary cholestatic pattern(hepatoxicity)

発現日（重篤と判断された日）：22-OCT-20[redacted]（Day 56）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 48 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：悪寒（Day 28、Day 42）、頭痛（Day 42）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Gender :	F
Age (years) :	46
Race :	Black or African American
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Dry eye (20[redacted]- Ongoing) Carpal tunnel syndrome (20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	QD
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	EVERY WEEK
NAPROXEN	[redacted]-20[redacted]	250	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 52（20[redacted]年 10 月 18 日）、続発性胆汁うっ滞性パターン（肝毒性）を伴う急性肝症候群（PT：混合型肝損傷）（重度）を発現し、同年* 10 月 22 日に SAE として報告された。同年* 10 月 22 日、ALT 値は 3.82 × ULN（130 IU/L、基準範囲：6～34 IU/L、ベースライン値：0.56 × ULN［19 IU/L］）、AST 値は 1.47 × ULN（50 IU/L、基準範囲：9～34 IU/L、ベースライン値：0.62 × ULN［21 IU/L］）、ALP 値は 2.61 × ULN（277 IU/L、基準範囲：31～106 IU/L、ベースライン値：0.68 × ULN［72 IU/L］）、総ビリルビン値は 3.1 × ULN（65 µmol/L、基準範囲：3～21 µmol/L、ベースライン値：0.33 × ULN［7 µmol/L］）であった。

同年* 10 月 22 日、皮疹及びそう痒症がみられたが、すぐに消失した。同日、疥癬の疑いのためイベルメクチン 12 mg の経口投与が開始された。患者は当該事象発現前 12 ヵ月以内に輸血歴及び肝毒性

のおそれのある薬剤の投与歴はなかった。当該事象発現前 7 日以内のアルコールの摂取及び 6 ヵ月以内のウイルス性肝炎の曝露リスクを有する国への渡航歴もなかった。さらに、当該事象発現前 12 ヵ月以内に依存性薬物の使用歴もなかった。

同年* 10 月 26 日の血清検査で、免疫グロブリン M（IgM）型 A 型肝炎ウイルス抗体、IgM 型 B 型肝炎ウイルスコア抗体、C 型肝炎ウイルス抗体、IgM 型 E 型肝炎ウイルス抗体、IgM 型サイトメガロウイルス（CMV）抗体、肝腎ミクロソーム抗体、抗平滑筋抗体は陰性であった。一方、単純ヘルペスウイルス 1 型免疫グロブリン G（IgG）抗体、単純ヘルペスウイルス 2 型 IgG 抗体、トキソプラズマ IgM 抗体指数は陽性であった。抗核抗体の抗体価は 320、エプスタイン・バーウイルス（EBV）IgM 抗体は 1.20 未満であった。

同年* 10 月 29 日、肝胆道超音波検査の結果は正常であった。同日、患者の ALT 値は 4.65 × ULN（158 IU/L）、AST 値は 2.32 × ULN（79 IU/L）、ALP 値は 2.11 × ULN（224 IU/L）、総ビリルビン値は 1.48 × ULN（31 µmol/L）であった。同年* 11 月 1 日、患者の ALT 値は 4.79 × ULN（158 IU/L、基準範囲：0～33 IU/L）、AST 値は 2.13 × ULN（68 IU/L、基準範囲：0～32 IU/L）であった。ALP 及び総ビリルビンの値は得られなかった。同年* 11 月 9 日、肝臓専門医の評価により、肝胆道疾患の徴候はないことが確認された。

患者は薬物中毒による混合型肝損傷と診断され、改善が認められた。自己免疫疾患の既往歴があることから、病態の原因として自己免疫性肝障害の可能性を確認するため、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、ALT、AST、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、C 型肝炎ウイルスの酵素免疫測定法（ELISA）並びに表面抗原、フェリチン及びセルロプラスミン、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板数及びアルブミンの検査が行われた。

これらの結果から肝胆道疾患の徴候は認められなかった。混合型肝損傷により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年* 10 月 8 日であった。MTX と葉酸の投与も中止され、最終投与は 同年* 10 月 25 日であった。

同年* 11 月 12 日、そう痒症、紅斑、ALT 増加に起因する擦過傷を伴う丘疹性皮膚病変について皮膚科医の評価が行われた。皮膚生検の結果、修復性変化を伴う痒疹が認められた。同年* 11 月 19 日、患者のウイルス血清学的検査で、抗平滑筋抗体（希釈倍数 1：80）が陽性であったが、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎抗体は陰性であった。その他の臨床検査では、免疫グロブリン E（IgE）値が 277.4 IU/mL で異常であったが（基準範囲：0～100 IU/mL）、フェリチン及びセルロプラスミンに臨床的に問題となる異常は認められなかった。同日（同年* 11 月 19 日）、患者は治験を中止した。

同年* 12 月 5 日、患者は当該事象から回復した。最終報告時点の ALT 値は 0.42 × ULN（14 IU/L、基準範囲：0～33 IU/L）、AST 値は 0.42 × ULN（14 IU/L、基準範囲：0～33 IU/L）、ALP 値は 0.74 × ULN（78 IU/L）、総ビリルビン値は 0.43 × ULN（9 µmol/L）であった。

治験責任医師により、混合型肝損傷と治験薬及び DMARDs（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）：蜂巣炎

報告者の用語：left leg cellulitis

発現日（重篤と判断された日）：18-JUL-20[redacted]（Day 24）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 11 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 -6）、高トリグリセリド血症（Day 58）、四肢痛（Day 72）、皮膚潰瘍（Day 102）、過角化（Day 102）、鼻ヘルペス（Day 113）、腱断裂（Day 160）、麦粒腫（Day 167）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Gender :	F
Age (years) :	72
Race :	Mestizo

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Bundle branch block left (20[redacted]- Ongoing) Cardiomegaly (20[redacted]- Ongoing) Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]) Cholecystectomy (20[redacted]) Cellulitis (20[redacted]) Cataract operation (20[redacted]) Peripheral venous disease (19[redacted]) Phlebectomy (19[redacted]) Menopause (19[redacted]- Ongoing) Constipation (19[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
GOLIMUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	20[redacted]	1	mg	ORAL	QD
METHOTREXATE	20[redacted]	12.5	mg	ORAL	EVERY WEEK
NAPROXEN	20[redacted]	500	mg	ORAL	-
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 24（20■年 7 月 18 日）、左脚の蜂巣炎（PT：蜂巣炎）（中等度）を発現し、SAE として報告された。左脚に紅斑、熱感及び浮腫が認められ、膝まで進行性の症状が拡大していた。患部に皮膚外傷や丘疹状の病変はなかった。患者は丹毒と診断され、治療としてクリンダマイシンリン酸エステル 2.4 g/日（6 時間ごとに 600 mg）の静脈内投与が行われた（同年* 7 月 28 日まで）。本事象発現時に白血球数及び ANC は測定されなかったが、同年* 7 月 10 日の白血球数は 5.51 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：8.69 Giga/L）、ANC は 3.42 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：5.42 Giga/L）であった。

培養検査又は画像検査は実施されなかったが、臨床症状により蜂巣炎と診断され、同年* 7 月 21 日に入院となった。細菌性の感染で、感染部位は軟部組織と報告された。起因菌は特定されなかった。患者は 20■年に蜂巣炎の既往を有しており、左脚に蜂巣炎が数回認められていた。Day 27 (20■年7月21日)*から、フルコナゾール 200 mg/日（同年* 7 月 26 日まで）及び塩酸シプロフロキサシン 1500 mg（同年* 7 月 28 日まで）が経口投与された。

治験薬は 同年* 7 月 10 日、MTX は 同年* 7 月 12 日、プレドニゾロンは 同年* 7 月 18 日の投与後に一時的に中断された。同年* 7 月 23 日、局所の炎症症状の軽減が認められ、臨床経過は良好であった。

同年* 7 月 26 日、患者の血行動態は安定し、蜂巣炎の治療が継続された。同年* 7 月 28 日の報告では、治療の効果により明らかな局所の炎症の改善が認められ、症状は消失した。左脚に軽度の浮腫がみられたが、創傷又は蜂巣炎の徴候はなかった。感染症発現後の脂肪皮膚硬化症が持続し、それに伴い局所の血管障害が認められたが、脈拍、毛細血管再充満時間及び全身状態は安定しており、臨床経過は良好であった。患者は退院し、外来治療を継続した。同年* 7 月 28 日、患者は蜂巣炎から回復し、同年* 7 月 28 日にプレドニゾロン、同年* 8 月 2 日に MTX、同年* 8 月 6 日に治験薬をそれぞれ再開した。

治験責任医師により、蜂巣炎と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、蜂巣炎と DMARDs 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）：第二度房室ブロック

報告者の用語：second degree atrioventricular block mobitz II

発現日（重篤と判断された日）：30-MAR-20[redacted]（Day 125）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

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）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	72
Race :	Mestizo
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Chronic obstructive pulmonary disease (20[redacted]- Ongoing) Sjogren's syndrome (20[redacted]- Ongoing) Vitamin d deficiency (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis (19[redacted]- Ongoing) Varicose vein (19[redacted]- Ongoing) Cholecystectomy (19[redacted]) Sterilisation (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
ACETYLSALICYLIC ACID	20[redacted]	100	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	1	mg	ORAL	QD
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	EVERY WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCITRIOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE W/VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	19[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
TERIPARATIDE	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：出血性胃潰瘍

報告者の用語：suspected bleeding gastric ulcer

発現日（重篤と判断された日）：25-DEC-20[redacted]（Day 85）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 4 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 -12）、胃炎（Day 13）、血圧上昇（Day 53）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	47
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Injection site reaction (20[redacted]- Ongoing) Drug hypersensitivity (20[redacted]- Ongoing) Cholelithiasis (20[redacted]- Ongoing) Tinnitus (20[redacted]- Ongoing) Intervertebral disc protrusion (20[redacted]) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Endocarditis (19[redacted]) Polyarthritis (19[redacted]- Ongoing) Diabetes mellitus (19[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
ETANERCEPT	[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	EVERY WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	SUBCUTANEOUS	EVERY WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
BISOPROLOL	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
METFORMIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
OLMESARTAN	OTHER	ORAL	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
VALORON N /00628301/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
VITAMIN D NOS	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：蜂巣炎

報告者の用語：cellulitis of right lower leg

発現日（重篤と判断された日）：18-MAY-20[redacted]（Day 126）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 34 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：爪真菌症（-）、外耳炎（Day 97）、蜂巣炎（Day 123）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	44
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Dyspareunia (20[redacted]- Ongoing) Hysterectomy (20[redacted]) Upper limb fracture (20[redacted]) Hyperlipidaemia (20[redacted]- Ongoing) Dysfunctional uterine bleeding (20[redacted]) Onychomycosis (20[redacted]) Blood calcium decreased (20[redacted]- Ongoing) Vitamin d decreased (20[redacted]- Ongoing) Pruritus (20[redacted]) Uterine leiomyoma (20[redacted]) Drug hypersensitivity (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Raynaud's phenomenon (20[redacted]- Ongoing) Back pain (19[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DICLOFENAC	[redacted]-20[redacted]	150	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	10	mg	ORAL	EVERY WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	EVERY WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CALCIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
CILAZAPRIL	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ESTRIOL	OTHER	VAGINAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
LORATADINE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]	ONGOING

経過：

Day 126（20[redacted]年 5 月 18 日）、右下肢の蜂巣炎（PT：蜂巣炎）（中等度）を発現し、SAE として報告された。本事象は 同年* 5 月 15 日に発現し、同年* 5 月 18 日に重篤化した。発現時の白血球数及び ANC は測定されなかったが、同年* 5 月 5 日の白血球数は 5.23 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：11.42 Giga/L）、ANC は 2.98 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：8.09 Giga/L）であった。

同年* 5 月 15 日、右下肢に発赤と圧痛が認められ、flucloxacillin 4 g が経口投与された。また、同年* 5 月 15 日から 同年* 5 月 17 日まで、外来でセファゾリン 2 g/日の静脈内投与が行われたが、症状は軽度から中等度に悪化した。同年* 5 月 18 日、患者は重篤な蜂巣炎により入院となった。白血球数は 6.6 Giga/L（基準範囲：4～11 Giga/L）、好中球数は 2.5 Giga/L（基準範囲：1.9～7.5 Giga/L）、hs-CRP は 5 mg/mL（基準範囲：0～5 mg/mL、ベースライン値：16.8 mg/L）であった。右下肢のドップラー超音波検査では深部静脈血栓症は陰性であった。発熱はなく、皮膚損傷はなかった。擦過物の培養検査は実施されず、起因菌は特定されなかったが、臨床症状に基づき、細菌性の感染で感染部位は軟部組織と考えられた。入院と抗生物質の静脈内投与を要し、治験薬及び MTX はそれぞれ 同年* 5 月 5 日及び 同年* 5 月 15 日の投与後に一時的に中断された。同年* 5 月 18 日、flucloxacillin 8 g の静脈内投与（同年* 5 月 20 日まで）及びトラマドール塩酸塩 400 mg の経口投与が開始された。

同年* 5 月 19 日、右下肢の超音波検査の結果は正常であった。入院中に発熱はなく、自力で動くことが可能であった。蜂巣炎発現の要因と考えられる既往歴は報告されなかった。紅斑、疼痛及び腫脹は改善したが、完全には消失しなかった。同年* 5 月 20 日、当該症状は局所の細菌感染によるものと考えられ、患者は経口 flucloxacillin 4 g（同年* 6 月 17 日まで）及び経口ジクロフェナクナトリウム 75 mg 1 日 2 回を処方され退院した。

同年* 5 月 27 日、アモキシシリン 500 mg／クラブラン酸 125 mg の配合剤 3 g（同年* 6 月 4 日まで）が経口投与された。同年* 6 月 2 日及び 同年* 6 月 3 日に MTX 及び治験薬がそれぞれ再開され、患者は 同年* 6 月 16 日に治験薬の投与を完了した。同年* 6 月 17 日、患者は蜂巣炎から回復した。

治験責任医師により、蜂巣炎と治験薬及び DMARDs（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）：気管支炎、菌血症

報告者の用語：bronchitis、bacteremia

発現日（重篤と判断された日）：27-NOV-20[redacted]（Day 114）

重症度：軽度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間：気管支炎 13 日、菌血症 14 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 114［重篤］）、貧血（Day 114［重篤］）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Gender :	F
Age (years) :	52
Race :	Mestizo

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Glaucoma (20[redacted]- Ongoing) Foot deformity (20[redacted]) Medical device complication (20[redacted]) Depression (20[redacted]- Ongoing) Bone operation (20[redacted]) Chronic gastritis (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Hip arthroplasty (20[redacted]) Menopause (20[redacted]) Goitre (20[redacted]) Cervix cerclage procedure (19[redacted]) Caesarean section (19[redacted]) Inguinal hernia (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ABATACEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Other
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy
RITUXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	19[redacted]	1	mg	ORAL	BID
METHOTREXATE	19[redacted]	20	mg	ORAL	EVERY WEEK
NAPROXEN	[redacted]-20[redacted]	1000	mg	ORAL	-
PREDNISONE	19[redacted]	5	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 114（20[redacted]年 11 月 27 日）、関節リウマチの悪化（多発性関節炎、関節のびまん性圧痛、重度の倦怠感、びまん性筋肉痛）（重度）及び気管支炎（軽度）を発現し、SAE として報告された。

同年* 10月30日にリウマチ因子の増加が認められていた(37000 IU/L、スクリーニング時15000 IU/L未満）。同年* 11 月 24 日、倦怠感、関節痛及び白血球増加が認められ、同年* 11 月 27 日に重度の関節痛、全身性の不快感、倦怠感及び緑色痰を伴う咳嗽のため救急治療室に搬送された。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。全身状態、栄養状態は正常で脱水症状もなかった。皮膚は湿潤し、黄疸の徴候はなく、皮膚損傷や頬部皮疹、脱毛症、ヘリオトロープ疹はなかった。胸部聴診にて両側肺で肺胞音を聴取したが断続性ラ音は認められなかった。筋骨格検査では、中手指節間関節、手関節、肘関節の滑膜炎、肘部湾曲、手関節の強直、親指の Z 型変形及び骨間神経の構造異常が認められた。さらに同日、活動性関節リウマチによる貧血（中等度）を発現し、SAE として報告された。患者のヘモグロビン値は 81 g/L（基準範囲：120～160 g/L、ベースライン値：99 g/L［基準範囲：116～164 g/L］）、赤血球数は 3.55 Tera/L（基準範囲： 4.2～5.4 Tera/L、ベースライン値：3.7 Tera/L［基準範囲：4.1～5.6 Tera/L］）、ヘマトクリットは 0.28（基準範囲：0.37～0.47、ベースライン値：0.36［基準範囲：0.34～0.48］）であった。

Day 114（同年* 11 月 27 日）、菌血症（軽度）を発現し、SAE として報告された。同年* 10 月 30 日、患者の白血球数は 14.58 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：11.33 Giga/L）、ANC は 13.14 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：9.74 Giga/L）であった。同年* 11 月 27 日、患者の白血球数は 10.99 Giga/L（基準範囲：4.5～11 Giga/L）、好中球数は 7.94 Giga/L（ベースライン値：9.74 Giga/L［ベースライン時の基準範囲：1.96～7.23 Giga/L］）、血小板数は 729 Giga/L（基準範囲：150～350 Giga/L、ベースライン値：494 Giga/L［ベースライン時の基準範囲：140～400 Giga/L］）、平均赤血球容積（MCV）は 79.6 fL（基準範囲：80～100 fL）、平均細胞ヘモグロビン（MCH）値は 23.2 pg（基準範囲：26～34 pg/個）、平均細胞ヘモグロビン濃度（MCHC）は 29.2 g/dL（基準範囲：310～370 g/L）であった。胸部 X 線検査で肺炎又は気管支炎は確認されなかった。尿培養及びクームス試験の結果は陰性であった。

気管支炎及び関節リウマチにより治験薬は 同年* 10 月 30 日の投与後に一時的に中断された。

関節リウマチに対し metamizole 3 g（同年* 11月27日～30日）の静脈内投与及びプレドニゾロン 10 mg/日（同年* 11 月 29 日から）の投与が行われた。気管支炎に対し、セフトリアキソン 2 g（同年* 11

月 28 日～12 月 1 日まで）の静脈内投与及び dicloxacillin 500 mg（6 時間ごと）（同年*　11 月 29 日～12 月 5 日まで）の投与が行われた。

同年*　12 月 1 日、鉄は 15 µg/dL（基準範囲：50～170 µg/dL）、CRP は 0.88 mg/dL（基準範囲：0.0～0.5 mg/dL）、赤血球沈降速度は 102 mm/時間（基準範囲：0～20 mm/時間）、トランスフェリン値は 210 mg/dL（基準範囲：200～360 mg/dL）であった。

同年*　12 月 2 日、血液培養で oxacillin 感受性ブドウ球菌陽性が認められ、菌血症の診断が確認された。細菌性の感染で、感染部位は下気道と報告された。気管支炎と菌血症のいずれの事象についても、画像検査による診断は実施されなかった。菌血症に対し、oxacillin 1 g（6 時間ごと）が 10 日間（同年*　12 月 12 日まで）静脈内投与された。

同年*　12 月 3 日、食道、胃、十二指腸の上部内視鏡検査で軽度の慢性胃炎が認められた。気管支炎、関節リウマチ、多発性関節痛の経過は良好であった。全身性の不快感は消失した。同年*　12 月 10 日、貧血に対し赤血球濃厚液 2 単位が投与された。内視鏡検査と結腸内視鏡検査で、出血、潰瘍又は悪性疾患の徴候は認められなかった。新たな血液培養は実施されなかった。輸血後、ヘモグロビン値は 114 g/L、ヘマトクリットは 0.38、赤血球数は 4.51 Tera/L、白血球数は 10.81 Giga/L、血小板数は 629 Giga/L、MCV は 83.1 fL、MCH は 25.3 pg、MCHC は 30.4 g/dL、好中球数は 7.02 Giga/L であり、著名な改善が認められた。同年*　12 月 10 日、患者は貧血、関節リウマチ、気管支炎から回復した。自己免疫性溶血は認められなかった。同年*　12 月 11 日、患者は菌血症から回復した。

同年*　12 月 15 日、結腸内視鏡検査で顕微鏡的大腸炎が認められた。同年*　12 月 22 日、治験薬の投与が再開された。最終報告時点で、軽度の関節痛が認められた。翌年*　1 月 22 日、ヘモグロビン値は 102 g/L（基準範囲：116～164 g/L）、赤血球数は 3.7 Tera/L（基準範囲：4.1～5.6 Tera/L）、ヘマトクリットは 0.34（基準範囲：0.34～0.48）、白血球数は 8/HPF（基準範囲：0～12/HPF）、ANC は 6.96 Giga/L、血小板数は 605 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。

治験責任医師により、気管支炎と治験薬及び DMARDs（MTX、葉酸）との因果関係は否定できないと判断された。また、菌血症と治験薬及び DMARDs（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）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia grade IV

発現日（重篤と判断された日）：24-JUL-20[redacted]（Day 60）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 13 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：末梢腫脹（Day 41）、血小板減少症（Day 58）、口腔ヘルペス（Day 68）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Mitral valve incompetence (20[redacted]- Ongoing) Adrenal mass (20[redacted]- Ongoing) Hypercholesterolaemia (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Thyroid neoplasm (20[redacted]- Ongoing) Breast cyst (20[redacted]- Ongoing) Carpal tunnel syndrome (20[redacted]) Menopause (20[redacted]- Ongoing) Oral herpes (19[redacted]) Caesarean section (19[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]	[redacted]	Lack of efficacy
RITUXIMAB	[redacted]	[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]	15	mg	ORAL	EVERY WEEK
KETOPROFEN	[redacted]	100	mg	ORAL	-
METHOTREXATE	[redacted]	20	mg	SUBCUTANEOUS	EVERY WEEK

Baseline Medications

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

経過：

Day 58（20[redacted]年 7 月 22 日）、患者は血小板減少症（中等度）を発現した。患者の血小板数は 79 Giga/L（基準範囲：130～394 Giga/L、ベースライン値：278 Giga/L）、ANC は 1.85 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23、ベースライン値：7.56 Giga/L）、白血球数は 3.06 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：9.22 Giga/L）であり、リンパ球数及びヘモグロビン値は基準範囲内であった。

Day 60（同年*　7 月 24 日）、好中球減少症グレード 4（PT：好中球減少症）（重度）を発現し、SAE として報告された。患者の ANC は 0.43 Giga/L、白血球数は 1.46 Giga/L、リンパ球数は 0.75 Giga/L（基準範囲：0.8～3 Giga/L、ベースライン値：1.15 Giga/L）、血小板数は 59 Giga/L、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。好中球減少症により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年*　7 月 22 日であった。MTX 及びケトプロフェンに対して措置はとられなかった。

Day 68（同年*　8 月 1 日）、口腔ヘルペス（中等度）が認められ、アシクロビル 3 単位を局所投与された（同年*　8 月 4～12 日）。

同年*　8 月 6 日の検査で ANC 2.55 Giga/L、血小板数 171 Giga/L、白血球数 3.99 Giga/L、リンパ球数 1.04 Giga/L であり、患者は血小板減少症及び好中球減少症から回復した。同年*　8 月 18 日、患者は口腔ヘルペスから回復した。

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、好中球減少症と DMARDs 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）：好中球数減少

報告者の用語：neutrophil count decreased

発現日（重篤と判断された日）：06-FEB-20[redacted]（Day 29）

重症度：重度

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）：慢性疾患の貧血（Day 13）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 29）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Gender :	M
Age (years) :	56
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class III since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Glaucoma (20[redacted]- Ongoing) Coronary artery disease (20[redacted]- Ongoing) Diabetes mellitus (20[redacted]- Ongoing) Appendicectomy (19[redacted]) Myopia (19[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
DICLOFENAC	[redacted]-20[redacted]	100	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	EVERY WEEK
MAGNYL /02350501/	[redacted]-20[redacted]	75	mg	ORAL	-
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	EVERY WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	4	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 29（20[redacted]年 2 月 6 日）、好中球数減少（重度）を発現し、SAE として報告された。患者の ANC は 0.98 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：8.7 Giga/L）、白血球数は 2.89 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：11.49 Giga/L）であり、血小板数、ヘモグロビン及びリンパ球数は基準範囲内であった。臨床症状の併発は認められなかった。

治験薬、MTX 及びメチルプレドニゾロンに対して措置はとられなかった。好中球数減少に対する治療は行われなかった。同年* 2 月 14 日、好中球数は 2.0 Giga/L（基準範囲：1.82～6.84 Giga/L）、白血球数は 4.0 Giga/L（基準範囲：3.8～9.0 Giga/L）であり、患者は好中球数減少から回復した。同年* 6 月 24 日、最終報告時の ANC 及び白血球数は基準範囲内であった。

治験責任医師により、好中球数減少と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、好中球数減少と DMARDs 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）：蜂巣炎、骨髄炎

報告者の用語：infection of right foot secondary to cellulitis、osteomyelitis of the right great toe

発現日（重篤と判断された日）：09-MAY-20[redacted]（Day 31）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止（蜂巣炎）

転帰：蜂巣炎：回復したが後遺症あり（持続期間 37 日）、骨髄炎：回復（持続期間 29 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：錯感覚（Day 1）、蜂巣炎（Day 23）、痙攣（Day 38）、幻痛（Day 50）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	44
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Eczema (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Asthma (20[redacted]- Ongoing) Polyarthritis (20[redacted]- Ongoing) Female sterilisation (19[redacted]) Diabetes mellitus (19[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	Lack of efficacy

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LEFLUNOMIDE	[redacted]-20[redacted]	20	mg	ORAL	QD
MELOXICAM	[redacted]-20[redacted]	15	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CARVEDILOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
FLUOCINONIDE	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]-19[redacted]	ONGOING
INSULIN GLARGINE	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]-19[redacted]	ONGOING
INSULIN HUMAN	OTHER	SUBCUTANEOUS	[redacted]-19[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	OTHER	RESPIRATORY (INHALATION)	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	STEROIDS	RESPIRATORY (INHALATION)	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 23（20[redacted]年 5 月 1 日）、蜂巣炎の症状が認められ、同年* 5 月 5 日の来院時に疼痛及び圧痛を伴う右足の発赤及び腫脹を訴えた。患者は糖尿病を有していた。同日の白血球数又は ANC は測定されなかったが、同年* 5 月 7 日の白血球数は 11.14 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：7.47 Giga/L）、ANC は 9.18 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：5.07 Giga/L）であった。患者は検査のため他院を紹介受診し、検査の結果、進行性の蜂巣炎が疑われた。治療として ertapenem sodium（同年* 5 月 7 日～8 日）が投与された。

Day 31（同年* 5 月 9 日）、蜂巣炎に起因した二次的な右足の感染（PT：蜂巣炎）（重度）及び右足母趾の骨髄炎（PT：骨髄炎）（重度）を発現し、SAE として報告された。同年* 5 月 9 日の診察では当該事象に起因した足の疼痛、左脚の軽微な浮腫、右足及び足指の 1+～2+の浮腫が認められた。第 1 中足骨頭部に四分の一程度の壊死組織、足の内側面にわたる著明な紅斑が認められた。体温の軽微な上昇と低下がみられたが、明らかな発熱や悪寒はなかった。軽度の間欠的な悪心があったが、嘔吐、便秘、下痢、胸痛、息切れ、咳嗽、咽頭炎又は排尿困難はなかった。同日下肢の非造影 MRI で、右母趾の基節骨及び第 1 中足骨の骨髄炎が判明した。広範な軟部組織の腫脹が認められ、第 1 中足骨に隣接した部位に早期膿瘍形成の発現が疑われた。足の X 線検査で、右足にびまん性の軟部組織の腫脹と前脛骨動脈内側の石灰沈着が認められた。右母趾に組織損傷は報告されなかった。患者は精密検査のため入院となった。蜂巣炎の発現により治験薬は中止され、最終投与は 同年* 4 月 23 日であった。

同年* 5 月 10 日、右足の X 線検査で遠位前足部の軟部組織の腫脹が認められたが、骨折又は脱臼はなかった。下肢の診察において、足底中央の第 1 中足骨頭領域の壊死が母趾の基節骨底部まで拡大していた。組織に波動又は捻髪音はなく、足及び下肢の腫脹はわずかに軽減していた。同日の細菌培養検査で黄色ブドウ球菌陽性が認められた。これらの検査結果から患者は蜂巣炎及び骨髄炎と診断され、感染部位は軟部組織及び骨であった。グラム染色で起因菌は検出されず、白血球反応 1+及び扁平上皮細胞 rare であった。同年* 5 月 11 日、細菌培養検査でメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が検出され、皮膚細菌叢は正常であった。

同年* 5 月 12 日、脱力感は認められたが、体調や足の疼痛は軽快し始めていた。CRP は 46.3 mg/dL（基準範囲：0～1 mg/dL）と顕著な上昇がみられ、血糖値は 169 mg/dL（基準範囲：70～99 mg/dL、ベースライン値：279 mg/dL［基準範囲：70～100 mg/dL］）（15.48729 mmol/L［基準範囲：3.8857～5.551 mmol/L］）であった。患者は見当識があり急迫症状はなかったが、やや顔色が蒼白で患部の浮腫は持続していた。グラム染色で白血球反応 rare 及びグラム陽性球菌 rare が検出された。同日、蜂巣炎及び骨髄炎に対する治療として、創面切除術及び右足の第一趾列の切断による切開排膿が行われた。

同年* 5 月 13 日、患者に発熱や損傷はなく、出血や排液の滲出は認められなかった。両下肢から股関節にかけて浮腫があったが、右足腓腹部に圧痛はなかった。CRP は 36 mg/dL、血糖値は 96 mg/dL、白血球数は 12.4 Giga/L（基準範囲：4～10.5 Giga/L）であり、赤血球沈降速度は 95 mm/時間（基準範囲：0～20 mm/時間）であった。

同年*　5月 13 日、右足潰瘍の創面切除とパルス洗浄が実施され、同年*　5月 14 日までダプトマイシンが静脈内投与された。創面切除術の施行中、組織皮弁に更なる壊死が認められ、背部は第 2 中足骨領域まで、下方はアーチまで広がっていた。顕著な化膿は認められなかったが、創傷床全体は壊死しつつあった。足部を温存できない可能性があったため、近位切断が検討された。

同年*　5月 14 日、体調は全体的に軽快したが、腫脹は増強していた。足の疼痛は改善していた。血糖値は 101 mg/dL、白血球数は 11.6 Giga/L、CRP は 27.5 mg/dL であった。

同年*　5月 15 日、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム（同年*　5月 16 日まで）が静脈内投与された。四肢に 2+の浮腫が認められた。同日、血糖値は 71 mg/dL、白血球数は 13.0 Giga/L、CRP は 24.1 mg/dL であった。

同年*　5月 16 日の朝、患者は意識を失い口から泡を吹き、痙攣発作の疑いとして報告された。症状は速やかに消失し、痙攣発作は見られなかった。患者は最近トラマドールを開始し、重度の感染にも罹患したことから、これらが患者の発作閾値を下げた可能性が考えられた。四肢の浮腫は前日から著明に軽減していた。臨床検査では、白血球数が 13.8 Giga/L、CRP が 15.3 mg/dL、血糖値が 159 mg/dL であり、カリウム値が 2.9 mmol/L（基準範囲：3.5～5.0 mmol/L、ベースライン値：4.1 mmol/L［基準範囲：3.4～5.4 mmol/L］）に低下した。同日、痙攣のため神経科医を紹介受診した。脳の非造影 MRI で、急性頭蓋内病変の徴候はなかった。左後頭葉に及ぶ慢性の皮質層梗塞と、左側脳室の脳室房及び側脳室後頭角に及ぶ脳室周囲の白質容積減少が認められ、遠隔虚血性事象と同様の所見が認められた。急性又は慢性副鼻腔炎又は痙攣発作は確認されなかった。痙攣に対する治療として、レベチラセタム 1000 mg（同年*　6月 6 日まで）が経口投与された。同日、患者は痙攣から回復した。

同年*　5月 17 日、糖尿病性潰瘍の治癒が認められないため、骨髄炎及び蜂巣炎に対し右脚膝下の切断が施行された。同日、患者の血糖値は 159 mg/dL、分葉核好中球は 86.5%（基準範囲：47～76%）、白血球数は 12.4 Giga/L であった。同年*　5月 18 日、患者の血糖値は 148 mg/dL であった。同年*　5月 19 日、CRP は 11.9 mg/dL、白血球数は 8.3 Giga/L であった。

同年*　5月 19 日、症状が安定し退院した。臥位又は座位時に脚を挙上するよう指示された。同年*　5月 20 日、塩酸ブピバカイン 15 mL が皮下投与された。同年*　5月 28 日、膝下切断後の切除断端の幻痛が報告された。本事象は神経学的事象であった。神経科医による診察は行われなかった。

同年*　6月 6 日、患者は蜂巣炎と骨髄炎から回復したが、蜂巣炎は後遺症あり（右脚の膝下切断）と判断された。

治験責任医師により、蜂巣炎と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、蜂巣炎と DMARDs との因果関係は否定された。また、骨髄炎と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、骨髄炎と DMARDs 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）：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）：10-FEB-20[redacted]（Day 103）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（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）：尿路感染（Day 1）、好中球減少症（Day 47）、口腔咽頭痛（Day 50）、湿性咳嗽（Day 50）、好中球数減少（Day 64）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 89）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Gender :	F
Age (years) :	26
Race :	White
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Fatigue (20[redacted]- Ongoing) Joint effusion (20[redacted]- Ongoing) Stress (20[redacted]- Ongoing) Asthenia (20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ADALIMUMAB	[redacted]	[redacted]	Lack of efficacy
GOLIMUMAB	[redacted]	[redacted]	Cost

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]	1	mg	ORAL	QD
METHOTREXATE	[redacted]	15	mg	ORAL	EVERY WEEK

Baseline Medications

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

経過：

Day 47（20[redacted]年 12 月 16 日）、好中球減少症（重度）が認められた。患者の ANC は 0.96 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：4.8 Giga/L）、白血球数は 3.37 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：6.65 Giga/L）であり、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。同年* 12 月 18 日、患者の ANC は 0.51 Giga/L であり、白血球数は 2.76 Giga/L であった。好中球減少症に対する治療は行われなかった。MTX に対して措置はとられなかったが、好中球減少症の発現のため治験薬は 同年* 12 月 16 日の投与後に一時的に中断された。

同年*　12 月 19 日、患者は口腔咽頭痛（中等度）を発現した。湿性咳嗽の併発が認められた。同日の ANC 及び白血球数は測定されなかった。口腔咽頭痛に対する治療が行われ、同年*　12 月 25 日、患者は口腔咽頭痛から回復した。

Day 64（翌年*　1 月 2 日）、好中球絶対数減少グレード 3（重度）が認められた。患者の ANC は 0.84 Giga/L、白血球数は 3.31 Giga/L、好中球は 25.2%（基準範囲 : 40.5～75%、ベースライン値 : 72.2%）であり、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。翌年*　1 月 10 日、ANC は 2.17 Giga/L、白血球数は 4.91 Giga/L であり、患者は好中球減少症及び好中球数減少から回復した。翌年*　1 月 14 日、治験薬の投与が再開された。

Day 89（翌年*　1 月 27 日）、好中球減少症（重度）を発現し、翌年*　2 月 10 日に SAE として報告された。翌年*　1 月 27 日の ANC は 0.87 Giga/L、白血球数は 3.68 Giga/L であったが、血小板数、リンパ球数及びヘモグロビン値は基準範囲内であった。

同日、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度）が認められた。患者の ALT 値は 4.32 × ULN（147 IU/L、基準範囲：6～34 IU/L、ベースライン値：0.32 × ULN［11 IU/L］）、AST 値は 2.74 × ULN（93 IU/L、基準範囲：9～34 IU/L、ベースライン値：0.35 × ULN［12 IU/L］）、ALP 値は 0.73 × ULN（77 IU/L、基準範囲：31～106 IU/L、ベースライン値：0.63 × ULN［67 IU/L］）、総ビリルビン値は 0.25 × ULN（5.13 µmol/L、基準範囲 : 3.42～20.52 µmol/L、ベースライン値 : 0.25 × ULN［5.13 µmol/L］）であった。臨床症状の併発はなく、肝臓専門医の診察は実施されなかった。関連する徴候又は誘発因子はなかった。

翌年*　2 月 10 日、ANC は 0.42 Giga/L、白血球数は 3.00 Giga/L であった。翌年*　2 月 13 日、ANC は 0.42 Giga/L、白血球数は 2.45 Giga/L であった。MTX に対して措置はとられなかったが、1 月 27 日に発現した好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により治験薬の投与は中止された。最終投与は 翌年*　1 月 27 日であった。

翌年*　4 月 9 日、患者は好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加から回復した。同日の ANC は 2.4 Giga/L、白血球数は 4.58 Giga/L、ALT 値は 0.53 × ULN（18 IU/L）、AST 値は 0.65 × ULN（22 IU/L）であった。

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、好中球減少症と DMARDs との因果関係は否定された。

1.9　LTS13618 試験（国内第Ⅲ相試験）

1.9.1　24 週までに認められた重篤な有害事象

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：慢性副鼻腔炎、眼窩周囲膿瘍

報告者の用語：acute exacerbation of chronic sinusitis、the left intra orbital abscess

発現日（重篤と判断された日）： 慢性副鼻腔炎：09-JAN-20[redacted]（Day 116）、
眼窩周囲膿瘍：11-JAN-20[redacted]（Day 118）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止（慢性副鼻腔炎）

転帰：慢性副鼻腔炎：軽快（24 週時）、回復（最終、持続期間 91 日）

眼窩周囲膿瘍：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）：慢性副鼻腔炎（Day 51）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Combination stratum
Gender :	F
Age (years) :	53
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Periodontitis (20[redacted]- Ongoing) Chronic sinusitis (20[redacted]- Ongoing) Chronic hepatitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Constipation ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hypertension ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	100	mg	TRANSDERMAL	-
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	180	mg	ORAL	-
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	7	mg	ORAL	-
SULFASALAZINE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	1000	mg	ORAL	TWICE A DAY

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CILNIDIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
SENNOSIDE A+B	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 51（20[redacted]年 11 月 5 日）、慢性副鼻腔炎の悪化（PT：慢性副鼻腔炎）（中等度）を発現した。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかったが、同年* 10 月 28 日の白血球数は 4.0 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：5.2 Giga/L）、ANC は 2.64 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：3.45 Giga/L）であった。

同年* 11 月 5 日、合併症である慢性副鼻腔炎の症状がみられ耳鼻咽喉科を受診した。オキサトミド 90 mg 錠/日の経口投与（同年* 11 月 5 日～同年* 11 月 8 日）の治療により経過観察とされた。同年* 11 月 11 日、治験実施医療機関を受診した。臨床検査では、白血球数が 3.9 Giga/L、ANC が 2.01 Giga/L であった。Waters 法による X 線検査を実施した。培養は実施しなかった。細菌性の感染であり、感染部位は上気道であった。治験薬は 同年* 10 月 28 日の投与後に一時的に中断された。

同年* 11 月 12 日、症状が持続するため、耳鼻咽喉科を再受診した。レボフロキサシン 500 mg 錠、エバスチン 10 mg/日及びカルボシステイン 750 mg の経口投与が行われた（すべて 同年* 11 月 12 日～同年* 11 月 22 日）。同年* 11 月 25 日、鼻の症状はまだ認められたが、症状の改善がみられた。検査の結果、全身状態は良好であった。同日、治験薬の投与が再開された。

同年* 11 月 26 日、症状が悪化し、耳鼻咽喉科を再受診した。本事象は長期間の治療が必要と判断された。エバスチン 10 mg の経口投与（同年* 11 月 26 日～同年* 12 月 2 日）、レボフロキサシン 500 mg 錠/日及びカルボシステイン 750 mg の経口投与（いずれも 同年* 11 月 26 日～同年* 12 月 16 日）、フェキソフェナジン 120 mg の経口投与（同年* 12 月 3 日～同年* 12 月 16 日）が行われた。治験薬は 同年* 11 月 25 日の投与後に一時的に中断された。

同年* 12 月 9 日、臨床検査で、白血球数が 2.8 Giga/L、ANC が 1.16 Giga/L であった。鼻の症状は持続していた。フランカルボン酸モメタゾンスプレー1 日 4 回の経鼻投与が行われた（同年* 12 月 9 日～翌年* 1 月 8 日）。同年* 12 月 17 日、フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン 2 錠 1 日 2 回、カルボシステイン 500 mg 及びクラリスロマイシン 400 mg の経口投与が行われた（すべて 同年* 12 月 23 日まで投与）。症状の改善がみられ、抗生物質と抗ヒスタミン薬の経口投与量を減量した。同年* 12 月 24 日、症状は改善したが、鼻の症状は持続していた。同日、治験薬が再開された。フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン 4 錠の経口投与（同年* 12 月 24 日～翌年* 1 月 8 日）、カルボシステイン 500 mg 及びクラリスロマイシン 400 mg の経口投与（いずれも 同年* 12 月 24 日～同年* 12 月 27 日）が行われた。同年* 12 月 24 日、慢性副鼻腔炎の悪化は回復と判断された。同年* 12 月 28 日、症状は安定していた。クラリスロマイシン 200 mg/日及びカルボシステイン 250 mg/日の経口投与が行われた（同年* 12 月 28 日～翌年* 1 月 8 日）。翌年* 1 月 6 日、白血球数は 2.7 Giga/L、ANC は 1.28 Giga/L であった。

Day 116（翌年* 1 月 9 日）、慢性副鼻腔炎の急性増悪（PT：慢性副鼻腔炎）（重度）を発現した。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかった。左頬と瞼の腫脹及び疼痛のため耳鼻咽喉科を受診し、感染症の増悪が疑われたため入院となった。CT スキャン及び血液培養が行われた。非日和見菌性の感染であり、感染部位は上気道であった。本事象は抗生物質の非経口投与による長期間の治療

が必要と判断された。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 翌年*　1 月 6 日であった。

排膿のため左洞手術が行われた。プロポフォール 120 mL、臭化ロクロニウム 9 mL、フェンタニル 0.25 mg、乳酸ナトリウム／塩化カリウム／炭水化物（ソルデム 3A）1500 mL、酢酸加リンゲル溶液 500 mL、トラネキサム酸 1000 mg 及び塩酸レミフェンタニル 1.3 mg の静脈内投与（すべて 翌年*　1 月 9 日に投与）、プレドニゾロン 30 mg の静脈内投与（翌年*　1 月 9 日～翌年*　1 月 10 日）及びセフトリアキソン 4 g の静脈内投与（翌年*　1 月 9 日～翌年*　1 月 11 日）による治療が行われた。翌年*　1 月 10 日、白血球数は 9.2 Giga/L（基準範囲：3.3～6.6 Giga/L）、CRP 0.21 mg/dL（基準範囲：1～14 mg/dL、ベースラインの hs-CRP：3 mg/L［基準範囲：0.02～8.00 mg/L］）であった。トロキシピド 300 mg の経口投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 11 日）、電解質／ブドウ糖／アミノ酸／ビタミン B1 500 mL の静脈内投与及びカルボシステイン 1500 mg の経口投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 13 日）、ファモチジン 20 mg の静脈内投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 14 日）、乳酸ナトリウム／塩化カリウム／炭水化物（ソルデム 3A）500 mL の静脈内投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 15 日）、強力ネオミノファーゲン C 40 mL の静脈内投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 18 日）、ベポタスチンベシル酸塩 20 mg の経口投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 29 日）、ウルソジオール 300 mg の経口投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 21 日）、レボフロキサシン点眼液 3 回の投与（翌年*　1 月 10 日～翌年*　1 月 30 日）が行われた。

Day 118（翌年*　1 月 11 日）、左眼窩内膿瘍（PT：眼窩周囲膿瘍）（重度）を発現し、SAE として報告された。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかった。同日、左瞼の腫脹が悪化し入院期間の延長となった。プレドニゾロン 20 mg 及び酢酸加リンゲル溶液 500 mL の静脈内投与が行われた（いずれも 翌年*　1 月 11 日～翌年*　1 月 12 日）。翌年*　1 月 12 日、緊急切開術と排膿が行われた。プロポフォール 250 mL、臭化ロクロニウム 25 mL、フェンタニル 1 mg、メロペネム 1.5 g、トラネキサム酸 1000 mg 及び塩酸レミフェンタニル 10 mg の静脈内投与（すべて 翌年*　1 月 12 日に投与）、リン酸クリンダマイシン 1200 mg 及びヒト免疫グロブリン 5000 mg の静脈内投与（いずれも 翌年*　1 月 12 日～翌年*　1 月 18 日）、ルビプロストン 24 µg の経口投与（翌年*　1 月 12 日～翌年*　1 月 21 日）、プレドニゾロン 10 mg の静脈内投与（翌年*　1 月 13 日～翌年*　1 月 14 日）、メロペネム 1 g の静脈内投与（翌年*　1 月 13 日～翌年*　1 月 18 日）、プレドニゾロン 7 mg の経口投与（翌年*　1 月 15 日以降継続）、エソメプラゾール 20 mg の経口投与（翌年*　1 月 15 日～翌年*　1 月 21 日）、レボフロキサシン 500 mg の経口投与（翌年*　1 月 19 日～翌年*　1 月 21 日）が行われた。翌年*　1 月 19 日、手術後の経過は良好であった。経過観察での CT スキャンでは、左眼窩内膿瘍は認められず、副鼻腔はほぼ正常であった。

翌年*　1 月 19 日、患者は眼窩周囲膿瘍から回復した。翌年*　1 月 20 日、白血球数は 2.8 Giga/L、CRP は 0.02 mg/dL であった。翌年*　1 月 21 日、経過良好で退院した。レバミピド 300 mg 及びウルソジオール 900 mg の経口投与（いずれも 翌年*　1 月 22 日以降継続）、また、カルボシステイン 1500 mg 及びクラリスロマイシン 400 mg の経口投与（いずれも 翌年*　1 月 22 日～翌年*　1 月 29 日）が行わ

れた。翌年*　1月 30 日、カルボシステイン 750 mg、クラリスロマイシン 200 mg 及びエバスチン 10 mg の経口投与が開始された。

翌年*　3月 5 日、耳鼻科医を受診した。クラリスロマイシン 200 mg 及びエバスチン 10 mg が投与された。臨床経過が良好であったためクラリスロマイシンの投与は中止された。治験薬投与後 24 週の最終情報入手日の時点で、患者は慢性副鼻腔炎から軽快と判断された。

翌年*　4月 8 日、予防薬として塩酸フェキソフェナジンが投与された。翌年*　4月 8 日、患者は慢性副鼻腔炎から回復した。

治験責任医師により、慢性副鼻腔炎と治験薬及び MTX 以外の DMARDs との因果関係は否定できないと判断された。また眼窩周囲膿瘍についても、治験薬及び MTX 以外の DMARDs 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）：胃癌

報告者の用語：gastric cancer

発現日（重篤と判断された日）：29-SEP-20[redacted]（Day 83）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

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）：胃癌（Day 78）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Combination stratum
Gender :	F
Age (years) :	72
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS I since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Gastric polyps ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Gastrooesophageal reflux disease ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
ETODOLAC	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	200	mg	ORAL	-
IGURATIMOD	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	50	mg	ORAL	TWICE A DAY

Baseline Medications

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

経過：

Day 78（20[redacted]年 9 月 24 日）、胃癌（重度）を発現した。

同年* 8 月 24 日、近医で胃ポリープの経過観察のため上部内視鏡検査を受けた。精密検査及び治療のため、治験実施医療機関の消化器内科を紹介された。

同年* 9 月 24 日、上部消化管内視鏡検査を受け、胃ポリープ（胃角部）以外に新たに前庭部に腫瘤が確認された。ジメチコン 3 mL の経口投与、グルカゴン 1 mg の静脈内投与、リドカイン 5 mL の局所投与、プロナーゼ 0.5 mg の経口投与、臭化ブチルスコポラミン 20 mg の筋肉内投与、炭酸水素ナトリウム 1 g の経口投与が行われた（すべて 同年* 9 月 24 日に投与）。生検による病理組織診断の結果、粘膜表層は部分的に腸上皮化生を伴う腺窩上皮で覆われ、管状又は乳頭状の増殖が認められた。明らかな構造異型はみられなかったが、悪性腫瘍が疑われた。不整腺管構造を呈し、線維性間質中に浸潤する中分化型管状腺癌も示唆された。これは少量の異型上皮細胞からなり、癌の一部と考えられ

た。患者は胃癌と診断された。同年*　9月 29 日、胃癌が SAE として報告された。本事象は医学的に重要な事象と判断された。組織診断報告の結果、生検 1 及び 2 は Group 4、生検 3、4、5 は Group 5 であった。

本事象発現のため治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年*　9月 16 日であった。同年*　10月 2 日、患者は消化器内科を受診し、担当医より胃癌であることが伝えられた。手術の実施が予定され、術前検査が開始された。同日、臨床検査で血糖値が 108 mg/dL（基準範囲：70～109 mg/dL、ベースライン値：4.9 mmol/L［基準範囲：3.8857～5.551 mmol/L］、CRP 0.01 mg/dL（基準範囲：0.30 mg/dL 未満、ベースラインの hs-CRP：14 mg/L［基準範囲：0.02～8.00 mg/L）、ヘモグロビン値は 13.1 g/dL（基準範囲：10.1～14.6 g/dL、ベースライン値：110 g/L［基準範囲：115～158 g/L］）であった。臭化ブチルスコポラミン 20 mg の筋肉内投与が行われた（同年*　10月 5 日）。

同年*　10月 14 日､消化器内科を受診した｡明らかな転移又は心肺機能の異常は認められなかった。患者は手術のため治験実施医療機関を外科受診することに同意した。同年*　10月 15 日、外科及び消化器科専門医の合同カンファレンスにより、診断は幽門前庭部胃癌（2 型進行癌）、胃角部前壁（大弯側）Group 4 と診断された。治療方針は開腹幽門側胃切除であった。同年*　10月 21 日、外科医から可能な治療法と必要な検査について説明された。同年*　10月 28 日、外科を受診し、追加検査が行われた。

同年*　11月 4 日､患者から手術の同意を得た｡同日､ジメチコン 3 mL の経口投与､リドカイン 5 mL の局所投与、プロナーゼ 0.5 g の経口投与、臭化ブチルスコポラミン 20 mg の筋肉内投与、炭酸水素ナトリウム 1 g の経口投与が行われた。同年*　11月 16 日、手術のため入院した。同年*　11月 17 日、幽門側胃切除術が施行された。同日、病理組織診断のため検体が採取された。セファゾリンナトリウム 2 g の静脈内投与（同年*　11月 17 日）、乳酸ナトリウム／塩化カリウム／炭水化物 2000 mL の静脈内投与（同年*　11月 18 日～同年*　11月 23 日）、ロキソプロフェンナトリウム 60 mg 及びレバミピド 100 mg の経口投与（同年*　11月 19 日～同年*　11月 24 日）、ブロチゾラム 0.25 mg の経口投与（同年*　11月 20 日～同年*　11月 25 日）、センノシド A･B／カルシウム 24 mg の経口投与（同年*　11月 24 日）が行われた。同年*　11月 22 日、臨床検査で血糖値 126 mg/dL、CRP 1.47 mg/dL、ヘモグロビン値 12.5 g/dL であった。

同年*　11月 25 日、病理組織診断の報告を受けた。肉眼的に 4 ヵ所の腫瘤性病変が認められ、3 ヵ所がステージ I の腺癌、1 ヵ所は過形成性ポリープと考えられた。術後経過は良好であった。同年*　11月 26 日、患者は退院した。

同年*　12月 2 日、化学療法カンファレンスにより経過観察と判断され、化学療法は行われなかった。同年*　12月 24 日、臨床検査で血糖値 107 mg/dL、ヘモグロビン値 12 g/dL であった。翌年*　1月 6 日、患者は追跡調査のため外科を受診した。翌年*　2月 18 日、患者は整形外科を受診した。血液検査及び CT スキャンが 翌年*　3月に予定された。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、胃癌と治験薬及び MTX 以外の DMARDs 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）：女性乳癌

報告者の用語：right breast cancer female

発現日（重篤と判断された日）：28-MAY-20[redacted]（Day 37）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 35 日）

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 16）、女性乳癌（Day 29）、不眠症（Day 58）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Combination stratum
Gender :	F
Age (years) :	84
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS III since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Open reduction of fracture ([redacted]-20[redacted]) Patella fracture ([redacted]-20[redacted]) Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Osteoarthritis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Osteoarthritis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Aphthous stomatitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Constipation ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
BUCILLAMINE	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	200	mg	ORAL	TWICE A DAY
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	180	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALFACALCIDOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MENATETRENONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
SENNOSIDE A+B	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 29（20[redacted]年 5 月 20 日）、右女性乳癌（PT：女性乳癌）（重度）を発現した。患者は右乳房のしこりを自覚し、精密検査を依頼した。同年* 5 月 21 日、X 腺検査、乳腺超音波検査、細胞診断が実施された。乳腺超音波検査では、右 E 領域に分葉状のごく低エコーの腫瘤（15.4 × 21.8 mm）が認められた。境界粗造かつ部分的に不明瞭で、後方エコーは減弱していた。C5 腋窩リンパ節（+）、リンパ節門に不明瞭な小リンパ（2.8 × 3.7 mm）が認められた。左 C 領域に直径 2.6 mm の小嚢胞が認めら

れた。右乳房穿刺の細胞診で、血性背景に不規則な形状の乳頭状凝集塊が示された。凝集塊の筋上皮に付随する病変はなく、結合性の低下が認められた。細胞質は狭く淡染し、核に大小不同性、ひだ及び収縮が認められた。クロマチンは細顆粒状に増加していた。細胞診では悪性所見が示された（結果は 同年*　5月 26 日に受領）。

同年*　5月 28 日、女性乳癌が SAE として報告された。本事象は医学的に重要な事象と判断された。同年*　6月 3 日、患者は内科（リウマチ及び膠原病科）を受診した。女性乳癌の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年*　5月 20 日であった。

同年*　6月 11 日、患者は外科を受診し、入院及び手術が予定された。同年*　6月 18 日、患者は手術のために入院した。塩酸リルマザホン 1 mg が経口投与された。同年*　6月 19 日、乳房腫瘍の全切除術及びセンチネルリンパ節生検が施行された。チロキサポール 1 mL 及び塩酸ブロムヘキシン 1 mL の局所投与、スガマデクス 200 mg、臭化ロクロニウム 50 mg、フェンタニル 4 mL 及びファモチジン 20 mg の静脈内投与、プロカテロール塩酸塩水和物 0.5 mL の局所投与、塩酸フェニレフリン 1 mg 及びフルルビプロフェンアキセチル 50 mg の静脈内投与、セボフルラン 16 mL の局所投与、酢酸加リンゲル溶液 500 mL 及びレミフェンタニル 2 mg の静脈内投与が行われた（すべて 同年*　6月 19 日）。塩酸セフォチアム 2 g 及び乳酸ナトリウム／塩化カリウム／炭水化物（ソルデム 3A）1000 mL の静脈内投与（いずれも 同年*　6月 19 日～同年*　6月 20 日）、チロキサポール 3 mL 及び塩酸ブロムヘキシン 3 mL の局所投与、塩酸セフォチアム 1 g の静脈内投与、プロカテロール塩酸塩水和物 150 µg の局所投与が行われた（すべて 同年*　6月 20 日）。

同年*　6月 20 日、手術創に問題は認められず、術後経過は良好であった。チロキサポール 2 mL、塩酸ブロムヘキシン 2 mL 及びプロカテロール塩酸塩水和物 1 mL の局所投与が行われた（すべて 同年*　6月 21 日）。同年*　6月 22 日、手術創部に軽度の皮下出血が認められ、ドレーン抜去が行われた。同年*　6月 23 日、手術創部に異常は認められなかった。同日、患者は当該事象から回復と判断され退院した。

治験責任医師により、女性乳癌と治験薬及び MTX 以外の DMARDs との因果関係は否定された。

1.9.2　52 週の投与期間（24 週以降）で認められた重篤な有害事象

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：細菌性肺炎

報告者の用語：bacterial pneumonia

発現日（重篤と判断された日）：02-JUN-20[redacted]（Day 347）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 43 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）、鼻咽頭炎（Day 79）、関節リウマチ（Day 368）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Monotherapy stratum
Gender :	F
Age (years) :	51
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Joint arthroplasty (20[redacted]) Hepatic steatosis (20[redacted]- Ongoing) Rash (20[redacted]) Drug-induced liver injury (20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	SIDE EFFECT

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	-
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	400	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 347（20[redacted]年 6 月 2 日）、細菌性肺炎（中等度）を発現し、SAE として報告された。患者は発熱及び咳嗽により病院を受診した。臨床検査では白血球数 11.87 Giga/L（基準範囲不明）及び CRP 9.66 mg/dL（基準範囲不明）であった。

胸部 CT 検査で主に左下葉に浸潤影が認められ、肺炎が疑われた。検査により重度の炎症がみられ、治療のため入院した。同日の一般細菌検査（鏡検）で、グラム陰性桿菌 2+、グラム陽性球菌 2+、白血球 3+であり、α-Streptococcus sp 3+及び酵母様真菌少数が同定された。喀痰による抗酸菌検査で塗抹結果陰性、ポリメラーゼ連鎖反応検査で結核菌 DNA 陰性であった。細菌性肺炎と診断され、感染部位は下気道と報告された。

レボフロキサシン 7 日間静脈内投与が行われた（同年* 6 月 8 日まで）。同年* 6 月 6 日、治験薬を投与した。同年* 6 月 9 日、退院した。カルボシステイン 1500 mg/日 1 日 3 回及びレボフロキサシン 500 mg/日（いずれも 同年* 6 月 19 日まで）が処方された。同年* 6 月 13 日、症状の軽減がみられ、CRP は 0.09 mg/dL と正常化した。

同年* 6 月 20 日、胸部 X 線検査で左下肺野に軽度浸潤影が残存していた。咳嗽、喀痰は認められなかった。同日、ANC 6.54 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）、CRP 13 mg/L、白血球数 8.3 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）であった。

同年* 7 月 15 日、胸部 X 線検査で左下肺野の浸潤影はほぼ消失し、患者は細菌性肺炎から回復した。治験責任医師により、細菌性肺炎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）：人工流産

報告者の用語：pregnancy termination of partner

発現日（重篤と判断された日）：02-MAY-20[redacted]（Day 228）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：パートナーの妊娠（Day 181）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Monotherapy stratum
Gender :	M
Age (years) :	33
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Hepatic function abnormal (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	180	mg	ORAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 181（20[redacted]年3月16日）、パートナーの妊娠が軽度の有害事象として報告された。患者のパートナーの最終月経は同年* 3月16日、妊娠日は同年* 3月31日であった。同年* 4月27日、患者よりパートナーが妊娠6週目であると報告された。患者のパートナーは避妊をしておらず月経周期は正常であった。妊娠中に合併症はなく、妊娠期間を通じて母体及び胎児ともに特に異常は認められなかった。

同年* 5月2日にパートナーの妊娠中絶（PT：人工流産）（重度）が行われたと報告された。本事象は医学的に重要な事象と判断され、SAEとして報告された。人工中絶は患者のパートナーの家庭の事情によるものと報告された。回復日は同年* 5月2日であった。胎児の解剖は実施されなかった。治験責任医師により、人工流産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）：瘢痕ヘルニア

報告者の用語：abdominal incisional hernia

発現日（重篤と判断された日）：[redacted]（Day 490：POST-STUDY）

重症度：軽度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 476 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：瘢痕ヘルニア（Day 21）、口腔咽頭痛（Day 50）、浮動性めまい（Day 109）、湿疹（Day 181）、浮動性めまい（Day 295）、皮下出血（Day 350）、咳嗽（Day 402）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week in Monotherapy stratum
Gender :	F
Age (years) :	64
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Intestinal obstruction (20[redacted]) Dyslipidaemia (20[redacted]- Ongoing) Lacunar infarction (20[redacted]- Ongoing) Rash (20[redacted]) Stomatitis (20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	LACK OF EFFICACY

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	-
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	ONGOING	-	UNIT	TRANSDERMAL	-

Baseline Medications

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

経過：

Day 21（20[redacted] 年 4 月 9 日）、腹壁瘢痕ヘルニア（PT：瘢痕ヘルニア）（軽度）を発現した。右腹部脇腹に突出感を認め、同年* 4 月 17 日、腹部超音波検査により腹壁瘢痕ヘルニアと診断された。同年* 4 月 23 日、外科を受診し、自覚症状がみられず緊急性はないと判断され手術は予定されなかった。

翌年*　3 月 4 日、治験薬の最終投与が行われ、患者は試験を完了した。試験期間中 MTX の投与は治験薬投与開始前の 同年*　3 月 13 日より中止していた。

翌年*　6 月 23 日、腹壁瘢痕ヘルニアの増悪により再度外科を受診した。患者の希望により根治術が予定された。翌年*　7 月 21 日に入院し、本事象は SAE として報告された。翌年*　7 月 22 日、腹壁瘢痕ヘルニア根治術が施行された。翌年*　7 月 27 日、術後合併症なく患者は瘢痕ヘルニアから回復し、同日退院した。治験責任医師により、瘢痕ヘルニア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）：耳帯状疱疹

報告者の用語：ramsay-hunt syndrome

発現日（重篤と判断された日）：27-APR-20[redacted]（Day 295）

重症度：中等度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 58 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：頭位性回転性めまい（Day 3）、胃食道逆流性疾患（Day 120）、鼻咽頭炎（Day 118）、鼻咽頭炎（Day 191）、耳帯状疱疹（Day 280）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week in Monotherapy stratum
Gender :	F
Age (years) :	41
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS I since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Pustular psoriasis (20[redacted]- Ongoing) Ectopic pregnancy (20[redacted]) Ectopic pregnancy (20[redacted]) Ectopic pregnancy (20[redacted]) Caesarean section (20[redacted]) Latent tuberculosis (20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	LACK OF EFFICACY
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	OTHER

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
BETAMETHASONE	20[redacted]	ONGOING	1	TIMES	TOPICAL	-
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	3	mg	ORAL	-
LOXOPROFEN	20[redacted]	ONGOING	60	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
UREA	OTHER	TOPICAL	20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PYRIDOXAL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 280（20[redacted]年 4 月 12 日）、ラムゼーハント症候群（PT：耳帯状疱疹）（中等度）を発現した。患者は左外耳の腫れを自覚していた。本事象発現日の白血球数、ANC は得られなかった。

同年* 4 月 25 日、左側顔面の違和感及び左耳後頭部疼痛を自覚した。神経内科を受診し、MRI 検査は正常であった。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 同年* 4 月 12 日であった。

同年* 4 月 26 日、耳鼻科を受診し、頭部 CT 検査の結果ラムゼーハント症候群と診断された。培養は実施されなかった。感染型は帯状疱疹、感染部位は皮膚と報告された。同日、ATP 製剤 40 mg 及びブドウ糖－電解質液（開始液）200 mL の静脈内投与、ヒアルロン酸ナトリウム 4 回/日点眼投与（同年* 5 月 7 日まで）、ATP 製剤顆粒 3 g、メコバラミン 1.5 mg（同年* 5 月 24 日まで）、カリジノゲナーゼ 150 単位（同年* 5 月 9 日まで）及びバラシクロビル塩酸塩 3 g（同年* 4 月 30 日まで）の経口投与、メコバラミン 0.5 mg（同年* 5 月 7 日まで）及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 300 mg（同年* 4 月 28 日まで）の静脈内投与が行われた。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムは、同年* 4 月 29 日から 同年* 5 月 1 日まで 200 mg、同年* 5 月 2 日から 同年* 5 月 4 日まで 100 mg と漸減された。

同年* 4 月 27 日、入院となり、本事象は SAE として報告された。ATP 製剤 80 mg（同年* 5 月 5 日まで）及びアルプロスタジル 60 µg（同年* 5 月 1 日まで）の静脈内投与が開始された。同年* 4 月 28 日、ANC は 5.35 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L、ベースライン値：5.01 Giga/L）及び白血球数 8.0 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：6.7 Giga/L）であった。

同年* 5 月 2 日、左顔面神経麻痺の改善がみられた。同年* 5 月 7 日、ATP 製剤 40 mg の静脈内投与が行われた。プレドニゾロン 3 mg 経口投与を開始した（継続中）。同年* 5 月 7 日、症状緩和により退院した。退院時の ANC 及び白血球数は得られなかった。患者は耳鼻科の受診を継続した。同年* 5 月 24 日、症状軽快により耳鼻科受診を終了した。

同年* 6 月 9 日、患者は耳帯状疱疹から回復した。治験責任医師により、耳帯状疱疹と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。