### 2.7.4 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| aCL 抗体 | 抗カルジオリピン抗体 |
| ACR | 米国リウマチ学会 |
| ADA | 抗薬物抗体 |
| AIA | アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANA | 抗核抗体 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BILAG | British Isles Lupus Assessment Group Index |
| BLyS | B リンパ球刺激因子 |
| BMI | Body mass index |
| BPR | BENLYSTA Pregnancy Registry |
| C-CASA | コロンビア自殺評価アルゴリズム |
| CCDS | 企業中核データシート |
| CCSI | 企業中核安全性情報 |
| CMQ | Customized MedDRA Query |
| C-SSRS | コロンビア自殺評価スケール |
| DMID | Division of Microbiology and Infectious Diseases |
| 抗 dsDNA 抗体 | 抗 2 本鎖 DNA 抗体 |
| ECL | 免疫学的電気化学発光 |
| ELISA | 酵素免疫測定 |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| GMP | Good Manufacturing Practice |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| γ-GTP | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HLGT | 高位グループ用語 |
| HLT | 高位語 |
| HMG-CoA | ヒドロキシメチルグルタリルーCoA |
| ICH | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IgA | 免疫グロブリン A |
| IgG | 免疫グロブリン G |
| IgM | 免疫グロブリン M |
| INR | 国際標準化比 |
| IV-CRD | 静脈内反復投与対照試験 |
| IV-LTC | 静脈内長期継続投与試験 |
| LLN | 基準値下限 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| MITT | Modified Intention-to-Treat |
| NA | Not applicable |
| NEC | Not Elsewhere Classified |
| NIH | National Institutes of Health |
| NSAID | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| PGA | 医師による全般的評価 |
| PK | 薬物動態 |
| PML | 進行性多巣性白質脳症 |

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| PT | 基本語 |
| QT | QT 間隔 |
| QTc 間隔 | 補正 QT 間隔 |
| SD | 標準偏差 |
| SELENA SLEDAI | Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index |
| SLE | 全身性エリテマトーデス |
| SLICC 障害指数 | Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index |
| 抗 Sm 抗体 | 抗 Smith 抗体 |
| SMQ | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | 器官別大分類 |
| ULN | 基準値上限 |

## 2.7.4. 臨床的安全性

### 2.7.4.1. 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1. ベリムマブ静脈内投与時の安全性を検討した臨床試験

全身性エリテマトーデス（SLE）患者においてSLEの標準治療を併用したときのベリムマブの安全性を検討した試験は以下の通りである。本項ではこれらの試験の結果に基づきベリムマブ静脈内投与時の安全性を評価する。

**静脈内反復投与対照試験（IV-CRD試験）（評価資料）**

- BEL110751試験（旧番号：HGS1006-C1056）及びBEL110752試験（旧番号：HGS1006-C1057）：SLE患者を対象としてベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした第III相試験。BEL110751試験は欧州、北米、ラテンアメリカ、BEL110752試験はアジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧で実施した。
- LBSL02試験：SLE患者を対象としてベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした第II相用量設定試験。LBSL02試験は米国及びカナダで実施した。

これら3試験の試験期間はBEL110751試験が76週間、BEL110752試験が52週間、LBSL02試験が52週間（治療期）及び24週間（継続投与期）であった。本概要では、これら3試験の52週時までの安全性データを併合した結果（IV-CRD試験：52週）を中心に記載する。また、主要な結果については、BEL110751試験の76週時までのデータを含めた結果（IV-CRD試験：76週）についても記載する。

**北東アジアで実施した静脈内投与試験（評価資料）**

- BEL113750試験：日本、韓国及び中国のSLE患者を対象としてベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした第III相試験
- BEL114333試験：BEL113750試験の二重盲検期（52週時まで）で満足な反応が得られた被験者のうち、日本及び韓国の被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第III相長期継続投与試験。中国の被験者はBEL113750試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を継続した。なお、BEL114333試験にはベリムマブ皮下投与のBEL112341試験（旧番号：HGS1006-C1115）を完了した日本の被験者も移行した。

BEL113750試験については、全体集団（北東アジア人）及び日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）の安全性の結果を記載する。また、BEL113750試験の日本人と北東アジア人の結果を比較し、更にIV-CRD試験の結果とも比較する。この比較では、BEL113750試験の解析方法に合わせてIV-CRD試験のデータ（52週時まで）を解析した。

また、BEL113750試験（オープンラベル期）とBEL114333試験は現時点で総括報告書が作成されていない。そのため、2016年3月8日までにこれらの試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例について、安全性データベースのデータ（両試験の併合データ）を元に簡潔に記載する（2.7.4.2.1.6.）。

**静脈内長期継続投与試験（IV-LTC 試験）（参考資料）**

- BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）：LBSL02 試験で満足な反応が得られた被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第 IIb 相長期継続投与試験。
- BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）及び BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）：BEL110751 試験又は BEL110752 試験を満足な結果で完了した被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第 IIIb 相長期継続投与試験。BEL110751 試験又は BEL110752 試験を完了した被験者のうち、米国の被験者は BEL112233 試験に、米国以外の被験者は BEL112234 試験に移行した。また、BEL112234 試験には、ベリムマブ皮下投与の BEL112232 試験（旧番号：HGS1006-C1070）のメキシコの被験者も移行した。

これら 3 試験について [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフし、中間集計を行った。本概要ではこれら 3 試験の安全性データを併合した結果（IV-LTC 試験）を記載する。

これら 8 試験の概略を表 2.7.4.1-1 に、試験デザインを含む試験方法を 2.7.3.1.2 に示す。

**その他の試験**

下記の試験における安全性について、2.7.4.2.1.7.に簡潔に記載する。

- 第 I 相試験における安全性［BEL116119 試験、BEL114243 試験、LBSL01 試験、BEL114448 試験（旧番号：HGS1006-C1105）］
- LBSL02 試験の継続投与期終了後、BEL112626 試験に移行しなかった被験者における安全性
- BEL112233 試験終了時の安全性
- BEL112626 試験終了時の安全性
- ベリムマブが肺炎球菌ワクチンによる免疫応答に及ぼす影響を、SLE 患者を対象として検討した BEL115470 試験（旧番号：HGS1006-C1117）

**表 2.7.4.1-1　ベリムマブの安全性を検討した臨床試験**

| 試験番号<br>実施国<br>評価／参考 | 試験デザイン | 対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間） | 被験者数[1]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| 比較対照試験 | | | | |
| LBSL02<br>米国、カナダ<br><br>評価 | 第 II 相<br>多施設共同<br>プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>並行群間 | 二重盲検期：疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。<br>継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期で効果が認められた用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。 | 二重盲検期<br>1 mg/kg-iv 群<br>114/87/－<br>4 mg/kg-iv 群<br>111/94/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>111/90/－<br>プラセボ iv 群<br>113/93/－<br>継続投与期<br>345/321/－ | 完了 |
| BEL110751<br>（旧番号：HGS1006-C1056）<br>欧州、北米、ラテンアメリカ<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>並行群間 | 自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。 | 52 週時<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/216/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/209/－<br>プラセボ iv 群<br>275/205/－<br>76 週時<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/199/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/191/－<br>プラセボ iv 群<br>275/186/－ | 完了 |
| BEL110752<br>（旧番号：HGS1006-C1057）<br>アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>並行群間 | 自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。 | 1 mg/kg-iv 群<br>288/240/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>290/241/－<br>プラセボ iv 群<br>287/226/－ | 完了 |
| BEL113750<br>（二重盲検期）<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>並行群間 | 自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。 | 10 mg/kg-iv 群<br>470/388/－<br>プラセボ iv 群<br>235/179/－ | 完了 |
| 長期継続投与試験 | | | | |
| BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>継続試験 | BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者、BEL112341 試験を完了した日本人被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。 | 564/－/382 | 実施中<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ |

| 試験番号<br>実施国<br>評価／参考 | 試験デザイン | 対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間） | 被験者数[1]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| BEL112626<br>（旧番号：LBSL99）<br>米国、カナダ<br><br>参考 | 第 IIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>継続試験 | LBSL02 試験を完了した被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時<br>296/－/130<br>完了時<br>296/96/－ | 完了 |
| BEL112233<br>（旧番号：HGS1006-C1066）<br>米国<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>継続試験 | BEL110751 試験を完了した米国の被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時<br>268/－/170<br>完了時<br>268/140/－ | 完了 |
| BEL112234<br>（旧番号：HGS1006-C1074）<br>カナダ、欧州、ロシア、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>継続試験 | BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者、BEL110752 試験を完了した被験者を対象に[2]、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。 | 735/209/173 | 実施中<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ |

1. BEL113750 試験は Safety 集団、その他の試験は MITT 集団
2. 当初は BEL112232 試験の被験者は BEL112234 試験に移行する計画ではなかったが、治験実施計画書を改訂し、メキシコの 1 施設の継続被験者（5 例）のみが BEL112234 試験に移行した。

#### 2.7.4.1.1.2. 安全性の評価方法

##### 2.7.4.1.1.2.1. 安全性の解析対象集団

IV-CRD 試験の安全性の解析は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした［Modified Intention-to-Treat（MITT）集団］。解析は、被験者が実際に受けた治療ではなく、計画された治療に基づいて実施した。

IV-LTC 試験の安全性の解析は、BEL112233、BEL112234、BEL112626 試験のいずれかに組み入れられ、ベリムマブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした（MITT 集団）。また、メキシコの 1 施設で BEL112232 試験の 5 例が BEL112234 試験に移行してベリムマブの投与を受けたため、この 5 例も MITT 集団に含めた。BEL112232 試験は SLE 患者にベリムマブを反復皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 II 相試験であったが、治験実施中に治験薬の製造委託先の製造施設が米国食品医薬品局（FDA）の査察を受け、Good Manufacturing Practice（GMP）の重大な逸脱を指摘され、試験が中止された。その時点で投与中であった BEL112232 試験の被験者が BEL112234 試験に移行してベリムマブの継続投与を受けられるように、BEL112234 試験の治験実施計画書を改訂した。

BEL113750 試験の安全性の解析は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした（Safety 集団）。解析は、被験者が実際に受けた治療ではなく、計画された治療に基づいて実施した。また、実際に受けた治療に基づく As-treated 集団も事前に設定したが、割付けと異なる治療を受けた被験者が少数であったため（5%未満）、As-treated 集団での解析は実施しなかった。なお、BEL113750 試験では、中国の 1 施設で原資料

及び疾患評価に関連する不適切な事例が判明したため、有効性の解析対象集団である MITT 集団から当該施設の被験者を除外したが、安全性の解析対象集団である Safety 集団には含めた（2.5.1.7.）。BEL113750 試験の日本人集団では、Safety 集団と MITT 集団は同一の集団であった。

#### 2.7.4.1.1.2.2. 安全性評価における併合方法

ベリムマブ静脈内投与時の安全性評価における併合方法を表 2.7.4.1-2 及び図 2.7.4.1-1 に示す。

**表 2.7.4.1-2 ベリムマブ静脈内投与時の安全性評価における併合方法**

| 併合名 | 対象試験 | 評価対象期間 |
|---|---|---|
| IV-CRD 試験（52 週） | LBSL02 試験<br>BEL110751 試験<br>BEL110752 試験 | LBSL02 試験：二重盲験期（52 週間）<br>BEL110752 試験：最終データ（52 週間）<br>BEL110751 試験：全被験者の 52 週時までのデータ及び 2009 年 6 月 25 日までに 76 週時までを完了又は中止した被験者の全データ<br>ただし、BEL113750 試験との比較のための解析では、全被験者の 52 週時までのデータとした |
| IV-CRD 試験（76 週） | LBSL02 試験<br>BEL110751 試験<br>BEL110752 試験 | LBSL02 試験：二重盲検期（52 週間）<br>BEL110751 試験：最終データ（76 週間）<br>BEL110752 試験：最終データ（52 週間） |
| IV-LTC 試験 | BEL112626 試験<br>BEL112233 試験<br>BEL112234 試験 | 2014 年 9 月 8 日までのデータ（ベリムマブ投与開始時を起点とした [1]）<br>BEL112626 試験のデータには LBSL02 試験の継続投与期のデータを含む |
| BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合 | BEL113750 試験オープンラベル期<br>BEL114333 試験 | 2016 年 3 月 8 日までのデータ |

1. 先行試験でベリムマブを投与された被験者では、先行試験のデータを含む。

LBSL02 試験はベリムマブ 1、4、10 mg/kg、BEL110751 及び BEL110752 試験ではベリムマブ 1、10 mg/kg について評価した。その他の試験では、ベリムマブ 10 mg/kg について評価した。安全性の評価では、投与群ごとに結果を提示する。

また、BEL113750 試験と IV-CRD 試験の比較では、BEL113750 試験の解析方法に合わせて IV-CRD 試験のデータ（52 週時まで）を解析した。この比較にあたっては、IV-CRD 試験の 3 用量群を併合し、10 mg/kg-iv 群単独よりもサンプルサイズの大きいベリムマブ iv 併合群とした。IV-CRD 試験では 10 倍の用量幅で安全性を検討したが、用量依存性は認められなかったため、ベリムマブ iv 併合群の結果と比較することは適切と考える。IV-CRD 試験のベリムマブ iv 併合群には、1458 例の被験者（1 mg/kg-iv 群 673 例、4 mg/kg-iv 群 111 例、10 mg/kg-iv 群 674 例）が含まれている。

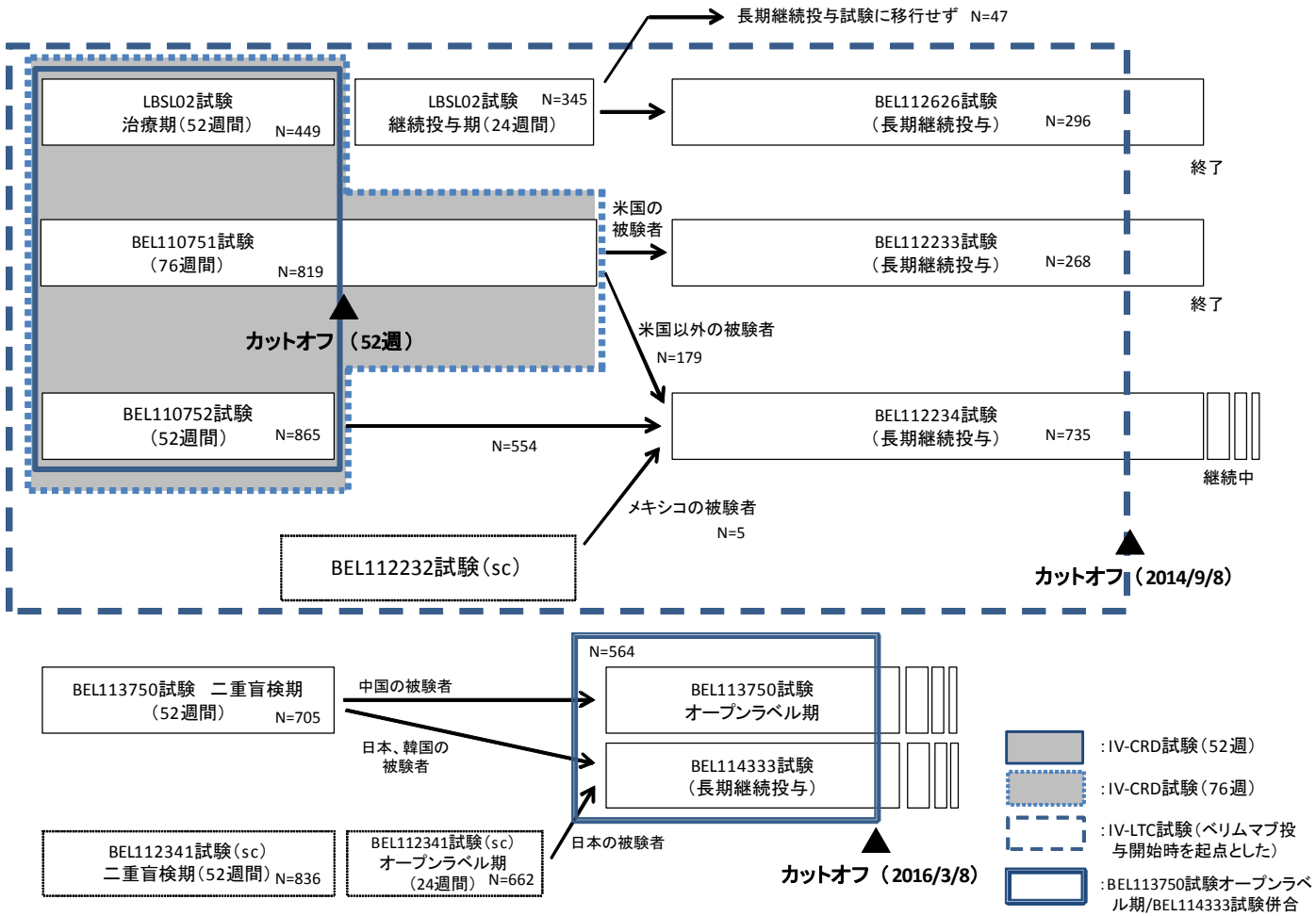



**図 2.7.4.1-1　　ベリムマブ静脈内投与時の安全性評価における併合方法**

#### 2.7.4.1.1.2.3. ベースラインの定義

IV-CRD 試験及び BEL113750 試験では、治験薬の初回投与前直近の利用可能な値をベースライン値とした。

IV-LTC 試験では、ベリムマブ初回投与前直近の利用可能な値をベースライン値とした。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では先行試験のデータを用いた。ベースライン値はほとんどの評価項目では先行試験のベースライン時のデータとなるが、ベースライン時のデータがない場合、又はスクリーニング時のみに評価する項目ではスクリーニング時のデータとした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では、先行試験又は長期継続投与試験におけるベリムマブ初回投与前直近の値をベースライン値とした。

#### 2.7.4.1.1.2.4. 安全性の評価方法

##### 2.7.4.1.1.2.4.1. 有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治療開始前には認められなかった、又は治療前の状態よりも悪化した事象と定義した。

有害事象の重症度は Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき、治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。BEL113750 試験では、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。各試験又は併合解析で用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-3 に示す。また、治験薬との因果関係別、重症度及び重篤性別でも要約した。治験薬との因果関係別の要約では、因果関係を 5 段階で判定した試験では、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。重症度別の要約では、Grade 3 及び 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

更に、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象についても要約した。

有害事象の発現例数及び割合を集計した。また、一部の集計では、曝露量で補正した有害事象の発現率についても算出した。IV-CRD 試験では 100 人年当たりの発現例数を 6 ヵ月ごと、IV-LTC 試験では 100 人年当たりの発現件数を 1 年ごとに要約した。

被験者が同じ有害事象を複数回発現した場合、因果関係、重症度、重篤性については最悪のカテゴリーで 1 回のみカウントした。

---

[1] 米国 National Institutes of Health（NIH）の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）が作成した Adult Toxicity Tables（2001 年版）を改変。

注目すべき有害事象（悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡）を事前に規定した。これらの注目すべき有害事象の定義については 2.7.4.7.1 に記載した。

**表 2.7.4.1-3　各試験又は併合解析で用いた MedDRA のバージョン**

| | 試験ごとの解析 | 併合解析 |
|---|---|---|
| LBSL02 | Ver.7.1（日本語表記は Ver.12.0） | （IV-CRD 試験）<br>Ver.12.0<br>Ver.17.1[1] |
| BEL110751 | Ver.12.0 | |
| BEL110752 | Ver.12.0 | |
| BEL113750（二重盲検期） | Ver.18.1 | － |
| BEL113750（オープンラベル期） | － | （BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合）<br>Ver.18.1 |
| BEL114333 | － | |
| BEL112626（中間解析） | Ver.17.1 | （IV-LTC 試験）<br>Ver.17.1 |
| BEL112234 | Ver.17.0 | |
| BEL112233（中間解析） | Ver.17.0 | |
| BEL112233（最終解析） | Ver.17.1 | － |
| BEL112626（最終解析） | Ver.18.1 | － |

1. BEL113750 試験との比較ではこのバージョンを使用した。

#### 2.7.4.1.1.2.4.2.　コロンビア自殺評価スケール

BEL113750 試験ではコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）により自殺の評価を行った。

#### 2.7.4.1.1.2.4.3.　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び免疫グロブリンのデータを投与群ごとに要約した。

Adverse Event Severity Grading Table に基づき臨床検査値のグレードを判定し、集計した。グレードの定義がない臨床検査項目では、基準値超及び基準値未満への変化を集計した。

#### 2.7.4.1.1.2.4.4.　バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧について評価した。LBSL02 試験では、心拍数、呼吸数及び体温についても評価した。BEL113750 試験では体重について評価した。

#### 2.7.4.1.1.2.4.5.　12 誘導心電図

BEL113750 試験のみ、12 誘導心電図の評価を行った。

#### 2.7.4.1.1.2.4.6.　免疫原性

免疫原性の結果を「陰性」、「持続性の陽性」、「一過性の陽性」に分類し、要約した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性が得られた場合と定義した。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合と定義した。

#### 2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

##### 2.7.4.1.2.1. 被験者の内訳

###### 2.7.4.1.2.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験の被験者の内訳（52 週）を表 2.7.4.1-4 に示す。合計 1458 例（1 mg/kg-iv 群 673 例、4 mg/kg-iv 群 111 例、10 mg/kg-iv 群 674 例）にベリムマブが、675 例にプラセボが投与され、これらの被験者を MITT 集団とした。

BEL110751 試験のデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で被験者の 79.7%が 52 週間のプラセボ対照期間を完了していた。また、62.8%が 52 又は 76 週間のプラセボ対照期間を完了し、14.9%（318 例）が BEL110751 試験の 76 週間のプラセボ対照期間を継続中であった。全体の 22.3%が早期に試験を中止した。最も多い中止理由は有害事象であり、その割合はプラセボ、1 又は 10 mg/kg-iv 群で同様であった（6.1～6.7%）。中止理由「その他」のうち 20 例は妊娠による中止であり、その内訳はプラセボ iv 群 4 例、1 mg/kg-iv 群 7 例、10 mg/kg-iv 群 9 例であった。

**表 2.7.4.1-4 被験者の内訳：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | 合計<br>N=2133<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 週間のプラセボ対照期間を完了及び／又は継続中 [1] | 524 (77.6) | 543 (80.7) | 94 (84.7) | 540 (80.1) | 1701 (79.7) |
| 52/76 週間のプラセボ対照期間を完了 [2] | 402 (59.6) | 429 (63.7) | 94 (84.7) | 415 (61.6) | 1340 (62.8) |
| 試験継続中 [3] | 105 (15.6) | 102 (15.2) | 0 | 111 (16.5) | 318 (14.9) |
| プラセボ対照期間中の中止 | 168 (24.9) | 142 (21.1) | 17 (15.3) | 148 (22.0) | 475 (22.3) |
| 被験者の希望 | 41 (6.1) | 34 (5.1) | 7 (6.3) | 29 (4.3) | 111 (5.2) |
| 有害事象 | 45 (6.7) | 41 (6.1) | 4 (3.6) | 45 (6.7) | 135 (6.3) |
| 病勢進行／有効性欠如 | 37 (5.5) | 26 (3.9) | 0 | 30 (4.5) | 93 (4.4) |
| 服薬不遵守 | 9 (1.3) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 6 (0.9) | 23 (1.1) |
| 追跡不能 | 8 (1.2) | 12 (1.8) | 0 | 9 (1.3) | 29 (1.4) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 13 (1.9) | 6 (0.9) | 0 | 8 (1.2) | 27 (1.3) |
| 治験責任医師による判断 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 0 | 6 (0.9) | 17 (0.8) |
| その他 | 9 (1.3) | 13 (1.9) | 3 (2.7) | 15 (2.2) | 40 (1.9) |
| 妊娠 [4] | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 0 | 9 (1.3) | 20 (0.9) |

Data Source: IV-ISS T2, TA139, LBSL02 CSR L4, BEL110751 CSR L1-5_w76, BEL110752 CSR L1-5

1. LBSL02 試験の治療期又は BEL110752 試験を完了した被験者、BEL110751 試験の 52 週時までに中止しなかった被験者を含む。
2. プラセボ対照期間は LBSL02 試験及び BEL110752 試験では 52 週間、BEL110751 試験では 76 週間であった。
3. BEL110751 試験の被験者のうち、52 週解析時点で中止しておらず、52～76 週時を実施中の被験者。
4. 中止理由が「その他」の被験者には妊娠した被験者が含まれる。加えて LBSL02 試験ではプラセボ iv 群の 1 例、1 mg/kg-iv 群の 2 例、10 mg/kg-iv 群の 1 例が有害事象「妊娠」のために中止した。BEL110751 試験では 10 mg/kg-iv 群の 1 例が妊娠し、その後追跡不能となった。BEL110752 試験ではプラセボ iv 群の 1 例が自然流産のために治験薬の投与を中止し、10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験責任医師の判断（妊娠）により治験薬の投与を中止した。

IV-CRD 試験の被験者の内訳（76 週）を表 2.7.4.1-5 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合、52 週のデータカットオフ時点で試験継続中であった 318 例のうち 307 例が 76 週間の投与を完了し、11 例が中止した。試験を中止した被験者の割合は 52 週のデータカットオフ時と同様であり、中止理由にも注目すべき違いはなかった。

**表 2.7.4.1-5　被験者の内訳：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | 合計<br>N=2133<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ対照期間を完了 [1] | 505 (74.8) | 526 (78.2) | 94 (84.7) | 522 (77.4) | 1647 (77.2) |
| プラセボ対照期間中の中止 | 170 (25.2) | 147 (21.8) | 17 (15.3) | 152 (22.6) | 486 (22.8) |
| 被験者の希望 | 41 (6.1) | 34 (5.1) | 7 (6.3) | 30 (4.5) | 112 (5.3) |
| 有害事象 | 47 (7.0) | 42 (6.2) | 4 (3.6) | 46 (6.8) | 139 (6.5) |
| 病勢進行／有効性欠如 | 37 (5.5) | 26 (3.9) | 0 | 30 (4.5) | 93 (4.4) |
| 服薬不遵守 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 6 (0.9) | 24 (1.1) |
| 追跡不能 | 8 (1.2) | 12 (1.8) | 0 | 9 (1.3) | 29 (1.4) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 13 (1.9) | 8 (1.2) | 0 | 9 (1.3) | 30 (1.4) |
| 治験責任医師による判断 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 0 | 7 (1.0) | 18 (0.8) |
| その他 | 9 (1.3) | 14 (2.1) | 3 (2.7) | 15 (2.2) | 41 (1.9) |
| 妊娠 [2] | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 0 | 9 (1.3) | 20 (0.9) |

Data Source: IV-ISS T2_w76, LBSL02 CSR L4, BEL110751 CSR L1-5_w76, BEL110752 CSR L1-5

1. プラセボ対照期間は LBSL02 試験及び BEL110752 試験では 52 週間、BEL110751 試験では 76 週間であった。
2. 中止理由が「その他」の被験者には妊娠した被験者が含まれる。加えて LBSL02 試験ではプラセボ iv 群の 1 例、1 mg/kg-iv 群の 2 例、10 mg/kg-iv 群の 1 例が有害事象「妊娠」のために中止した。BEL110751 試験では 10 mg/kg-iv 群の 1 例が妊娠し、その後追跡不能となった。BEL110752 試験ではプラセボ iv 群の 1 例が自然流産のために治験薬の投与を中止し、10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験責任医師の判断（妊娠）により治験薬の投与を中止した。

### 2.7.4.1.2.1.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験は北東アジアの 3 ヵ国（日本、中国、韓国）で実施した。国ごとの組入れ被験者数を表 2.7.4.1-6 に示す。

**表 2.7.4.1-6　国ごとの組入れ被験者数（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | 合計<br>N=705<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 中国 | 180 (76.6) | 365 (77.7) | 545 (77.3) |
| 日本 | 21 (8.9) | 39 (8.3) | 60 (8.5) |
| 韓国 | 34 (14.5) | 66 (14.0) | 100 (14.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.44

BEL113750 試験では合計 707 例がプラセボ iv 群又はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群に 1:2 の比で無作為化され、そのうち 705 例が治験薬の投与を受けた（Safety 集団）。

BEL113750 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。全体の多くの被験者（80.4%）が 52 週間の治験薬投与を完了した。試験を中止した被験者の割合はプラセボ iv 群（23.8%）が 10 mg/kg-iv 群（17.4%）よりも高かった。最も多い中止理由は両群ともに有害事象であった。

**表 2.7.4.1-7　被験者の内訳（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | 合計<br>N=705<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 52 週間の二重盲検期を完了 | 179 (76.2) | 388 (82.6) | 567 (80.4) |
| 52 週時までに中止 | 56 (23.8) | 82 (17.4) | 138 (19.6) |
| 有害事象 | 22 (9.4) | 27 (5.7) | 49 (7.0) |
| 有効性欠如 | 11 (4.7) | 7 (1.5) | 18 (2.6) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.4) | 5 (1.1) | 6 (0.9) |
| 治験実施計画書の中止基準に該当 | 6 (2.6) | 1 (0.2) | 7 (1.0) |
| 追跡不能 | 3 (1.3) | 9 (1.9) | 12 (1.7) |
| 治験責任医師による判断 | 4 (1.7) | 12 (2.6) | 16 (2.3) |
| 被験者の希望 | 9 (3.8) | 21 (4.5) | 30 (4.3) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.40

### 日本人集団

BEL113750 試験の日本人集団における被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。全体集団と同様に、日本人の多くの被験者（80.0%）が 52 週間の治験薬投与を完了した。試験を中止した被験者の割合はプラセボ iv 群（33.3%）が 10 mg/kg-iv 群（12.8%）よりも高かった。

**表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | 合計<br>N=60<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 52 週間の二重盲検期を完了 | 14 (66.7) | 34 (87.2) | 48 (80.0) |
| 52 週時までに中止 | 7 (33.3) | 5 (12.8) | 12 (20.0) |
| 有害事象 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 4 (6.7) |
| 有効性欠如 | 2 (9.5) | 1 (2.6) | 3 (5.0) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書の中止基準に該当 | 0 | 0 | 0 |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 0 |
| 治験責任医師による判断 | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) |
| 被験者の希望 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 4 (6.7) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 7.04

### IV-CRD 試験との比較

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）の被験者の内訳を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.1-9 に示す。日本人、北東アジア人ともに、52 週間の二重盲検期を完了した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった。一方、IV-CRD 試験では、完了した被験者の割合はベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群で同程度であった。いずれの集団でも、最も多い中止理由（上位 3 つ）は有害事象、有効性欠如、同意の撤回であった。

**表 2.7.4.1-9　被験者の内訳（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [2]<br>N=1458<br>n (%) |
| 52 週間のプラセボ対照期間を完了及び／又は継続中 [1] | 14 (66.7) | 34 (87.2) | 179 (76.2) | 388 (82.6) | 524 (77.6) | 1177 (80.7) |
| 52 週時までに中止 | 7 (33.3) | 5 (12.8) | 56 (23.8) | 82 (17.4) | 151 (22.4) | 281 (19.3) |
| 有害事象 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 22 (9.4) | 27 (5.7) | 40 (5.9) | 83 (5.7) |
| 有効性欠如 | 2 (9.5) | 1 (2.6) | 11 (4.7) | 7 (1.5) | 32 (4.7) | 53 (3.6) |
| 服薬不遵守 | — | — | — | — | 9 (1.3) | 14 (1.0) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 5 (1.1) | 12 (1.8) | 12 (0.8) |
| その他 | — | — | — | — | 9 (1.3) | 28 (1.9) |
| 治験実施計画書の中止基準に該当 | 0 | 0 | 6 (2.6) | 1 (0.2) | — | — |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 9 (1.9) | 7 (1.0) | 19 (1.3) |
| 治験責任医師による判断 | 1 (4.8) | 0 | 4 (1.7) | 12 (2.6) | 5 (0.7) | 11 (0.8) |
| 同意の撤回／被験者の希望 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 9 (3.8) | 21 (4.5) | 37 (5.5) | 61 (4.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.40, Table 7.04, SC-ISS (CRD) Table 1.2
1. LBSL02 試験の治療期又は BEL110752 試験を完了した被験者、BEL110751 試験の 52 週時までに中止しなかった被験者を含む。
2. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

### 2.7.4.1.2.1.3.　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験の先行試験からの組入れ状況を表 2.7.4.1-10 に示す。先行試験［BEL110751、BEL110752、BEL112232（メキシコの 1 施設）又は LBSL02］のいずれかを完了した SLE の被験者 1697 例のうち、1304 例が 3 つの非対照の長期継続投与試験（BEL112233、BEL112234 又は BEL112626）のうち 1 試験に組み入れられた。これら 1304 例は、先行試験でベリムマブを投与された後に長期継続投与試験で引き続きベリムマブを投与された 905 例と、先行試験でプラセボを投与された後に長期継続投与試験でベリムマブ投与に切り替えた 399 例で構成された。したがって、先行試験でベリムマブ iv 群に無作為化された 905 例では、IV-LTC 試験の集計に先行試験のデータも含まれている。

**表 2.7.4.1-10　先行試験からの組入れ状況（IV-LTC 試験、全被験者集団）**

| | 先行試験における治療 | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ<br>n (%) | ベリムマブ<br>n (%) | 合計<br>n (%) |
| BEL110751 試験 | | | |
| 無作為化された被験者 | 277 (100) | 549 (100) | 826 (100) |
| 完了した被験者 | 186 (67.1) | 390 (71.0) | 576 (69.7) |
| BEL112233 試験に移行した被験者 | 91 (32.9) | 177 (32.2) | 268 (32.4) |
| BEL112234 試験に移行した被験者 | 54 (19.5) | 125 (22.8) | 179 (21.7) |
| BEL112233 試験の MITT 集団 | 91 (32.9) | 177 (32.2) | 268 (32.4) |
| BEL112234 試験の MITT 集団 | 53 (19.1) | 125 (22.8) | 178 (21.5) |
| BEL110752 試験 | | | |
| 無作為化された被験者 | 288 (100) | 579 (100) | 867 (100) |
| 完了した被験者 | 226 (78.5) | 481 (83.1) | 707 (81.5) |
| BEL112234 試験に移行した被験者 | 180 (62.5) | 374 (64.6) | 554 (63.9) |
| BEL112234 試験の MITT 集団 | 179 (62.2) | 373 (64.4) | 552 (63.7) |
| BEL112232 試験 [1] | | | |
| 無作為化された被験者 | — | 56 (100) | 56 (100) |
| 完了した被験者 | — | 50 (89.3) | 50 (89.3) |
| BEL112234 試験に移行した被験者 | — | 5 (8.9) | 5 (8.9) |
| BEL112234 試験の MITT 集団 | — | 5 (8.9) | 5 (8.9) |
| LBSL02 試験 | | | |
| 無作為化された被験者 | 119 (100) | 357 (100) | 476 (100) |
| 完了した被験者 | 93 (78.2) | 271 (75.9) | 364 (76.5) |
| BEL112626 試験に移行した被験者 | 74 (62.2) | 224 (62.7) | 298 (62.6) |
| BEL112626 試験の MITT 集団 | 72 (60.5) | 224 (62.7) | 296 (62.2) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.1

注：BEL112233 及び BEL112234 試験では、スクリーニング時に中止した被験者のデータは収集しなかった。

1. 当初は BEL112232 試験の被験者は BEL112234 試験に移行する計画ではなかったが、治験実施計画書を改訂し、メキシコの 1 施設の継続被験者のみが BEL112234 試験に移行した。BEL112232 試験はベリムマブ皮下投与の試験であり、被験者をベリムマブの隔週投与群又は週 3 回投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

IV-LTC 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-11 に示す。BEL112626、BEL112233 又は BEL112234 試験に組み入れられた 1304 例のうち、ベリムマブの静脈内投与を 1 回以上受けた 1299 例（99.6%）を MITT 集団とした。

データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 209 例（16.1%）が長期継続投与試験を完了し、622 例（47.9%）が中止し、473 例（36.4%）が継続中であった。最も多い中止理由（2 つ）は被験者の希望と有害事象であった。

**表 2.7.4.1-11　被験者の内訳（IV-LTC 試験、全組入れ集団）**
**[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| | 先行試験における治療 | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ N=399 n (%) | ベリムマブ N=905 n (%) | 合計 N=1304 n (%) |
| 組み入れられた被験者 | 399 (100) | 905 (100) | 1304 (100) |
| ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者 [1] | 395 (99.0) | 904 (99.9) | 1299 (99.6) |
| MITT 集団 [1] | 395 (99.0) | 904 (99.9) | 1299 (99.6) |
| 試験完了 [2] | 67 (17.0) | 142 (15.7) | 209 (16.1) |
| 試験継続中 [2] | 144 (36.5) | 329 (36.4) | 473 (36.4) |
| 試験中止 [2] | 188 (47.6) | 434 (48.0) | 622 (47.9)[4] |
| 中止理由 [3] | | | |
| 有害事象 | 45 (23.9) | 87 (20.0) | 132 (21.2) |
| 有効性欠如 | 9 (4.8) | 29 (6.7) | 38 (6.1) |
| 追跡不能 | 6 (3.2) | 25 (5.8) | 31 (5.0) |
| 服薬不遵守 | 12 (6.4) | 20 (4.6) | 32 (5.1) |
| その他 | 26 (13.8) | 67 (15.4) | 93 (15.0) |
| 治験責任医師による判断 | 22 (11.7) | 46 (10.6) | 68 (10.9) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.1) | 2 (0.5) | 4 (0.6) |
| 被験者の希望 | 66 (35.1) | 158 (36.4) | 224 (36.0) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.4
1. 組み入れられた被験者に対する割合
2. ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者に対する割合
3. 試験を中止した被験者に対する割合
4. 先行試験でプラセボ iv 群に無作為化され、長期継続試験でベリムマブの投与を受ける前に中止した 2 例の被験者を含む。

### 2.7.4.1.2.2.　治験薬の曝露

#### 2.7.4.1.2.2.1.　IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における治験薬の曝露状況（52 週）を表 2.7.4.1-12 に示す。曝露期間の平均値は各群で同様であり、プラセボ iv 群で 353 日、1 mg/kg-iv 群で 361 日、4 mg/kg-iv 群で 362 日、10 mg/kg-iv 群で 358 日であった。被験者の多く（68.0～83.8%）が 12 ヵ月以上にわたり治験薬の投与を受けた。52 週のデータカットオフ時点で、BEL110751 試験の被験者 3 例（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 2 例）のみが 18 ヵ月以上にわたり治験薬の投与を受けていた。

**表 2.7.4.1-12　治験薬の曝露状況：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露期間 [2]，日 | | | | | |
| n | 675 | 673 | 111 | 674 | 1458 |
| 平均値（SD） | 352.67 (116.73) | 361.05 (118.02) | 362.27 (92.44) | 358.08 (113.26) | 359.77 (114.00) |
| 中央値（範囲） | 369.0 (28.0, 553.0) | 370.0 (28.0, 555.0) | 392.0 (28.0, 450.0) | 370.0 (28.0, 541.0) | 371.0 (28.0, 555.0) |
| 曝露期間, n (%) | | | | | |
| 3 ヵ月以上 | 636 (94.2) | 637 (94.7) | 106 (95.5) | 637 (94.5) | 1380 (94.7) |
| 6 ヵ月以上 | 598 (88.6) | 604 (89.7) | 102 (91.9) | 608 (90.2) | 1314 (90.1) |
| 9 ヵ月以上 | 544 (80.6) | 566 (84.1) | 99 (89.2) | 566 (84.0) | 1231 (84.4) |
| 12 ヵ月以上 | 458 (67.9) | 473 (70.3) | 93 (83.8) | 472 (70.0) | 1038 (71.2) |
| 18 ヵ月以上 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T6
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合
2. 最終投与日－初回投与日＋28 日とした。また、3 ヵ月＝13 週間と定義した。

IV-CRD 試験における治験薬の曝露状況（76 週）を表 2.7.4.1-13 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、曝露期間の平均値は各群で同様のままであり、プラセボ iv 群で 374 日、1 mg/kg-iv 群で 382 日、4 mg/kg-iv 群で 362 日、10 mg/kg-iv 群で 381 日であった。プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群の被験者の約 60%が 52 週間超の治験薬投与を受けた。

**表 2.7.4.1-13　治験薬の曝露状況：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露期間 [1]，日 | | | | | |
| n | 675 | 673 | 111 | 674 | 2133 |
| 平均値（SD） | 374.30 (134.08) | 381.84 (133.04) | 362.27 (92.44) | 380.75 (130.61) | 378.09 (130.81) |
| 中央値（範囲） | 369.0 (28.0, 564.0) | 370.0 (28.0, 555.0) | 392.0 (28.0, 450.0) | 370.0 (28.0, 568.0) | 371.0 (28.0, 568.0) |
| 曝露期間 [1], n (%) | | | | | |
| 3 ヵ月以上 | 636 (94.2) | 637 (94.7) | 106 (95.5) | 637 (94.5) | 2016 (94.5) |
| 6 ヵ月以上 | 598 (88.6) | 604 (89.7) | 102 (91.9) | 608 (90.2) | 1912 (89.6) |
| 9 ヵ月以上 | 544 (80.6) | 566 (84.1) | 99 (89.2) | 566 (84.0) | 1775 (83.2) |
| 12 ヵ月以上 | 458 (67.9) | 473 (70.3) | 93 (83.8) | 472 (70.0) | 1496 (70.1) |
| 18 ヵ月以上 | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.6) | 14 (0.7) |
| 曝露期間 [2], n (%) | | | | | |
| n | 675 | 673 | 111 | 674 | 2133 |
| 52 週間以下 | 275 (40.7) | 264 (39.2) | 18 (16.2) | 273 (40.5) | 830 (38.9) |
| 52 週間超 | 400 (59.3) | 409 (60.8) | 93 (83.8) | 401 (59.5) | 1303 (61.1) |

Data Source: IV-ISS T6_w76, T6.1_w76
1. 曝露期間（日）は最終投与日－初回投与日＋28 日とした。また、3 ヵ月＝13 週間と定義した。
2. 曝露期間（週）は（最終投与日－初回投与日＋28 日）／7 とした。

#### 2.7.4.1.2.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示す。治験薬の曝露期間は両群で同様であり、中央値（範囲）はプラセボ iv 群で 364 日（28～371）、10 mg/kg-iv 群で 364 日（28～372）であった。被験者のほとんど（82.8%）は 52 週間の試験期間中に 11～14 回の治験薬投与を受けた。

**表 2.7.4.1-14 治験薬の曝露状況（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | 合計<br>N=705 |
|---|---|---|---|
| 曝露期間 [1], 日 | | | |
| n | 235 | 470 | 705 |
| 平均値（SD） | 318.1 (93.19) | 329.9 (85.81) | 326.0 (88.45) |
| 中央値（範囲） | 364.0 (28, 371) | 364.0 (28, 372) | 364.0 (28, 372) |
| 投与回数, 回 | | | |
| n | 235 | 470 | 705 |
| 平均値（SD） | 12.1 (3.38) | 12.5 (3.15) | 12.4 (3.23) |
| 中央値（範囲） | 14.0 (1, 14) | 14.0 (1, 14) | 14.0 (1, 14) |
| 投与回数, n (%) | | | |
| 1～5 回 | 22 (9.4) | 34 (7.2) | 56 (7.9) |
| 6～10 回 | 29 (12.3) | 36 (7.7) | 65 (9.2) |
| 11～14 回 | 184 (78.3) | 400 (85.1) | 584 (82.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.53
1. 最終投与日－初回投与日＋28 日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

#### 日本人集団

BEL113750 試験の日本人集団における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-15 に示す。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）はプラセボ iv 群で 364 日（90～371）、10 mg/kg-iv 群で 364 日（112～371）であった。また、平均値（SD）はプラセボ iv 群で 297.0 日（105.47）、10 mg/kg-iv 群で 338.1 日（72.01）とプラセボ iv 群が 10 mg/kg-iv 群に比べてわずかに短く、プラセボ iv 群で中止した被験者の割合が高かったこと（表 2.7.4.1-8）を反映していた。52 週間の試験期間中に 11～14 回の治験薬投与を受けたのはプラセボ iv 群で 66.7%、10 mg/kg-iv 群で 84.6%であった。

**表 2.7.4.1-15　治験薬の曝露状況（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 |
|---|---|---|---|
| 曝露期間 [1]，日 | | | |
| n | 21 | 39 | 60 |
| 平均値（SD） | 297.0 (105.47) | 338.1 (72.01) | 323.7 (86.62) |
| 中央値（範囲） | 364.0 (90, 371) | 364.0 (112, 371) | 364.0 (90, 371) |
| 投与回数，回 | | | |
| n | 21 | 39 | 60 |
| 平均値（SD） | 11.5 (3.75) | 12.7 (2.73) | 12.3 (3.15) |
| 中央値（範囲） | 14.0 (4, 14) | 14.0 (5, 14) | 14.0 (4, 14) |
| 投与回数, n (%) | | | |
| 1～5 回 | 3 (14.3) | 2 (5.1) | 5 (8.3) |
| 6～10 回 | 4 (19.0) | 4 (10.3) | 8 (13.3) |
| 11～14 回 | 14 (66.7) | 33 (84.6) | 47 (78.3) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 7.28

1. 最終投与日－初回投与日＋28 日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

## IV-CRD 試験との比較

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）の治験薬の曝露状況を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.1-16 に示す。治験薬の曝露期間の中央値は BEL113750 試験の日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験で同様であった（364～371 日）。しかし、日本人のプラセボ iv 群における曝露期間の平均値は 10 mg/kg-iv 群に比べてわずかに短く、プラセボ iv 群で中止率が高かったことを反映していた。同様の傾向が北東アジア人でも認められた。IV-CRD 試験では、曝露期間の平均値はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群で同程度であった。

**表 2.7.4.1-16　治験薬の曝露状況（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br><br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br><br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [3]<br>N=1458 |
| 曝露期間 [1, 2]，日 | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1458 |
| 平均値（SD） | 297.0 (105.47) | 338.1 (72.01) | 318.1 (93.19) | 329.9 (85.81) | 335.2 (97.13) | 341.6 (94.51) |
| 中央値（範囲） | 364.0 (90, 371) | 364.0 (112, 371) | 364.0 (28, 371) | 364.0 (28, 372) | 369.0 (28, 437) | 371.0 (28, 450) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.53, Table 7.28, SC-ISS (CRD) Table 1.17

1. BEL113750 試験では最終投与日－初回投与日＋28 日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。
2. IV-CRD 試験では最終投与日－初回投与日＋28 日とした。
3. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

#### 2.7.4.1.2.2.3. IV-LTC 試験

先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、ベリムマブの曝露期間に先行試験での曝露期間が含まれていることに注意が必要である。

IV-LTC 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-17 に示す。データカットオフ時点でのベリムマブの曝露期間の中央値（範囲）は 1980 日（28～3970）、投与回数の中央値（範囲）は 68 回（1～143）であった。被験者の 92.1%が 20 回以上のベリムマブ投与を受け、投与回数が 80～89 回の被験者は 14.6%、90 回以上の被験者は 18.6%であった。

**表 2.7.4.1-17　治験薬の曝露状況（IV-LTC 試験、MITT 集団）**
**[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| | 合計<br>N=1299 |
|---|---|
| 曝露期間 [1], 日 | |
| n | 1299 |
| 平均値（SD） | 1893.6 (953.28) |
| 中央値（範囲） | 1980.0 (28, 3970) |
| 投与回数, 回 | |
| n | 1299 |
| 平均値（SD） | 65.6 (33.47) |
| 中央値（範囲） | 68.0 (1, 143) |
| 投与回数, n (%) | |
| 0～9 回 | 38 (2.9) |
| 10～19 回 | 65 (5.0) |
| 20～29 回 | 132 (10.2) |
| 30～39 回 | 108 (8.3) |
| 40～49 回 | 85 (6.5) |
| 50～59 回 | 104 (8.0) |
| 60～69 回 | 139 (10.7) |
| 70～79 回 | 196 (15.1) |
| 80～89 回 | 190 (14.6) |
| 90 回以上 | 242 (18.6) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.1
1. （最終投与日＋28 日とデータカットオフ日＋1 日のうち早い方の日）－初回投与日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

#### 2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1. 人口統計学的特性

##### 2.7.4.1.3.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-18 に示す。被験者の人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた。予想通り、被験者の大部分が女性（94.0%）であった。年齢の平均値（SD）は 38.7 歳（11.59）であり、65 歳以上の被験者は約 2%であった。身長及び体重の平均値は投与群間で同程度であった。しかし、4 mg/kg-iv 群の体重及び Body mass index（BMI）はやや高く、この値は主に米国で実施された LBSL02 試験（4 mg/kg-iv 群が設けられた唯一の試験）の他の群と一致していた。注目すべき点として、すべての群で BMI の平均値は過体重（すなわち、BMI=25～29.9）に該当した。

被験者は 31 ヵ国で無作為化され、治験薬の投与を受けた。各地域［米国／カナダ、米州（米国／カナダを除く）、アジア、西欧／オーストラリア／イスラエル及び東欧］内で、投与群間（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）のバランスはとれていた。

被験者は主に白人（52.2%）であり、残りはアラスカ先住民又はアメリカインディアン（18.4%）、アジア人（17.2%）、黒人－アフリカ系アメリカ人（12.0%）、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系並びに Mixed race（1.1%）であった。被験者の約 3 分の 1（31.7%）はヒスパニック／ラテン民族であった。

**表 2.7.4.1-18 人口統計学的特性及びベースラインの特性（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別, n (%) | | | | | |
| 女性 | 624 (92.4) | 631 (93.8) | 105 (94.6) | 644 (95.5) | 2004 (94.0) |
| 年齢, 歳 | | | | | |
| 平均値（SD） | 38.75 (11.89) | 38.20 (11.48) | 42.58 (10.67) | 38.53 (11.42) | 38.70 (11.59) |
| 範囲 | (18.0, 73.0) | (18.0, 75.0) | (20.0, 72.0) | (18.0, 71.0) | (18.0, 75.0) |
| 年齢, n (%) | | | | | |
| 65 歳未満 | 659 (97.6) | 662 (98.4) | 109 (98.2) | 668 (99.1) | 2098 (98.4) |
| 65 歳以上 | 16 (2.4) | 11 (1.6) | 2 (1.8) | 6 (0.9) | 35 (1.6) |
| 65 歳以上 75 歳未満 | 16 (2.4) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 6 (0.9) | 33 (1.5) |
| 75 歳以上 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 身長, cm | | | | | |
| n | 675 | 672 | 111 | 673 | 2131 |
| 平均値（SD） | 162.41 (8.16) | 161.91 (8.61) | 163.80 (8.10) | 162.23 (7.72) | 162.27 (8.17) |
| 範囲 | (138.7, 193.0) | (99.9, 191.8) | (142.2, 195.6) | (135.0, 195.6) | (99.9, 195.6) |
| 体重, kg | | | | | |
| 平均値（SD） | 69.49 (18.21) | 69.25 (19.16) | 79.13 (19.75) | 69.26 (19.64) | 69.84 (19.16) |
| 範囲 | (34.7, 169.5) | (35.8, 157.3) | (44.6, 133.6) | (36.0, 165.4) | (34.7, 169.5) |
| BMI, kg/m² | | | | | |
| n | 675 | 672 | 111 | 673 | 2131 |
| 平均値（SD） | 26.26 (6.20) | 26.39 (7.29) | 29.56 (7.53) | 26.17 (6.54) | 26.44 (6.77) |
| 範囲 | (14.3, 55.2) | (15.6,102.9) | (17.2, 53.9) | (15.1, 56.2) | (14.3, 102.9) |

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| 地域, n (%) | | | | | |
| 米国／カナダ | 258 (38.2) | 269 (40.0) | 111 (100) | 247 (36.6) | 885 (41.5) |
| 西欧[1]／オーストラリア／イスラエル | 70 (10.4) | 68 (10.1) | 0 | 79 (11.7) | 217 (10.2) |
| 東欧[2] | 69 (10.2) | 61 (9.1) | 0 | 61 (9.1) | 191 (9.0) |
| 米州（米国／カナダを除く）[3] | 175 (25.9) | 169 (25.1) | 0 | 172 (25.5) | 516 (24.2) |
| アジア[4] | 103 (15.3) | 106 (15.8) | 0 | 115 (17.1) | 324 (15.2) |
| 民族, n (%) | | | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 219 (32.4) | 220 (32.7) | 24 (21.6) | 213 (31.6) | 676 (31.7) |
| 人種[5], n (%) | | | | | |
| 白人 | 350 (51.9) | 350 (52.0) | 76 (68.5) | 338 (50.1) | 1114 (52.2) |
| アジア人 | 120 (17.8) | 115 (17.1) | 1 (0.9) | 131 (19.4) | 367 (17.2) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 74 (11.0) | 72 (10.7) | 31 (27.9) | 78 (11.6) | 255 (12.0) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 128 (19.0) | 135 (20.1) | 3 (2.7) | 126 (18.7) | 392 (18.4) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| Mixed race | 5 (0.7) | 8 (1.2) | 1 (0.9) | 4 (0.6) | 18 (0.8) |

Data Source: IV-ISS T7

1. オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国
2. ルーマニア、ロシア、チェコ、ポーランド、スロバキア
3. アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー、コスタリカ、メキシコ、プエルトリコ
4. 香港、インド、韓国、フィリピン、台湾
5. 症例報告書で 2 種類以上の人種カテゴリーにチェックされた被験者は優先順位（ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系＞アラスカ先住民又はアメリカインディアン＞アジア人＞黒人ーアフリカ系アメリカ人＞白人）に基づき 1 つの人種でカウントし、更に Mixed race でもカウントした。

52 週のデータカットオフ以降に新たに登録された被験者はなかった。したがって、BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、人口統計学的特性及びベースラインの特性に変更はない。

#### 2.7.4.1.3.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-19 に示す。被験者の人口統計学的特性は両群で同様であり、本試験の選択・除外基準を反映していた。被験者のほとんど（93.0%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は 32.0 歳（9.40）であり、65 歳以上の被験者は 1 例（0.1%）であった。人種は被験者のほとんどが東アジア人（88.8%）、次いで日本人（9.1%）、東南アジア人（1.0%）、中央／南アジア人（0.9%）、アジア人の Mixed race（0.3%）であった。BMI の平均値（SD）は 22.3 kg/m$^2$（3.64）、体重の平均値（SD）は 57.9 kg（10.89）、身長の平均値（SD）は 160.9 cm（6.35）であった。

**表 2.7.4.1-19　人口統計学的特性及びベースラインの特性**
**（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | 合計<br>N=705 |
|---|---|---|---|
| 性別, n (%) | | | |
| 女性 | 218 (92.8) | 438 (93.2) | 656 (93.0) |
| 男性 | 17 (7.2) | 32 (6.8) | 49 (7.0) |
| 年齢, 歳 | | | |
| 平均値（SD） | 31.7 (9.08) | 32.1 (9.56) | 32.0 (9.40) |
| 年齢, n (%) | | | |
| 45 歳以下 | 216 (91.9) | 426 (90.6) | 642 (91.1) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 19 (8.1) | 43 (9.1) | 62 (8.8) |
| 65 歳以上 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 |
| 身長, cm | | | |
| n | 234 | 470 | 704 |
| 平均値（SD） | 160.78 (6.374) | 160.95 (6.340) | 160.89 (6.347) |
| 体重, kg | | | |
| n | 235 | 470 | 705 |
| 平均値（SD） | 57.70 (11.555) | 57.93 (10.549) | 57.85 (10.887) |
| BMI, $kg/m^2$ | | | |
| n | 234 | 470 | 704 |
| 平均値（SD） | 22.279 (3.9861) | 22.301 (3.4597) | 22.293 (3.6403) |
| 民族, n (%) | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 234 (99.6) | 469 (99.8) | 703 (99.7) |
| 人種, n (%) | | | |
| 中央／南アジア人 | 2 (0.9) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| 東アジア人 | 204 (86.8) | 422 (89.8) | 626 (88.8) |
| 日本人 | 24 (10.2) | 40 (8.5) | 64 (9.1) |
| 東南アジア人 | 4 (1.7) | 3 (0.6) | 7 (1.0) |
| Mixed Race（アジア人） | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.44, Table 1.47

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-20 に示す。被験者のほとんど（91.7%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は 36.6 歳（10.49）であり、65 歳以上の被験者はいなかった。人種は 10 mg/kg-iv 群の 1 例が日本人と東南アジア人の Mixed race であった他は、全例が日本人であった。BMI の平均値（SD）は 22.1 $kg/m^2$（4.06）、体重の平均値（SD）は 54.6 kg（10.87）、身長の平均値（SD）は 157.2 cm（6.42）であった。

**表 2.7.4.1-20　人口統計学的特性及びベースラインの特性**
**（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 |
|---|---|---|---|
| 性別, n (%) | | | |
| 女性 | 20 (95.2) | 35 (89.7) | 55 (91.7) |
| 男性 | 1 (4.8) | 4 (10.3) | 5 (8.3) |
| 年齢, 歳 | | | |
| 平均値（SD） | 33.7 (10.61) | 38.1 (10.23) | 36.6 (10.49) |
| 年齢, n (%) | | | |
| 45 歳以下 | 17 (81.0) | 30 (76.9) | 47 (78.3) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 4 (19.0) | 9 (23.1) | 13 (21.7) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 |
| 身長, cm | | | |
| n | 21 | 39 | 60 |
| 平均値（SD） | 154.63 (5.604) | 158.52 (6.478) | 157.16 (6.416) |
| 体重, kg | | | |
| n | 21 | 39 | 60 |
| 平均値（SD） | 55.09 (12.910) | 54.27 (9.768) | 54.56 (10.868) |
| BMI, $kg/m^2$ | | | |
| n | 21 | 39 | 60 |
| 平均値（SD） | 23.070 (5.4462) | 21.506 (3.0126) | 22.054 (4.0578) |
| 民族, n (%) | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 0 | 0 | 0 |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) |
| 人種, n (%) | | | |
| 日本人 | 21 (100.0) | 38 (97.4) | 59 (98.3) |
| Mixed Race（アジア人） | 0 | 1 (2.6) | 1 (1.7) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.33, Listing 1.08

### IV-CRD 試験との比較

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）の人口統計学的特性及びベースラインの特性を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.1-21 に示す。北東アジア人、IV-CRD 試験と同様に、日本人被験者のほとんどは 45 歳以下の女性であり、SLE 患者の特性を反映していた。

日本人及び北東アジア人は IV-CRD 試験の被験者に比べて体重の平均値が約 10 kg 軽く、BMI も低かった。ベリムマブ静脈内投与時の投与量は体重に基づき決定される（10 mg/kg）ため、これらの身体測定的な違いは安全性評価への影響はないと考えられる。

**表 2.7.4.1-21　人口統計学的特性及びベースラインの特性**
**（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458 |
| 性別, n (%) | | | | | | |
| 女性 | 20 (95.2) | 35 (89.7) | 218 (92.8) | 438 (93.2) | 624 (92.4) | 1380 (94.7) |
| 男性 | 1 (4.8) | 4 (10.3) | 17 (7.2) | 32 (6.8) | 51 (7.6) | 78 (5.3) |
| 年齢, 歳 | | | | | | |
| 平均値（SD） | 33.7 (10.61) | 38.1 (10.23) | 31.7 (9.08) | 32.1 (9.56) | 38.8 (11.89) | 38.7 (11.45) |
| 年齢, n (%) | | | | | | |
| 45 歳以下 | 17 (81.0) | 30 (76.9) | 216 (91.9) | 426 (90.6) | 486 (72.0) | 1032 (70.8) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 4 (19.0) | 9 (23.1) | 19 (8.1) | 43 (9.1) | 173 (25.6) | 407 (27.9) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 16 (2.4) | 19 (1.3) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 16 (2.4) | 17 (1.2) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 身長, cm | | | | | | |
| 平均値（SD） | 154.63 (5.604) | 158.52 (6.478) | 160.78 (6.374) | 160.95 (6.340) | 162.4 (8.16) | 162.2 (8.02) |
| 体重, kg | | | | | | |
| 平均値（SD） | 55.09 (12.910) | 54.27 (9.768) | 57.70 (11.555) | 57.93 (10.549) | 69.49 (18.207) | 70.01 (19.594) |
| BMI, kg/m² | | | | | | |
| 平均値（SD） | 23.070 (5.4462) | 21.506 (3.0126) | 22.279 (3.9861) | 22.301 (3.4597) | 26.259 (6.2008) | 26.476 (6.7355) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.33, Table 1.44, SC-ISS (CRD) Table 1.4
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）及び IV-CRD 試験の人種及び民族を表 2.7.4.1-22 に示す。日本人（日本で組み入れられた被験者）では、ほとんど（98.3%）の被験者の人種が日本人であり、1 例のみが Mixed race（日本人と東南アジア人）であった。北東アジア人では 97%以上が日本人又は東アジア人であり、残り（3%未満）は他のアジア人種（東南アジア人、中央／南アジア人、アジア人の Mixed race）であった。IV-CRD 試験の人種は白人が 52.2%、アラスカ先住民又はアメリカインディアンが 18.4%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 12.0%、アジア人が 17.2%であり、アジア人のほとんどが東アジア人であった。

**表 2.7.4.1-22　人種及び民族（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [2]<br>N=1458 |
| 人種 [1], n (%) | | | | | | |
| 白人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 350 (51.9) | 764 (52.4) |
| アジア人 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 235 (100.0) | 470(100.0) | 120 (17.8) | 247 (16.9) |
| 日本人 | 21 (100.0) | 38 (97.4) | 24 (10.2) | 40 (8.5) | 3 (0.4) | 1 (<0.1) |
| 東アジア人 | 0 | 0 | 204 (86.8) | 422 (89.8) | 64 (9.5) | 125 (8.6) |
| 東南アジア人 | 0 | 0 | 4 (1.7) | 3 (0.6) | 26 (3.9) | 63 (4.3) |
| 中央／南アジア人 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 4 (0.9) | 23 (3.4) | 50 (3.4) |
| Mixed Race（アジア人） | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| アジア人（詳細不明） | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 8 (0.5) |
| 黒人－アフリカ系アメリカ人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 74 (11.0) | 181 (12.4) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 0 | 0 | 0 | 0 | 128 (19.0) | 264 (18.1) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 2 (0.1) |
| Mixed Race | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.7) | 11 (0.8) |
| 民族, n (%) | | | | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 219 (32.4) | 457 (31.3) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 234 (99.6) | 469 (99.8) | 456 (67.6) | 1001 (68.7) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.33, Table 1.44, Table 1.47, Listing 1.08, SC-ISS (CRD) Table 1.4, Table 1.5
1. IV-CRD 試験では、症例報告書で 2 種類以上の人種カテゴリーにチェックされた被験者は優先順位（ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系＞アラスカ先住民又はアメリカインディアン＞アジア人＞黒人－アフリカ系アメリカ人＞白人）に基づき 1 つの人種でカウントし、更に Mixed race でもカウントした。
2. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

### 2.7.4.1.3.1.3.　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-23 に示す。被験者の大部分は女性（94.0%）であった。年齢の平均値（SD）は 39.7 歳（11.63）、範囲は 18～75 歳であった。BMI の平均値（SD）は 26.6 kg/m$^2$（6.69）、体重の範囲は 33.8～177.5 kg であった。

被験者の多くは米国／カナダ（44.3%）あるいは米州（米国／カナダを除く）（24.3%）で組み入れられた。32.4%がヒスパニック／ラテン民族であった。

人種は 52.3%が白人、18.2%がアラスカ先住民又はアメリカインディアン、17.9%がアジア人、11.0%が黒人－アフリカ系アメリカ人、0.5%が Mixed race であり、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系は 0.1%未満であった。

**表 2.7.4.1-23　人口統計学的特性及びベースラインの特性（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

| | 合計<br>N=1299 |
|---|---|
| 性別, n (%) | |
| 女性 | 1221 (94.0) |
| 男性 | 78 (6.0) |
| 年齢, 歳 | |
| 平均値（SD） | 39.7 (11.63) |
| 範囲 | (18, 75) |
| 年齢, n (%) | |
| 45 歳以下 | 893 (68.7) |
| 45 歳超 65 歳未満 | 381 (29.3) |
| 65 歳以上 75 歳未満 | 23 (1.8) |
| 75 歳以上 | 2 (0.2) |
| 体重, kg | |
| 平均値（SD） | 70.26 (19.356) |
| 中央値（範囲） | 66.00 (33.8, 177.5) |
| BMI, $kg/m^2$ | |
| 平均値（SD） | 26.63 (6.687) |
| 地域, n (%) | |
| 米国／カナダ | 575 (44.3) |
| 米州（米国／カナダを除く） | 316 (24.3) |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル | 107 (8.2) |
| 東欧 | 91 (7.0) |
| アジア | 210 (16.2) |
| 民族, n (%) | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 421 (32.4) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 878 (67.6) |
| 人種, n (%) | |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 237 (18.2) |
| アジア人 | 233 (17.9) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 143 (11.0) |
| Mixed race | 6 (0.5) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 1 (<0.1) |
| 白人 | 679 (52.3) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.8, Table 1.9

### 2.7.4.1.3.2.　疾患特性

#### 2.7.4.1.3.2.1.　IV-CRD 試験

海外第 III 相静脈内投与試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）の層別因子を表 2.7.4.1-24 に示す。両試験ともに、スクリーニング時の Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他］で被験者を層別し、各投与群で均等になるように割り付けた。

LBSL02 試験では、無作為化時の層別因子は SELENA SLEDAI スコア（7 点以下 vs. 8 点以上）のみとした。LBLS02 試験では、SELENA SLEDAI スコアの分布に明らかな差は認められなかった。

**表 2.7.4.1-24　　層別因子（海外第 III 相静脈内投与試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=562<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=559<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563<br>n (%) | 合計<br>N=1684<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| SELENA SLEDAI スコア | | | | |
| 9 点以下 | 264 (47.0) | 264 (47.2) | 271 (48.1) | 799 (47.4) |
| 10 点以上 | 298 (53.0) | 295 (52.8) | 292 (51.9) | 885 (52.6) |
| 尿蛋白 | | | | |
| 2 g/24 hr 未満 | 528 (94.0) | 527 (94.3) | 527 (93.6) | 1582 (93.9) |
| 2 g/24 hr 以上 | 34 (6.0) | 32 (5.7) | 36 (6.4) | 102 (6.1) |
| 人種 | | | | |
| アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 | 174 (31.0) | 180 (32.2) | 175 (31.1) | 529 (31.4) |
| その他 | 388 (69.0) | 379 (67.8) | 388 (68.9) | 1155 (68.6) |

Data Source: IV-ISS T8

米国リウマチ学会（ACR）による SLE の分類基準（ACR 基準）に関して、投与群間に差は認められなかった。ACR 基準の 11 項目のうち、少なくとも 50%の被験者において、初回診断以降に抗核抗体（ANA）陽性（97.6%）、関節炎（90.1%）、免疫異常（76.1%）、頬部紅斑（71.4%）、日光過敏（69.0%）、血算異常（54.1%）及び口腔潰瘍（51.2%）が認められた。

ベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-25 に示す。SLE の罹病期間の平均値はプラセボ iv 群で 6.9 年、1 mg/kg-iv 群で 6.8 年、10 mg/kg-iv 群で 6.5 年であった。

被験者にはやや重度の症状が認められ、ベースラインの疾患特性に投与群間で差は認められなかった。ベースラインの疾患活動性は比較的高く、約 53%の被験者で SELENA SLEDAI スコアは 10 点以上であり、スコアの平均値は全体で約 9.7 点であった。同様に、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）による重症度は大多数の被験者で中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった。更に、医師による全般的評価（PGA）及び Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index（SLICC 障害指数）スコアも投与群間で同様であった。尿蛋白の平均値は低く、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で 0.45 g/24 hr、プラセボ iv 群で 0.46 g/24 hr と同様であった。

**表 2.7.4.1-25　ベースラインの疾患活動性（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| SLE 罹病期間[1], 年 | | | | | |
| 平均値（SD） | 6.90 (6.66) | 6.76 (6.37) | 10.06 (9.18) | 6.48 (6.76) | 6.89 (6.80) |
| 中央値 | 4.74 | 4.97 | 7.38 | 4.20 | 4.70 |
| 範囲 | (<0.01, 36.14) | (<0.01, 36.33) | (<0.01, 41.48) | (<0.01, 41.49) | (<0.01, 41.49) |
| BILAG, n (%) | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上[2] | 422 (62.5) | 418 (62.1) | 72 (64.9) | 416 (61.7) | 1328 (62.3) |
| 1A 以上[3] | 110 (16.3) | 116 (17.2) | 21 (18.9) | 96 (14.2) | 343 (16.1) |
| 1B 以上[4] | 619 (91.7) | 609 (90.5) | 107 (96.4) | 615 (91.2) | 1950 (91.4) |
| 0A かつ 0B[5] | 56 (8.3) | 64 (9.5) | 4 (3.6) | 59 (8.8) | 183 (8.6) |
| SELENA SLEDAI スコア, 点 | | | | | |
| 平均値（SD） | 9.71 (4.10) | 9.68 (3.90) | 9.40 (4.73) | 9.70 (3.83) | 9.68 (3.99) |
| 中央値 | 10.0 | 9.0 | 8.0 | 10.0 | 10.0 |
| 範囲 | (0.0, 34.0) | (0.0, 26.0) | (2.0, 26.0) | (0.0, 30.0) | (0.0, 34.0) |
| PGA スコア, 点 | | | | | |
| 平均値（SD） | 1.45 (0.48) | 1.45 (0.50) | 1.45 (0.48) | 1.42 (0.49) | 1.44 (0.49) |
| 中央値 | 1.5 | 1.4 | 1.5 | 1.4 | 1.4 |
| 範囲 | (0.0, 2.7) | (0.1, 3.0) | (0.3, 2.6) | (0.0, 2.7) | (0.0, 3.0) |
| SLICC 障害指数[6], 点 | | | | | |
| n | 562 | 558 | ― | 563 | 1683 |
| 平均値（SD） | 0.77 (1.23) | 0.81 (1.25) | ― | 0.74 (1.21) | 0.77 (1.23) |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | ― | 0.0 | 0.0 |
| 範囲 | (0.0, 7.0) | (0.0, 9.0) | ― | (0.0, 9.0) | (0.0, 9.0) |
| 尿蛋白[7], g/24 hr | | | | | |
| 平均値（SD） | 0.46 (0.94) | 0.45 (0.89) | 0.24 (0.44) | 0.45 (0.79) | 0.44 (0.86) |
| 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 範囲 | (0.0, 8.3) | (0.0, 6.5) | (0.0, 3.1) | (0.0, 6.1) | (0.0, 8.3) |

Data Source: IV-ISS T9, T10
1. SLE の診断日から同意取得日まで。
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
4. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。
6. LBSL02 試験では、SLICC 障害指数のデータは収集しなかった。
7. BEL110751 及び BEL110752 試験では、尿蛋白／クレアチニン比によりベースラインの尿蛋白を推定した。

ベースラインの自己抗体を表 2.7.4.1-26 に示す。ベースライン時（Day 0）に ANA 陽性（力価 80 倍以上）であった被験者の割合は 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 90.5 及び 88.3%であり、プラセボ iv 群では 89.0%であった。注意が必要な点として、ANA はスクリーニング時（LBSL02 試験：初回投与前 4 週間以内、BEL110751 及び BEL110752 試験：5 週間以内）からベースライン時に低下した（80 倍未満となった）可能性があり、また、LBSL02 試験では ANA 力価に関する組入れ基準が BEL110751 及び BEL110752 試験と異なっていた（LBSL02 試験ではスクリーニング時に ANA 陽性である必要はなかった）。また、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者の割合は 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 67.0 及び 66.8%であり、プラセボ iv 群では 64.7%であった。抗 Smith 抗体（抗 Sm 抗体）及び抗カルジオリピン抗体（aCL 抗体）も投与群間で類似しており、ベースライン時点で被験者の 3 分の 2 以上が陰性であった。

**表 2.7.4.1-26　ベースラインの自己抗体（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体 [1] | | | | | |
| n | 675 | 673 | 111 | 674 | 2133 |
| 陰性, n (%) | 238 (35.3) | 222 (33.0) | 58 (52.3) | 224 (33.2) | 742 (34.8) |
| 陽性（30 IU/mL 以上）, n (%) | 437 (64.7) | 451 (67.0) | 53 (47.7) | 450 (66.8) | 1391 (65.2) |
| 平均値（SD）, IU/mL | 148.55 (68.01) | 144.69 (65.27) | 151.08 (93.31) | 144.42 (64.36) | 146.06 (67.07) |
| 中央値, IU/mL | 176.0 | 163.0 | 130.0 | 163.0 | 167.0 |
| 範囲, IU/mL | (31.0, 425.0) | (30.0, 354.0) | (31.0, 399.0) | (32.0, 348.0) | (30.0, 425.0) |
| ANA[2] | | | | | |
| n | 675 | 672 | 110 | 674 | 2131 |
| 陰性, n (%) | 74 (11.0) | 64 (9.5) | 28 (25.5) | 79 (11.7) | 245 (11.5) |
| 陽性（80 倍以上）, n (%) | 601 (89.0) | 608 (90.5) | 82 (74.5) | 595 (88.3) | 1886 (88.5) |
| 平均値（SD）, 倍 | 788.91 (484.93) | 788.52 (483.32) | 383.61 (231.92) | 787.17 (490.58) | 770.62 (484.81) |
| 中央値, 倍 | 640.0 | 640.0 | 320.0 | 640.0 | 640.0 |
| 範囲, 倍 | (80.0, 1281.0) | (80.0, 1281.0) | (80.0, 641.0) | (80.0, 1281.0) | (80.0, 1281.0) |
| 抗 Sm 抗体 [3] | | | | | |
| n | 556 | 557 | — | 552 | 1665 |
| 陰性, n (%) | 383 (68.9) | 386 (69.3) | — | 372 (67.4) | 1141 (68.5) |
| 陽性（15 U/mL 以上）, n (%) | 173 (31.1) | 171 (30.7) | — | 180 (32.6) | 524 (31.5) |
| 平均値（SD）, U/mL | 1062.59 (4784.42) | 681.73 (2892.11) | — | 493.75 (1677.81) | 742.90 (3356.60) |
| 中央値, U/mL | 73.0 | 70.0 | — | 62.0 | 69.0 |
| 範囲, U/mL | (15.0, 43086.0) | (15.0, 34444.0) | — | (15.0, 15960.0) | (15.0, 43086.0) |
| aCL 抗体 | | | | | |
| n | 669 | 671 | 111 | 663 | 2114 |
| 陰性, n (%) | 474 (70.9) | 466 (69.4) | 83 (74.8) | 472 (71.2) | 1495 (70.7) |
| 陽性, n (%) | 195 (29.1) | 205 (30.6) | 28 (25.2) | 191 (28.8) | 619 (29.3) |

Data Source: IV-ISS T11

1. 抗 dsDNA 抗体は中央測定のデータ。
2. 免疫蛍光法
3. BEL110751 及び BEL110752 試験のみ。

なお、自己抗体陽性ではない SLE 患者も対象とした LBSL02 試験では、71.5%の被験者が自己抗体陽性（ANA 陽性及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性）であった。LBSL02 試験では、自己抗体陽性の被験者における安全性プロファイルは、試験対象集団全体と同様であった（2.7.6. LBSL02 試験）。

#### 2.7.4.1.3.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験のベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-27 に示す。ベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準から予想されたものであり、両群で同様であった。

**表 2.7.4.1-27 ベースラインの疾患活動性（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=235 | 10 mg/kg-iv 群 N=470 | 合計 N=705 |
|---|---|---|---|
| SLE 罹病期間 [1], 年 | | | |
| 平均値（SD） | 6.03 (5.200) | 6.21 (5.102) | 6.15 (5.132) |
| BILAG, n (%) | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 [2] | 113 (48.1) | 212 (45.1) | 325 (46.1) |
| 1A 以上 [3] | 24 (10.2) | 42 (8.9) | 66 (9.4) |
| 1B 以上 [4] | 181 (77.0) | 377 (80.2) | 558 (79.1) |
| 0A かつ 0B[5] | 48 (20.4) | 82 (17.4) | 130 (18.4) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | |
| 9 点以下 | 108 (46.0) | 231 (49.1) | 339 (48.1) |
| 10 点以上 | 127 (54.0) | 239 (50.9) | 366 (51.9) |
| SELENA SLEDAI スコア, 点 | | | |
| 平均値（SD） | 10.1 (4.07) | 9.8 (3.82) | 9.9 (3.91) |
| SLE Flare Index, n (%) | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 28 (11.9) | 53 (11.3) | 81 (11.5) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 10 (4.3) | 15 (3.2) | 25 (3.5) |
| PGA スコア, n (%) | | | |
| 0～1 点 | 8 (3.4) | 26 (5.5) | 34 (4.8) |
| 1 点超～2.5 点 | 218 (92.8) | 432 (91.9) | 650 (92.2) |
| 2.5 点超～3 点 | 8 (3.4) | 11 (2.3) | 19 (2.7) |
| 欠測 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| SLICC 障害指数 | | | |
| 平均値（SD） | 0.3 (0.60) | 0.2 (0.54) | 0.2 (0.56) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.48

1. （初回投与日－SLE 診断日＋1）／365.25 とした。
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
4. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
5 カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

少なくとも 50%の被験者で初回診断以降に認められた SLE の症状（ACR 基準に基づく）は ANA 陽性（99.9%）、免疫異常（94.5%）、抗 DNA 抗体陽性（87.2%）、頬部紅斑（69.6%）、関節炎（67.2%）、腎障害（57.3%）、蛋白尿（56.0%）であった。

ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-28 に示す。ベースラインに ANA 陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者は両群で同程度であった。全体の 99.9%の被験者が ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が陽性であった。補体（C3 及び C4）が低値であった被験者はそれぞれ 71.9 及び 30.6%であった。

**表 2.7.4.1-28　ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | 合計<br>N=705 |
|---|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体 | | | |
| 陽性（30 IU/mL 以上）, n (%) | 186 (79.1) | 385 (81.9) | 571 (81.0) |
| 平均値（SD）, IU/mL | 385.4 (612.63) | 514.6 (1527.57) | 472.5 (1302.89) |
| ANA | | | |
| 陽性（Index0.8 以上）, n (%) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 704 (99.9) |
| 平均値（SD） | 14.112 (5.9339) | 13.936 (6.0446) | 13.994 (6.0044) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA | | | |
| 陽性 [1], n (%) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 704 (99.9) |
| aCL 抗体 | | | |
| n | 192 | 383 | 575 |
| 陽性 [2], n (%) | 27 (14.1) | 54 (14.1) | 81 (14.1) |
| IgG | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 14.227 (4.6988) | 14.295 (5.2232) | 14.273 (5.0512) |
| LLN（6.94 g/L）未満, n (%) | 11 (4.7) | 22 (4.7) | 33 (4.7) |
| ULN（16.18 g/L）超, n (%) | 81 (34.5) | 157 (33.4) | 238 (33.8) |
| IgA | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 2.944 (1.3301) | 2.788 (1.1854) | 2.840 (1.2368) |
| LLN（0.81 g/L）未満, n (%) | 1 (0.4) | 7 (1.5) | 8 (1.1) |
| ULN（4.63 g/L）超, n (%) | 21 (8.9) | 31 (6.6) | 52 (7.4) |
| IgM | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 0.968 (0.6088) | 0.911 (0.5715) | 0.930 (0.5844) |
| LLN（0.48 g/L）未満, n (%) | 44 (18.7) | 111 (23.6) | 155 (22.0) |
| ULN（2.71 g/L）超, n (%) | 4 (1.7) | 7 (1.5) | 11 (1.6) |
| 補体（C3） | | | |
| 平均値（SD）, mg/dL | 78.5 (25.49) | 77.8 (23.92) | 78.0 (24.44) |
| 低値（90 mg/dL 未満）, n (%) | 163 (69.4) | 344 (73.2) | 507 (71.9) |
| 補体（C4） | | | |
| 平均値（SD）, mg/dL | 14.7 (9.94) | 14.5 (8.05) | 14.6 (8.72) |
| 低値（10 mg/dL 未満）, n (%) | 77 (32.8) | 139 (29.6) | 216 (30.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.18, Table 1.19, Table 1.21
LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は Index0.8 以上を陽性とした。
2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人集団のベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-29 に示す。

**表 2.7.4.1-29　ベースラインの疾患活動性（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 |
|---|---|---|---|
| SLE 罹病期間[1], 年 | | | |
| 平均値（SD） | 10.35 (6.366) | 8.41 (6.338) | 9.09 (6.362) |
| BILAG, n (%) | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上[2] | 13 (61.9) | 24 (61.5) | 37 (61.7) |
| 1A 以上[3] | 5 (23.8) | 10 (25.6) | 15 (25.0) |
| 1B 以上[4] | 17 (81.0) | 31 (79.5) | 48 (80.0) |
| 0A かつ 0B[5] | 3 (14.3) | 4 (10.3) | 7 (11.7) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | |
| 9 点以下 | 6 (28.6) | 15 (38.5) | 21 (35.0) |
| 10 点以上 | 15 (71.4) | 24 (61.5) | 39 (65.0) |
| SELENA SLEDAI スコア, 点 | | | |
| 平均値（SD） | 10.3 (3.16) | 10.1 (2.82) | 10.2 (2.92) |
| SLE Flare Index, n (%) | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 2 (9.5) | 6 (15.4) | 8 (13.3) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) |
| PGA スコア, n (%) | | | |
| 0～1 点 | 0 | 2 (5.1) | 2 (3.3) |
| 1 点超～2.5 点 | 20 (95.2) | 37 (94.9) | 57 (95.0) |
| 2.5 点超 | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) |
| SLICC 障害指数 | | | |
| 平均値（SD） | 0.4 (0.75) | 0.5 (0.85) | 0.5 (0.81) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.36

1. （初回投与日－SLE 診断日＋1）／365.25 とした。
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
4. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
5 カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

少なくとも 50%の被験者で初回診断以降に認められた SLE の症状（ACR 基準に基づく）は ANA 陽性（100.0%）、免疫異常（96.7%）、関節炎（93.3%）、抗 DNA 抗体陽性（91.7%）、血算異常（90.0%）、リンパ球減少（80.0%）、頬部紅斑（78.3%）、白血球減少（65.0%）、日光過敏（55.0%）であった。

ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-30 に示す。日本人ではすべての被験者が ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が陽性であった。補体（C3 及び C4）が低値であった被験者はそれぞれ 83.3 及び 45.0%であった。

**表 2.7.4.1-30　ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 |
|---|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体 | | | |
| 陽性（30 IU/mL 以上）, n (%) | 19 (90.5) | 32 (82.1) | 51 (85.0) |
| 平均値（SD）, IU/mL | 234.1 (433.01) | 199.5 (192.46) | 212.4 (301.25) |
| ANA | | | |
| 陽性（Index0.8 以上）, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) |
| 平均値（SD） | 10.827 (3.9462) | 9.694 (4.0918) | 10.090 (4.0447) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA | | | |
| 陽性 [1], n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) |
| aCL 抗体 | | | |
| n | 4 | 2 | 6 |
| 陽性 [2], n (%) | 2 (50.0) | 2 (100.0) | 4 (66.7) |
| IgG | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 15.770 (4.7655) | 14.304 (4.2663) | 14.817 (4.4630) |
| LLN（6.94 g/L）未満, n (%) | 1 (4.8) | 1 (2.6) | 2 (3.3) |
| ULN（16.18 g/L）超, n (%) | 10 (47.6) | 11 (28.2) | 21 (35.0) |
| IgA | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 3.378 (1.1980) | 3.042 (1.4604) | 3.160 (1.3734) |
| LLN（0.81 g/L）未満, n (%) | 0 | 2 (5.1) | 2 (3.3) |
| ULN（4.63 g/L）超, n (%) | 2 (9.5) | 3 (7.7) | 5 (8.3) |
| IgM | | | |
| 平均値（SD）, g/L | 0.882 (0.4748) | 0.888 (0.5771) | 0.886 (0.5393) |
| LLN（0.48 g/L）未満, n (%) | 5 (23.8) | 11 (28.2) | 16 (26.7) |
| ULN（2.71 g/L）超, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| 補体（C3） | | | |
| 平均値（SD）, mg/dL | 71.3 (24.84) | 66.6 (20.46) | 68.2 (22.00) |
| 低値（90 mg/dL 未満）, n (%) | 17 (81.0) | 33 (84.6) | 50 (83.3) |
| 補体（C4） | | | |
| 平均値（SD）, mg/dL | 10.4 (4.59) | 11.4 (6.50) | 11.1 (5.88) |
| 低値（10 mg/dL 未満）, n (%) | 11 (52.4) | 16 (41.0) | 27 (45.0) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 7.18, Table 7.19, Table 7.21

1. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は Index0.8 以上を陽性とした。

2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）のベースラインの疾患特性を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.1-31 に示す。日本人におけるベースラインの疾患活動性は北東アジア人と同様であった。また、日本人と北東アジア人の疾患活動性は IV-CRD 試験と同様であった。

**表 2.7.4.1-31　ベースラインの疾患活動性（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br><br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br><br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [6]<br>N=1458 |
| SLE 罹病期間 [1], 年 | | | | | | |
| 平均値（SD） | 10.35 (6.366) | 8.41 (6.338) | 6.03 (5.200) | 6.21 (5.102) | 6.97 (6.663) | 6.96 (6.861) |
| 中央値 | 8.82 | 6.75 | 4.75 | 5.05 | 4.82 | 4.74 |
| BILAG, n (%) | | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 [2] | 13 (61.9) | 24 (61.5) | 113 (48.1) | 212 (45.1) | 422 (62.5) | 906 (62.1) |
| 1A 以上 [3] | 5 (23.8) | 10 (25.6) | 24 (10.2) | 42 (8.9) | 110 (16.3) | 233 (16.0) |
| 1B 以上 [4] | 17 (81.0) | 31 (79.5) | 181 (77.0) | 377 (80.2) | 597 (88.4) | 1274 (87.4) |
| 0A かつ 0B[5] | 3 (14.3) | 4 (10.3) | 48 (20.4) | 82 (17.4) | 56 (8.3) | 127 (8.7) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | | | | |
| 9 点以下 | 6 (28.6) | 15 (38.5) | 108 (46.0) | 231 (49.1) | 330 (48.9) | 723 (49.6) |
| 10 点以上 | 15 (71.4) | 24 (61.5) | 127 (54.0) | 239 (50.9) | 345 (51.1) | 735 (50.4) |
| SELENA SLEDAI スコア, 点 | | | | | | |
| 平均値（SD） | 10.3 (3.16) | 10.1 (2.82) | 10.1 (4.07) | 9.8 (3.82) | 9.7 (4.10) | 9.7 (3.94) |
| 範囲 | 2, 18 | 4, 16 | 0, 22 | 0, 24 | 0, 34 | 0, 30 |
| SLE Flare Index, n (%) | | | | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 2 (9.5) | 6 (15.4) | 28 (11.9) | 53 (11.3) | 154 (22.8) | 285 (19.5) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 1 (4.8) | 0 | 10 (4.3) | 15 (3.2) | 4 (0.6) | 17 (1.2) |
| PGA スコア, 点 | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 234 | 469 | 675 | 1458 |
| 平均値（SD） | 1.50 (0.416) | 1.34 (0.304) | 1.64 (0.437) | 1.59 (0.451) | 1.45 (0.481) | 1.44 (0.495) |
| SLICC 障害指数 | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 562 | 1121 |
| 平均値（SD） | 0.4 (0.75) | 0.5 (0.85) | 0.3 (0.60) | 0.2 (0.54) | 0.8 (1.23) | 0.8 (1.24) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.36, Table 1.48, SC-ISS (CRD) Table 1.8

1. BEL113750 試験では初回投与日から SLE 診断日、IV-CRD 試験ではスクリーニング日から SLE 診断日までの期間とした。
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
4. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
5 カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。
6. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表2.7.4.1-32に示す。ベースラインのバイオマーカーの特性は日本人、北東アジア人、IV-CRD試験で同様であった。抗核抗体（抗dsDNA抗体及び／又はANA）が陽性の被験者の割合はいずれの集団でも高く（91%以上）、試験の組入れ基準を反映していた。

日本人におけるC3又はC4の平均値は北東アジア人に比べて低い傾向が認められた。また、北東アジア人における値もIV-CRD試験に比べて低かった。

Bリンパ球刺激因子（BLyS）濃度は日本人とIV-CRD試験が北東アジア人に比べて高かった。

ベースラインの免疫グロブリン値はいずれの集団でも同様であり、両群間でも同様であった。

**表 2.7.4.1-32　ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー（BEL113750及びIV-CRD試験）**

| | BEL113750試験 日本人 Safety集団 | | BEL113750試験 全体集団（北東アジア人） Safety集団 | | IV-CRD試験（52週） MITT集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボiv群 N=21 | 10 mg/kg-iv群 N=39 | プラセボiv群 N=235 | 10 mg/kg-iv群 N=470 | プラセボiv群 N=675 | ベリムマブiv併合群[3] N=1458 |
| 抗dsDNA抗体 | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1458 |
| 陰性（30 IU/mL未満）, n (%) | 2 (9.5) | 7 (17.9) | 49 (20.9) | 85 (18.1) | 238 (35.3) | 504 (34.6) |
| 陽性（30 IU/mL以上）, n (%) | 19 (90.5) | 32 (82.1) | 186 (79.1) | 385 (81.9) | 437 (64.7) | 954 (65.4) |
| 中央値（範囲）[1] | 119.0 (32, 1975) | 101.5 (41, 665) | 148.5 (31, 3648) | 140.0 (31, 15001) | 176.0 (31, 425) | 162.5 (30, 399) |
| ANA | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1456 |
| 陰性, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 74 (11.0) | 171 (11.7) |
| 陽性[2],n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 601 (89.0) | 1285 (88.3) |
| 抗dsDNA抗体及び／又はANA | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1456 |
| 陰性, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 41 (6.1) | 122 (8.4) |
| 陽性, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 634 (93.9) | 1334 (91.6) |
| IgG | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1457 |
| 平均値（SD）, g/L | 15.770 (4.7655) | 14.304 (4.2663) | 14.227 (4.6988) | 14.295 (5.2232) | 16.073 (6.1135) | 15.861 (6.0695) |
| IgM | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1456 |
| 平均値（SD）, g/L | 0.882 (0.4748) | 0.888 (0.5771) | 0.968 (0.6088) | 0.911 (0.5715) | 1.113 (0.7578) | 1.149 (0.7804) |
| IgA | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 675 | 1457 |
| 平均値（SD）, g/L | 3.378 (1.1980) | 3.042 (1.4604) | 2.944 (1.3301) | 2.788 (1.1854) | 3.070 (1.5179) | 3.040 (1.4793) |

| | BEL113750 試験<br>日本人<br><br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br><br><br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [3]<br>N=1458 |
| 補体（C3） | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 673 | 1452 |
| 平均値（SD）, mg/dL | 71.3 (24.84) | 66.6 (20.46) | 78.5 (25.49) | 77.8 (23.92) | 98.0 (32.46) | 98.2 (33.47) |
| 補体（C4） | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 235 | 470 | 673 | 1450 |
| 平均値（SD）, mg/dL | 10.4 (4.59) | 11.4 (6.50) | 14.7 (9.94) | 14.5 (8.05) | 16.8 (9.74) | 16.6 (9.86) |
| BLyS | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 232 | 469 | 555 | 1109 |
| 検出限界以上, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 232 (100.0) | 469 (100.0) | 542 (97.7) | 1085 (97.8) |
| 平均値（SD）, ng/mL | 1.919 (1.1775) | 2.175 (1.4792) | 1.076 (0.8388) | 1.157 (1.1843) | 1.7738 (1.52027) | 1.7893 (1.91071) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.18, Table 1.19, Table 1.21, Table 7.18, Table 7.19, Table 7.21, SC-ISS (CRD) Table 1.10, Table 1.11, Table 1.12

1. 陽性の被験者のみを対象とした。
2. BEL113750 試験では Index0.8 以上、IV-CRD 試験では 80 倍以上を陽性とした。
3. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

#### 2.7.4.1.3.2.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、ACR 基準のうちベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は ANA 陽性（95.2%）、関節炎（88.1%）、免疫異常（70.4%）、頬部紅斑（68.9%）、日光過敏（65.4%）、抗 DNA 抗体陽性（61.7%）であった。

IV-LTC 試験におけるベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-33 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験又は長期継続投与試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値（範囲）は 5.1 年（0～42）であった。SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（63.4%）が 9 点以下であり、スコアの平均値（SD）は 8.2 点（4.30）であった。PGA スコアの平均値（SD）は比較的低く 1.2 点（0.59）であった。BILAG カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上見られた被験者は 76.5%であった。SLE Flare Index による SLE flare の経験がある被験者は 220 例（16.9%）であった。被験者の 57.1%でベースラインの補体は低値（C3 が 90 mg/dL 未満及び／又は C4 が 16 mg/dL 未満）であった。SLICC 障害指数による臓器系障害は軽度であり、SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 0.7 点（1.20）であった。被験者の多く（84.3%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

**表 2.7.4.1-33　ベースラインの疾患活動性（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

| | 合計<br>N=1299 |
|---|---|
| SLE 罹病期間 [1], 年 | |
| 平均値（SD） | 7.2 (6.70) |
| 中央値（範囲） | 5.1 (0, 42) |
| BILAG[2], n (%) | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 [3] | 629 (48.4) |
| 1A 以上 [4] | 164 (12.6) |
| 1B 以上 [5] | 994 (76.5) |
| 0A かつ 0B[6] | 255 (19.6) |
| SELENA SLEDAI スコア, 点 | |
| 平均値（SD） | 8.2 (4.30) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | |
| 9 点以下 | 824 (63.4) |
| 10 点以上 | 470 (36.2) |
| 不明 | 5 |
| SLE Flare Index, n (%) | |
| 1 回以上の SLE flare | 220 (16.9) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 6 (0.5) |
| PGA スコア, 点 | |
| 平均値（SD） | 1.2 (0.59) |
| PGA スコア, n (%) | |
| 0～1 点 | 396 (30.5) |
| 1 点超～2.5 点 | 895 (68.9) |
| 2.5 点超～3 点 | 8 (0.6) |
| 補体, n (%) | |
| C3 低値（90 mg/dL 未満）及び／又は C4 低値（16 mg/dL 未満） | 742 (57.1) |
| 上記以外 | 554 (42.6) |
| 欠測 | 3 |
| 尿蛋白 [7] | |
| 平均値（SD）, g/24 hr | 0.4 (0.80) |
| 尿蛋白, n (%) | |
| 0.5 g/24 hr 以下 | 1095 (84.3) |
| 0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満 | 84 (6.5) |
| 1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満 | 61 (4.7) |
| 2 g/24 hr 以上 | 59 (4.5) |
| SLICC 障害指数 [8] | |
| n | 996 |
| 平均値（SD） | 0.7 (1.20) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.12

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）／365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。
7. BEL110751 及び BEL110752 試験からの移行例では、尿蛋白／クレアチニン比によりベースラインの尿蛋白を推定した。
8. SLICC 障害指数のベースライン値は BEL110751 及び BEL110752 試験からの移行例のみで収集した。

ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-34 に示す。被験者の 94.4%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性

であった。補体（C3 及び C4）が低値であった被験者はそれぞれ 41.1 及び 49.5%であった。被験者のほとんど（1070 例、95.7%）でベースラインの BLyS が検出可能であった。

**表 2.7.4.1-34　ベースラインの自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

| | 合計<br>N=1299 |
|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体 | |
| n | 1299 |
| 陽性（30 IU/mL 以上）, n (%) | 812 (62.5) |
| 平均値（SD）, IU/mL | 98.3 (80.28) |
| ANA[1] | |
| n | 1254 |
| 陽性（80 倍以上）, n (%) | 1135 (90.5) |
| 平均値（SD）, 倍 | 676.2 (509.03) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA | |
| n | 1260 |
| 陽性[2], n (%) | 1190 (94.4) |
| aCL 抗体 | |
| n | 1074 |
| 陽性[3], n (%) | 381 (35.5) |
| IgG | |
| n | 1296 |
| 平均値（SD）, g/L | 15.605 (5.6883) |
| LLN（6.94 g/L）未満, n (%) | 31 (2.4) |
| ULN（16.18 g/L）超, n (%) | 511 (39.3) |
| IgM | |
| n | 1296 |
| 平均値（SD）, g/L | 1.103 (0.7281) |
| LLN（0.48 g/L）未満, n (%) | 171 (13.2) |
| ULN（2.71 g/L）超, n (%) | 42 (3.2) |
| IgA | |
| n | 1296 |
| 平均値（SD）, g/L | 3.012 (1.5158) |
| LLN（0.81 g/L）未満, n (%) | 39 (3.0) |
| ULN（4.63 g/L）超, n (%) | 150 (11.5) |
| C3 | |
| n | 1297 |
| 平均値（SD）[4], mg/dL | 99.9 (31.50) |
| 低値（90 mg/dL 未満）, n (%) | 533 (41.1) |
| C4 | |
| n | 1296 |
| 平均値（SD）[4], mg/dL | 17.4 (9.84) |
| 低値（16 mg/dL 未満）, n (%) | 641 (49.5) |
| BLyS | |
| n | 1118 |
| 検出限界超, n (%) | 1070 (95.7) |
| 平均値（SD）, ng/mL | 1.630 (1.8681) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.14, Table 1.15, Table 1.16

1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。
4. 単位を g/L から mg/dL に変換して提示。

#### 2.7.4.1.3.3. 併用薬

##### 2.7.4.1.3.3.1. IV-CRD 試験

SLE の標準治療では様々な治療薬が単独又は併用で使用され、これにはステロイド、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン等）、免疫調節薬（アザチオプリン等）、細胞毒性薬（シクロホスファミド等）が含まれる。

IV-CRD 試験におけるベースラインの SLE 治療を表 2.7.4.1-35 に示す。ベースラインに投与されていた SLE 治療薬は標準的な SLE 治療薬を代表するものであった。高頻度に投与されていた SLE 治療薬（全体の 15%超）はステロイド（82.5%）、抗マラリア薬（66.3%）、その他の免疫抑制剤（48.9%）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID、35.2%）及びアンジオテンシン系降圧剤（23.3%）等であった。SLE 治療薬の投与状況に投与群間で差は認められなかった。1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群では半数をわずかに超える被験者（それぞれ 56.2 及び 53.6%）がステロイドの全身投与（prednisone 換算で 7.5 mg/日超）を受けており、プラセボ iv 群では 54.7%であった。

**表 2.7.4.1-35 ベースラインの SLE 治療（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 | 1 mg/kg-iv 群 N=673 | 4 mg/kg-iv 群 N=111 | 10 mg/kg-iv 群 N=674 | 合計 N=2133 |
|---|---|---|---|---|---|
| ステロイド, n (%) | 570 (84.4) | 565 (84.0) | 73 (65.8) | 551 (81.8) | 1759 (82.5) |
| メチルプレドニゾロン | 85 (12.6) | 85 (12.6) | 4 (3.6) | 88 (13.1) | 262 (12.3) |
| プレドニゾロン | 165 (24.4) | 158 (23.5) | 0 | 162 (24.0) | 485 (22.7) |
| prednisone | 307 (45.5) | 311 (46.2) | 69 (62.2) | 289 (42.9) | 976 (45.8) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, n (%) | | | | | |
| 0 mg/日 | 105 (15.6) | 108 (16.0) | 38 (34.2) | 123 (18.2) | 374 (17.5) |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 201 (29.8) | 187 (27.8) | 38 (34.2) | 190 (28.2) | 616 (28.9) |
| 7.5 mg/日超 | 369 (54.7) | 378 (56.2) | 35 (31.5) | 361 (53.6) | 1143 (53.6) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, mg/日 | | | | | |
| n | 675 | 673 | 111 | 674 | 2133 |
| 平均値（SD） | 10.45 (8.80) | 10.22 (8.48) | 7.04 (9.91) | 10.17 (9.19) | 10.11 (8.91) |
| 中央値 | 10.0 | 10.0 | 5.0 | 10.0 | 10.0 |
| 範囲 | (0.0, 60.0) | (0.0, 40.0) | (0.0, 75.0) | (0.0, 60.0) | (0.0, 75.0) |
| 抗マラリア薬, n (%) | 466 (69.0) | 446 (66.3) | 72 (64.9) | 430 (63.8) | 1414 (66.3) |
| クロロキン | 84 (12.4) | 77 (11.4) | 0 | 74 (11.0) | 235 (11.0) |
| ヒドロキシクロロキン | 248 (36.7) | 233 (34.6) | 41 (36.9) | 237 (35.2) | 759 (35.6) |
| 硫酸ヒドロキシクロロキン | 119 (17.6) | 123 (18.3) | 31 (27.9) | 111 (16.5) | 384 (18.0) |
| その他の免疫抑制剤, n (%) | 331 (49.0) | 325 (48.3) | 59 (53.2) | 328 (48.7) | 1043 (48.9) |
| アザチオプリン | 146 (21.6) | 139 (20.7) | 23 (20.7) | 163 (24.2) | 471 (22.1) |
| メトトレキサート | 108 (16.0) | 95 (14.1) | 20 (18.0) | 76 (11.3) | 299 (14.0) |
| ミコフェノール酸モフェチル | 72 (10.7) | 76 (11.3) | 16 (14.4) | 79 (11.7) | 243 (11.4) |
| NSAID, n (%) | 237 (35.1) | 236 (35.1) | 55 (49.5) | 223 (33.1) | 751 (35.2) |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬, n (%) | 58 (8.6) | 49 (7.3) | 7 (6.3) | 53 (7.9) | 167 (7.8) |
| アンジオテンシン系降圧剤, n (%) | 155 (23.0) | 144 (21.4) | 28 (25.2) | 171 (25.4) | 498 (23.3) |

Data Source: IV-ISS T12

#### 2.7.4.1.3.3.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験におけるベースラインの SLE 治療を表 2.7.4.1-36 に示す。ベースラインに受けていた SLE 治療は両群で同様であった。ベースラインのステロイド投与量（prednisone 換算、中央値）は 15.00 mg/日であり、全被験者の 79.4%が 7.5 mg/日以上のステロイドを投与されていた。

漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を投与されていた被験者は全体の 12.8%であった。ベースライン後に漢方薬の変更（新規又は用量変更）を行った被験者は少なく、新規に投与を開始した被験者が 3.0%、用量を変更した被験者が 1.5%であった。

**表 2.7.4.1-36 ベースラインの SLE 治療（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | 合計<br>N=705 |
|---|---|---|---|
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, n (%) | | | |
| 0 mg/日 | 3 (1.3) | 8 (1.7) | 11 (1.6) |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 42 (17.9) | 92 (19.6) | 134 (19.0) |
| 7.5 mg/日超 | 190 (80.9) | 370 (78.7) | 560 (79.4) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, mg/日 | | | |
| 平均値（SD） | 17.09 (10.802) | 16.12 (10.573) | 16.44 (10.652) |
| 中央値（25%点、75%点） | 15.00 (10.00, 25.00) | 12.50 (10.00, 20.00) | 15.00 (10.00, 20.00) |
| ステロイド, n (%) | 232 (98.7) | 462 (98.3) | 694 (98.4) |
| 抗マラリア薬, n (%) | 163 (69.4) | 330 (70.2) | 493 (69.9) |
| 免疫抑制剤, n (%) | 152 (64.7) | 306 (65.1) | 458 (65.0) |
| 漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium） | 31 (13.2) | 59 (12.6) | 90 (12.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.50

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人におけるベースラインの SLE 治療を表 2.7.4.1-37 に示す。全体集団と同様に、ベースラインに受けていた SLE 治療は両群で同様であった。ベースラインに全例がステロイドを投与されており、投与量の中央値（prednisone 換算）は 9.50 mg/日であった。全被験者の 61.7%が 7.5 mg/日以上のステロイドを投与されていた。

免疫抑制剤を投与されていた被験者は全体の 76.7%であった。抗マラリア薬、漢方薬を投与されていた被験者はいなかった。

**表 2.7.4.1-37　　ベースラインの SLE 治療（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 |
|---|---|---|---|
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, n (%) | | | |
| 0 mg/日 | 0 | 0 | 0 |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 7 (33.3) | 16 (41.0) | 23 (38.3) |
| 7.5 mg/日超 | 14 (66.7) | 23 (59.0) | 37 (61.7) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, mg/日 | | | |
| 平均値（SD） | 11.49 (6.577) | 9.83 (5.229) | 10.41 (5.737) |
| 中央値（25%点、75%点） | 10.00 (7.00, 15.00) | 9.00 (6.67, 12.00) | 9.50 (7.00, 12.50) |
| ステロイド, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) |
| 抗マラリア薬, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫抑制剤, n (%) | 19 (90.5) | 27 (69.2) | 46 (76.7) |
| 漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium） | 0 | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 7.23

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）のベースラインの SLE 治療を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.1-38 に示す。

ベースラインの SLE 治療には BEL113750 試験と IV-CRD 試験で違いが見られた。ステロイド及び免疫抑制剤はいずれの試験・集団においても重要な治療であった。被験者のほとんどが SLE の標準治療としてステロイドの投与を受けており、日本人では全例が投与されていた。ステロイドの平均投与量は日本人（9.83～11.49 mg/日）と IV-CRD 試験（10.0～10.5 mg/日）では同様であったが、北東アジア人では高かった（16.12～17.09 mg/日）。ベリムマブを投与された被験者のうち、日本人ではステロイドの投与量が低い（0 mg/日超 7.5 mg/日以下）被験者の割合（41.0%）が北東アジア人（19.6%）及び IV-CRD 試験（28.5%）よりも高かった。

**表 2.7.4.1-38　　ベースラインの SLE 治療（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br><br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br><br>MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | プラセボ iv 群<br>N=675 | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458 |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, n (%) | | | | | | |
| 0 mg/日 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 8 (1.7) | 105 (15.6) | 269 (18.4) |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 7 (33.3) | 16 (41.0) | 42 (17.9) | 92 (19.6) | 201 (29.8) | 415 (28.5) |
| 7.5 mg/日超 | 14 (66.7) | 23 (59.0) | 190 (80.9) | 370 (78.7) | 369 (54.7) | 774 (53.1) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, mg/日 | | | | | | |
| 平均値（SD） | 11.49 (6.577) | 9.83 (5.229) | 17.09 (10.802) | 16.12 (10.573) | 10.5 (8.80) | 10.0 (8.96) |
| ステロイド, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 232 (98.7) | 462 (98.3) | 570 (84.4) | 1189 (81.6) |
| 抗マラリア薬, n (%) | 0 | 0 | 163 (69.4) | 330 (70.2) | 466 (69.0) | 948 (65.0) |
| 免疫抑制剤, n (%) | 19 (90.5) | 27 (69.2) | 152 (64.7) | 306 (65.1) | 331 (49.0) | 712 (48.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.50, Table 7.23, SC-ISS (CRD) Table 1.13
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

免疫抑制剤の投与を受けていた被験者の割合は、日本人及び北東アジア人が IV-CRD 試験に比べて高かった。免疫抑制剤であるミゾリビンは BEL113750 試験では併用可能薬としていたが、米国及び欧州では未承認であったため[ACR, 1999; Hahn, 2012; Bertsias, 2008; Bertsias, 2012b]、IV-CRD 試験では使用した被験者はいなかった。

抗マラリア薬はアジアや西欧の様々な国で SLE の標準治療として使用されており、BEL113750 試験、IV-CRD 試験ともに併用可能薬としていた。しかし、日本では抗マラリア薬が SLE 治療薬として承認されたのは BEL113750 試験の組入れ及び試験終了後であったため、抗マラリア薬を SLE 治療薬として投与された日本人の被験者はいなかった。これは、北東アジア人や IV-CRD 試験の被験者の多くが抗マラリア薬を投与されていたのと対照的であった。

漢方薬を含む生薬は、BEL110751 及び BEL110752 試験では明確に除外しておらず、集計もしていなかった。BEL113750 試験では漢方薬の使用を除外基準に含めていたが、漢方薬による安定した SLE 治療は許容することに変更した。日本人では漢方薬を投与された被験者はいなかったが、北東アジア人では 12.6～13.2%の被験者が漢方薬を投与されていた。

#### 2.7.4.1.3.3.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験におけるベースラインの SLE 治療を表 2.7.4.1-39 に示す。ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド及び抗マラリア薬（28.7%）、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（25.3%）、ステロイド及び免疫抑制剤（14.9%）、ステロイドのみ（12.4%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンとメトトレキサート、最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。ベースラインのステロイドの平均投与量（prednisone 換算）は、0 mg/日超 7.5 mg/日以下（31.8%）又は 7.5 mg/日超 40 mg/日以下（49.3%）の被験者が多かった。最も多く投与されていたステロイドは prednisone 及びプレドニゾロンであった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 2.7.4.1-40 に示す。ステロイドを投与されていない被験者（最高投与量が 0 mg/日）の割合は 0〜1 年目（12.8%）から 10 年目以降（45.5%）にかけて経時的に上昇した。全体的に、低用量のステロイドの投与を受けた被験者の比率が経時的に高くなった。

**表 2.7.4.1-39 ベースラインの SLE 治療（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

| | 合計<br>N=1299 |
|---|---|
| ステロイドのみ, n (%) | 161 (12.4) |
| 免疫抑制剤のみ, n (%) | 37 (2.8) |
| 抗マラリア薬のみ, n (%) | 116 (8.9) |
| ステロイド及び免疫抑制剤, n (%) | 194 (14.9) |
| ステロイド及び抗マラリア薬, n (%) | 373 (28.7) |
| 免疫抑制剤及び抗マラリア薬, n (%) | 61 (4.7) |
| ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬, n (%) | 328 (25.3) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, n (%) | |
| 0 mg/日 | 241 (18.6) |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 413 (31.8) |
| 7.5 mg/日超 40 mg/日以下 | 640 (49.3) |
| 40 mg/日超 | 3 (0.2) |
| 欠測 | 2 (0.2) |
| ベースラインのステロイド平均投与量（prednisone 換算）, mg/日 | |
| n | 1297 |
| 平均値（SD） | 9.41 (8.905) |
| 中央値 | 7.50 |
| 範囲 | 0.0, 95.7 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.17

## 表 2.7.4.1-40　ステロイドを投与された被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| | ベースライン N=1299 n (%) | ベースライン後 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ステロイド最高投与量（prednisone 換算） | | | | | | | | | | | | | |
| 0 mg/日 | 243 (18.7) | 78 (6.0) | 166 (12.8) | 204 (16.3) | 237 (20.8) | 237 (24.1) | 241 (27.8) | 195 (27.0) | 162 (31.7) | 109 (44.5) | 69 (40.8) | 72 (47.4) | 45 (45.5) |
| 0 mg/日超, 7.5 mg/日以下 | 413 (31.8) | 184 (14.2) | 306 (23.6) | 403 (32.1) | 403 (35.4) | 349 (35.5) | 316 (36.4) | 249 (34.5) | 165 (32.3) | 48 (19.6) | 32 (18.9) | 24 (15.8) | 17 (17.2) |
| 7.5 mg/日超, 40 mg/日以下 | 640 (49.3) | 687 (52.9) | 680 (52.3) | 555 (44.3) | 392 (34.4) | 320 (32.6) | 241 (27.8) | 211 (29.2) | 122 (23.9) | 49 (20.0) | 36 (21.3) | 27 (17.8) | 22 (22.2) |
| 40 mg/日超 | 3 (0.2) | 346 (26.6) | 146 (11.2) | 87 (6.9) | 104 (9.1) | 74 (7.5) | 66 (7.6) | 63 (8.7) | 60 (11.7) | 38 (15.5) | 30 (17.8) | 25 (16.4) | 9 (9.1) |
| 不明 | 0 | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 5 (0.4) | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 4 (0.6) | 2 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (1.2) | 4 (2.6) | 6 (6.1) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 1.22

### 2.7.4.2. 有害事象

#### 2.7.4.2.1. 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

###### 2.7.4.2.1.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における有害事象の概略（52 週）を表 2.7.4.2-1 に示す。有害事象の発現割合はベリムマブの各用量群で同程度であり（1 mg/kg-iv 群 93.0%、10 mg/kg-iv 群 92.7%）、プラセボ iv 群（92.4%）とも同程度であった。いずれの群でも、有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係、重症度、重篤度、治験薬投与の中断・中止の有無により有害事象を分類したとき、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に顕著な差は認められなかった。ベリムマブの用量を 1 mg/kg から 10 mg/kg に増量しても、有害事象の発現割合、重症度、重篤度及び治験薬の投与中断・中止が増加することはなかった。死亡した被験者の割合はすべての投与群で低かった（1%未満）。

ベリムマブ 4 mg/kg-iv 群における治験薬との因果関係がある有害事象、重度及び重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、他のベリムマブ iv 群及びプラセボ iv 群に比べてわずかに高かった。しかし、有害事象及び臨床検査値異常の発現割合は LBSL02 試験（全般的に高い）と BEL110751 及び BEL110752 試験で異なっており、この差は地理的地域及び組入れ基準（試験対象集団）が試験間で異なる点が影響している可能性がある。したがって、4 mg/kg-iv 群の安全性プロファイルは、各群の被験者数が類似している LBSL02 試験内でのみ評価可能である。LBSL02 試験では、4 mg/kg-iv 群の安全性プロファイルはプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の安全性プロファイルと全体的に同様であった（2.7.6.LBSL02 試験）。したがって、本概要では、4 mg/kg-iv 群に関しては限られた考察のみを示す。

長期継続試験に参加しなかった被験者では、8 週フォローアップ時に持続中の有害事象の発現割合は 1 mg/kg-iv 群（52.0%）及び 10 mg/kg-iv 群（59.5%）に比べてプラセボ iv 群（63.5%）の方が高かった。また、8 週フォローアップ時に持続中の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（5.0%）に比べてベリムマブの各群（7.7～8.7%）の方が高かった。8 週フォローアップ時に持続中の重度の有害事象の発現割合は、10 mg/kg-iv 群（10.8%）が残りのベリムマブ iv 群及びプラセボ iv 群（8.1～8.7%）に比べてわずかに高かった。

**表 2.7.4.2-1　有害事象の概略：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 624 (92.4) | 626 (93.0) | 107 (96.4) | 625 (92.7) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 285 (42.2) | 270 (40.1) | 53 (47.7) | 269 (39.9) |
| 重篤な有害事象 | 107 (15.9) | 125 (18.6) | 15 (13.5) | 117 (17.4) |
| 重度の有害事象 | 104 (15.4) | 104 (15.5) | 26 (23.4) | 103 (15.3) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 145 (21.5) | 155 (23.0) | 32 (28.8) | 152 (22.6) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象 | 34 (5.0) | 35 (5.2) | 1 (0.9) | 31 (4.6) |
| 治験薬との因果関係がある重度の有害事象 | 28 (4.1) | 28 (4.2) | 5 (4.5) | 25 (3.7) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の有害事象 | 43 (6.4) | 44 (6.5) | 5 (4.5) | 39 (5.8) |
| 持続中の有害事象 [1] | 427 (63.3) | 397 (59.0) | 81 (73.0) | 411 (61.0) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の有害事象 [2] | 153/241 (63.5) | 116/223 (52.0) | 16/23 (69.6) | 132/222 (59.5) |
| 持続中の重篤な有害事象 | 26 (3.9) | 27 (4.0) | 3 (2.7) | 33 (4.9) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な有害事象 | 12/241 (5.0) | 18/223 (8.1) | 2/23 (8.7) | 17/222 (7.7) |
| 持続中の重度の有害事象 | 33 (4.9) | 33 (4.9) | 6 (5.4) | 36 (5.3) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の有害事象 | 20/241 (8.3) | 18/223 (8.1) | 2/23 (8.7) | 24/222 (10.8) |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 85 (12.6) | 86 (12.8) | 25 (22.5) | 91 (13.5) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 48 (7.1) | 42 (6.2) | 4 (3.6) | 45 (6.7) |
| 死亡 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 6 (0.9) |

Data Source: IV-ISS T15

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は中止日（8 週フォローアップ時を除く）に持続中の有害事象。

2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

IV-CRD 試験における有害事象の概略（76 週）を表 2.7.4.2-2 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、有害事象の発現割合はベリムマブの各用量群で同程度であり（1 mg/kg-iv 群 93.3%、10 mg/kg-iv 群 93.0%）、プラセボ iv 群（92.7%）とも同程度であった。

治験薬との因果関係、重症度、重篤度、治験薬投与の中断・中止の有無により有害事象を分類したとき、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に顕著な差は認められなかった。ベリムマブの用量を 1 mg/kg から 10 mg/kg に増量しても、有害事象の発現割合、重症度、重篤度及び治験薬の投与中断・中止が増加することはなかった。

**表 2.7.4.2-2　有害事象の概略：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 626 (92.7) | 628 (93.3) | 107 (96.4) | 627 (93.0) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 288 (42.7) | 274 (40.7) | 53 (47.7) | 272 (40.4) |
| 重篤な有害事象 | 112 (16.6) | 131 (19.5) | 15 (13.5) | 121 (18.0) |
| 重度の有害事象 | 107 (15.9) | 107 (15.9) | 26 (23.4) | 104 (15.4) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 151 (22.4) | 162 (24.1) | 32 (28.8) | 157 (23.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象 | 35 (5.2) | 38 (5.6) | 1 (0.9) | 31 (4.6) |
| 治験薬との因果関係がある重度の有害事象 | 28 (4.1) | 30 (4.5) | 5 (4.5) | 24 (3.6) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の有害事象 | 45 (6.7) | 47 (7.0) | 5 (4.5) | 40 (5.9) |
| 持続中の有害事象 [1] | 433 (64.1) | 406 (60.3) | 81 (73.0) | 423 (62.8) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の有害事象 [2] | 166/262 (63.4) | 132/245 (53.9) | 16/23 (69.6) | 158/253 (62.5) |
| 持続中の重篤な有害事象 | 26 (3.9) | 26 (3.9) | 3 (2.7) | 31 (4.6) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な有害事象 | 13/262 (5.0) | 18/245 (7.3) | 2/23 (8.7) | 19/253 (7.5) |
| 持続中の重度の有害事象 | 34 (5.0) | 31 (4.6) | 6 (5.4) | 34 (5.0) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の有害事象 | 21/262 (8.0) | 19/245 (7.8) | 2/23 (8.7) | 26/253 (10.3) |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 91 (13.5) | 93 (13.8) | 25 (22.5) | 94 (13.9) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 50 (7.4) | 43 (6.4) | 4 (3.6) | 46 (6.8) |
| 死亡 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 6 (0.9) |

Data Source: IV-ISS T15_w76

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は中止日（8 週フォローアップ時を除く）に持続中の有害事象。

2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

#### 2.7.4.2.1.1.1.1. 有害事象

**SOC ごとの有害事象**

IV-CRD 試験における SOC ごとの有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-3 に示す。各 SOC の有害事象発現割合はベリムマブ 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。発現割合が最も高かったのは SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、プラセボ iv 群（66.7%）に比べて 1 mg/kg-iv 群（71.0%）及び 10 mg/kg-iv 群（69.9%）がわずかに高かった。

他の SOC の有害事象発現割合は高い順に「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、これらの SOC ではプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の発現割合は同様であった。また、「精神障害」、「眼障害」、「心臓障害」の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。

**表 2.7.4.2-3 SOC ごとの有害事象の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 624 (92.4) | 626 (93.0) | 107 (96.4) | 625 (92.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 450 (66.7) | 478 (71.0) | 88 (79.3) | 471 (69.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 310 (45.9) | 286 (42.5) | 72 (64.9) | 297 (44.1) |
| 胃腸障害 | 268 (39.7) | 261 (38.8) | 61 (55.0) | 288 (42.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 235 (34.8) | 251 (37.3) | 65 (58.6) | 233 (34.6) |
| 神経系障害 | 241 (35.7) | 231 (34.3) | 58 (52.3) | 249 (36.9) |
| 全身障害および投与局所様態 | 206 (30.5) | 193 (28.7) | 63 (56.8) | 215 (31.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 179 (26.5) | 176 (26.2) | 39 (35.1) | 159 (23.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 114 (16.9) | 112 (16.6) | 37 (33.3) | 123 (18.2) |
| 臨床検査 | 103 (15.3) | 93 (13.8) | 41 (36.9) | 95 (14.1) |
| 血管障害 | 103 (15.3) | 94 (14.0) | 23 (20.7) | 95 (14.1) |
| 精神障害 | 82 (12.1) | 103 (15.3) | 25 (22.5) | 100 (14.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 90 (13.3) | 85 (12.6) | 21 (18.9) | 87 (12.9) |
| 腎および尿路障害 | 82 (12.1) | 63 (9.4) | 15 (13.5) | 73 (10.8) |
| 代謝および栄養障害 | 67 (9.9) | 62 (9.2) | 18 (16.2) | 78 (11.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 68 (10.1) | 73 (10.8) | 12 (10.8) | 69 (10.2) |
| 眼障害 | 59 (8.7) | 70 (10.4) | 15 (13.5) | 73 (10.8) |
| 心臓障害 | 45 (6.7) | 44 (6.5) | 14 (12.6) | 55 (8.2) |
| 耳および迷路障害 | 33 (4.9) | 45 (6.7) | 9 (8.1) | 28 (4.2) |
| 免疫系障害 | 21 (3.1) | 30 (4.5) | 5 (4.5) | 19 (2.8) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 25 (3.7) | 24 (3.6) | 3 (2.7) | 18 (2.7) |
| 肝胆道系障害 | 18 (2.7) | 16 (2.4) | 6 (5.4) | 15 (2.2) |
| 外科および内科処置 | 13 (1.9) | 9 (1.3) | 10 (9.0) | 14 (2.1) |
| 内分泌障害 | 8 (1.2) | 13 (1.9) | 5 (4.5) | 11 (1.6) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 5 (0.7) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 社会環境 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15, T17
MedDRA 12.0/J 12.0

SOC ごとの有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-4 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、これらの結果に変化はなかった。各 SOC の有害事象発現割合は 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

**表 2.7.4.2-4　SOC ごとの有害事象の発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 626 (92.7) | 628 (93.3) | 107 (96.4) | 627 (93.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 455 (67.4) | 484 (71.9) | 88 (79.3) | 477 (70.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 315 (46.7) | 294 (43.7) | 72 (64.9) | 305 (45.3) |
| 胃腸障害 | 276 (40.9) | 267 (39.7) | 61 (55.0) | 296 (43.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 241 (35.7) | 255 (37.9) | 65 (58.6) | 240 (35.6) |
| 神経系障害 | 242 (35.9) | 238 (35.4) | 58 (52.3) | 257 (38.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 209 (31.0) | 200 (29.7) | 63 (56.8) | 219 (32.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 183 (27.1) | 187 (27.8) | 39 (35.1) | 164 (24.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 121 (17.9) | 116 (17.2) | 37 (33.3) | 127 (18.8) |
| 臨床検査 | 106 (15.7) | 98 (14.6) | 41 (36.9) | 98 (14.5) |
| 精神障害 | 84 (12.4) | 108 (16.0) | 25 (22.5) | 107 (15.9) |
| 血管障害 | 106 (15.7) | 96 (14.3) | 23 (20.7) | 99 (14.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 96 (14.2) | 87 (12.9) | 21 (18.9) | 88 (13.1) |
| 腎および尿路障害 | 85 (12.6) | 64 (9.5) | 15 (13.5) | 77 (11.4) |
| 眼障害 | 64 (9.5) | 78 (11.6) | 15 (13.5) | 77 (11.4) |
| 代謝および栄養障害 | 70 (10.4) | 64 (9.5) | 18 (16.2) | 80 (11.9) |
| 生殖系および乳房障害 | 68 (10.1) | 77 (11.4) | 12 (10.8) | 72 (10.7) |
| 心臓障害 | 47 (7.0) | 48 (7.1) | 14 (12.6) | 56 (8.3) |
| 耳および迷路障害 | 34 (5.0) | 47 (7.0) | 9 (8.1) | 30 (4.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 27 (4.0) | 30 (4.5) | 3 (2.7) | 21 (3.1) |
| 免疫系障害 | 24 (3.6) | 30 (4.5) | 5 (4.5) | 20 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 18 (2.7) | 16 (2.4) | 6 (5.4) | 16 (2.4) |
| 外科および内科処置 | 13 (1.9) | 9 (1.3) | 10 (9.0) | 14 (2.1) |
| 内分泌障害 | 12 (1.8) | 13 (1.9) | 5 (4.5) | 13 (1.9) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 5 (0.7) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 社会環境 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T17_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

**よく見られた有害事象**

IV-CRD 試験でよく見られた有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-5 に示す。ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群のすべてで 10%超に発現した有害事象は頭痛（20.5～21.1%）、上気道感染（17.5～19.3%）、関節痛（14.9～16.6%）、悪心（12.1～14.7%）及び尿路感染（12.1～13.7%）であった。

よく見られた有害事象のうち、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で発現割合の高かったものは下痢（1 mg/kg-iv 群で 12.0%、10 mg/kg-iv 群で 11.9%、プラセボ iv 群で 9.2%）であった。気管支炎の発現割合は 1 mg/kg-iv 群及びプラセボ iv 群（それぞれ 6.4 及び 5.2%）に比べて 10 mg/kg-iv 群（8.9%）で高かった。同様に、悪心の発現割合も 1 mg/kg-iv 群及びプラセボ iv 群（それぞれ 13.1 及び 12.1%）に比べて 10 mg/kg-iv 群（14.7%）で高かった。プラセボ iv 群に比べて 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で発現割合がわずかに高かったその他の有害事象は発熱（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 7.7、7.7 及び 9.6%）及び鼻咽頭炎（それぞれ 7.1、8.5 及び 9.1%）であった。もう 1 つ注目すべき事実として、一部の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群よりもプラセボ iv 群の方が高かった（高血圧、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹等）。全体的に、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群及びプラセボ iv 群の有害事象発現割合の差は小さく、高用量のベリムマブを投与しても、有害事象の発現割合が上昇することはなかった。

**表 2.7.4.2-5　よく見られた有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%超に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 624 (92.4) | 626 (93.0) | 107 (96.4) | 625 (92.7) |
| 頭痛 | 140 (20.7) | 138 (20.5) | 30 (27.0) | 142 (21.1) |
| 上気道感染 | 130 (19.3) | 128 (19.0) | 36 (32.4) | 118 (17.5) |
| 関節痛 | 112 (16.6) | 100 (14.9) | 32 (28.8) | 109 (16.2) |
| 悪心 | 82 (12.1) | 88 (13.1) | 22 (19.8) | 99 (14.7) |
| 尿路感染 | 82 (12.1) | 92 (13.7) | 19 (17.1) | 87 (12.9) |
| 下痢 | 62 (9.2) | 81 (12.0) | 23 (20.7) | 80 (11.9) |
| 疲労 | 70 (10.4) | 71 (10.5) | 33 (29.7) | 66 (9.8) |
| 背部痛 | 62 (9.2) | 64 (9.5) | 15 (13.5) | 60 (8.9) |
| 末梢性浮腫 | 54 (8.0) | 62 (9.2) | 19 (17.1) | 56 (8.3) |
| 発熱 | 52 (7.7) | 52 (7.7) | 17 (15.3) | 65 (9.6) |
| 鼻咽頭炎 | 48 (7.1) | 57 (8.5) | 2 (1.8) | 61 (9.1) |
| 咳嗽 | 49 (7.3) | 54 (8.0) | 8 (7.2) | 52 (7.7) |
| 嘔吐 | 44 (6.5) | 49 (7.3) | 15 (13.5) | 46 (6.8) |
| 副鼻腔炎 | 54 (8.0) | 34 (5.1) | 15 (13.5) | 49 (7.3) |
| 気管支炎 | 35 (5.2) | 43 (6.4) | 12 (10.8) | 60 (8.9) |
| 筋肉痛 | 47 (7.0) | 46 (6.8) | 10 (9.0) | 46 (6.8) |
| インフルエンザ | 42 (6.2) | 47 (7.0) | 11 (9.9) | 47 (7.0) |
| 高血圧 | 55 (8.1) | 42 (6.2) | 5 (4.5) | 43 (6.4) |
| 関節炎 | 41 (6.1) | 35 (5.2) | 21 (18.9) | 40 (5.9) |
| 発疹 | 35 (5.2) | 46 (6.8) | 17 (15.3) | 35 (5.2) |
| 浮動性めまい | 42 (6.2) | 38 (5.6) | 12 (10.8) | 37 (5.5) |
| 不眠症 | 36 (5.3) | 37 (5.5) | 5 (4.5) | 44 (6.5) |

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 四肢痛 | 27 (4.0) | 35 (5.2) | 13 (11.7) | 40 (5.9) |
| うつ病 | 25 (3.7) | 41 (6.1) | 12 (10.8) | 35 (5.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 35 (5.2) | 23 (3.4) | 12 (10.8) | 36 (5.3) |
| 腹痛 | 35 (5.2) | 33 (4.9) | 5 (4.5) | 32 (4.7) |
| 胃腸炎 | 32 (4.7) | 36 (5.3) | 3 (2.7) | 25 (3.7) |
| 貧血 | 31 (4.6) | 27 (4.0) | 7 (6.3) | 30 (4.5) |
| 脱毛症 | 33 (4.9) | 24 (3.6) | 9 (8.1) | 26 (3.9) |
| 非心臓性胸痛 | 34 (5.0) | 23 (3.4) | 6 (5.4) | 28 (4.2) |
| 片頭痛 | 27 (4.0) | 23 (3.4) | 6 (5.4) | 34 (5.0) |
| SLE 関節炎 | 34 (5.0) | 21 (3.1) | 2 (1.8) | 29 (4.3) |
| 体重増加 | 24 (3.6) | 24 (3.6) | 8 (7.2) | 27 (4.0) |
| 呼吸困難 | 31 (4.6) | 20 (3.0) | 8 (7.2) | 15 (2.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 21 (3.1) | 22 (3.3) | 8 (7.2) | 21 (3.1) |
| 筋骨格痛 | 22 (3.3) | 18 (2.7) | 11 (9.9) | 20 (3.0) |
| 不安 | 17 (2.5) | 30 (4.5) | 7 (6.3) | 15 (2.2) |
| 外陰腟真菌感染 | 22 (3.3) | 20 (3.0) | 8 (7.2) | 18 (2.7) |
| 白血球減少症 | 15 (2.2) | 20 (3.0) | 6 (5.4) | 25 (3.7) |
| 関節腫脹 | 18 (2.7) | 17 (2.5) | 11 (9.9) | 18 (2.7) |
| 挫傷 | 17 (2.5) | 18 (2.7) | 7 (6.3) | 19 (2.8) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 25 (3.7) | 15 (2.2) | 6 (5.4) | 14 (2.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 15 (2.2) | 19 (2.8) | 6 (5.4) | 15 (2.2) |
| 蛋白尿 | 21 (3.1) | 11 (1.6) | 7 (6.3) | 15 (2.2) |
| 蕁麻疹 | 15 (2.2) | 14 (2.1) | 7 (6.3) | 15 (2.2) |
| 紅斑 | 12 (1.8) | 19 (2.8) | 10 (9.0) | 8 (1.2) |
| 疼痛 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 6 (5.4) | 13 (1.9) |
| 注入部位血管外漏出 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 12 (10.8) | 2 (0.3) |
| 滑膜炎 | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 6 (5.4) | 10 (1.5) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 8 (7.2) | 5 (0.7) |
| ウイルス感染 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 7 (6.3) | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15, T21
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-6 に示す。BEL110751 試験の 76 週までのデータを含めた場合でも、有害事象のプロファイルは最初の 52 週間と顕著な違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-6　　よく見られた有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 626 (92.7) | 628 (93.3) | 107 (96.4) | 627 (93.0) |
| 頭痛 | 140 (20.7) | 143 (21.2) | 30 (27.0) | 145 (21.5) |
| 上気道感染 | 138 (20.4) | 130 (19.3) | 36 (32.4) | 119 (17.7) |
| 関節痛 | 117 (17.3) | 104 (15.5) | 32 (28.8) | 113 (16.8) |
| 悪心 | 85 (12.6) | 90 (13.4) | 22 (19.8) | 102 (15.1) |
| 尿路感染 | 86 (12.7) | 96 (14.3) | 19 (17.1) | 90 (13.4) |
| 下痢 | 67 (9.9) | 82 (12.2) | 23 (20.7) | 82 (12.2) |
| 疲労 | 71 (10.5) | 71 (10.5) | 33 (29.7) | 66 (9.8) |
| 背部痛 | 62 (9.2) | 66 (9.8) | 15 (13.5) | 62 (9.2) |
| 末梢性浮腫 | 55 (8.1) | 63 (9.4) | 19 (17.1) | 58 (8.6) |
| 発熱 | 53 (7.9) | 54 (8.0) | 17 (15.3) | 65 (9.6) |
| 鼻咽頭炎 | 49 (7.3) | 62 (9.2) | 2 (1.8) | 66 (9.8) |
| 咳嗽 | 52 (7.7) | 57 (8.5) | 8 (7.2) | 54 (8.0) |
| 副鼻腔炎 | 57 (8.4) | 36 (5.3) | 15 (13.5) | 51 (7.6) |
| 気管支炎 | 36 (5.3) | 47 (7.0) | 12 (10.8) | 62 (9.2) |
| 嘔吐 | 45 (6.7) | 49 (7.3) | 15 (13.5) | 47 (7.0) |
| 筋肉痛 | 50 (7.4) | 48 (7.1) | 10 (9.0) | 47 (7.0) |
| インフルエンザ | 45 (6.7) | 47 (7.0) | 11 (9.9) | 49 (7.3) |
| 高血圧 | 56 (8.3) | 44 (6.5) | 5 (4.5) | 45 (6.7) |
| 関節炎 | 41 (6.1) | 36 (5.3) | 21 (18.9) | 40 (5.9) |
| 発疹 | 36 (5.3) | 46 (6.8) | 17 (15.3) | 37 (5.5) |
| 不眠症 | 37 (5.5) | 41 (6.1) | 5 (4.5) | 47 (7.0) |
| 浮動性めまい | 42 (6.2) | 38 (5.6) | 12 (10.8) | 37 (5.5) |
| 四肢痛 | 29 (4.3) | 36 (5.3) | 13 (11.7) | 43 (6.4) |
| うつ病 | 27 (4.0) | 42 (6.2) | 12 (10.8) | 39 (5.8) |
| 腹痛 | 36 (5.3) | 35 (5.2) | 5 (4.5) | 36 (5.3) |
| 口腔内潰瘍形成 | 35 (5.2) | 23 (3.4) | 12 (10.8) | 36 (5.3) |
| 胃腸炎 | 32 (4.7) | 37 (5.5) | 3 (2.7) | 27 (4.0) |
| 非心臓性胸痛 | 37 (5.5) | 27 (4.0) | 6 (5.4) | 29 (4.3) |
| 貧血 | 34 (5.0) | 27 (4.0) | 7 (6.3) | 30 (4.5) |
| そう痒症 | 32 (4.7) | 27 (4.0) | 4 (3.6) | 34 (5.0) |
| 片頭痛 | 28 (4.1) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 34 (5.0) |
| 脱毛症 | 33 (4.9) | 24 (3.6) | 9 (8.1) | 26 (3.9) |
| 体重増加 | 25 (3.7) | 26 (3.9) | 8 (7.2) | 30 (4.5) |
| SLE 関節炎 | 34 (5.0) | 21 (3.1) | 2 (1.8) | 29 (4.3) |
| 呼吸困難 | 32 (4.7) | 21 (3.1) | 8 (7.2) | 15 (2.2) |
| 外陰腟真菌感染 | 26 (3.9) | 23 (3.4) | 8 (7.2) | 19 (2.8) |
| 筋骨格痛 | 24 (3.6) | 20 (3.0) | 11 (9.9) | 20 (3.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 23 (3.4) | 22 (3.3) | 8 (7.2) | 22 (3.3) |
| 不安 | 19 (2.8) | 30 (4.5) | 7 (6.3) | 15 (2.2) |
| 白血球減少症 | 17 (2.5) | 20 (3.0) | 6 (5.4) | 25 (3.7) |
| 関節腫脹 | 19 (2.8) | 17 (2.5) | 11 (9.9) | 19 (2.8) |
| 挫傷 | 19 (2.8) | 18 (2.7) | 7 (6.3) | 19 (2.8) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 26 (3.9) | 15 (2.2) | 6 (5.4) | 14 (2.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 16 (2.4) | 20 (3.0) | 6 (5.4) | 16 (2.4) |
| 蛋白尿 | 21 (3.1) | 12 (1.8) | 7 (6.3) | 16 (2.4) |
| 蕁麻疹 | 17 (2.5) | 14 (2.1) | 7 (6.3) | 15 (2.2) |

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 紅斑 | 13 (1.9) | 19 (2.8) | 10 (9.0) | 8 (1.2) |
| 疼痛 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 6 (5.4) | 13 (1.9) |
| 注入部位血管外漏出 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 12 (10.8) | 2 (0.3) |
| 滑膜炎 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 6 (5.4) | 10 (1.5) |
| ウイルス感染 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 7 (6.3) | 1 (0.1) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 8 (7.2) | 5 (0.7) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T21_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

**有害事象の相対リスク**

IV-CRD 試験における有害事象（発現割合上位 20 位まで）の発現割合及び相対リスク（52 週）を図 2.7.4.2-1 に示す。上位 20 位までの有害事象の発現割合は 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群及びプラセボ iv 群で同程度であった。プラセボ iv 群に対する相対リスクは 1 mg/kg-iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同程度であったが、気管支炎は例外であった。また、下痢の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で高かったが、相対リスクは 2 未満であり、信頼区間に 1 が含まれていた。

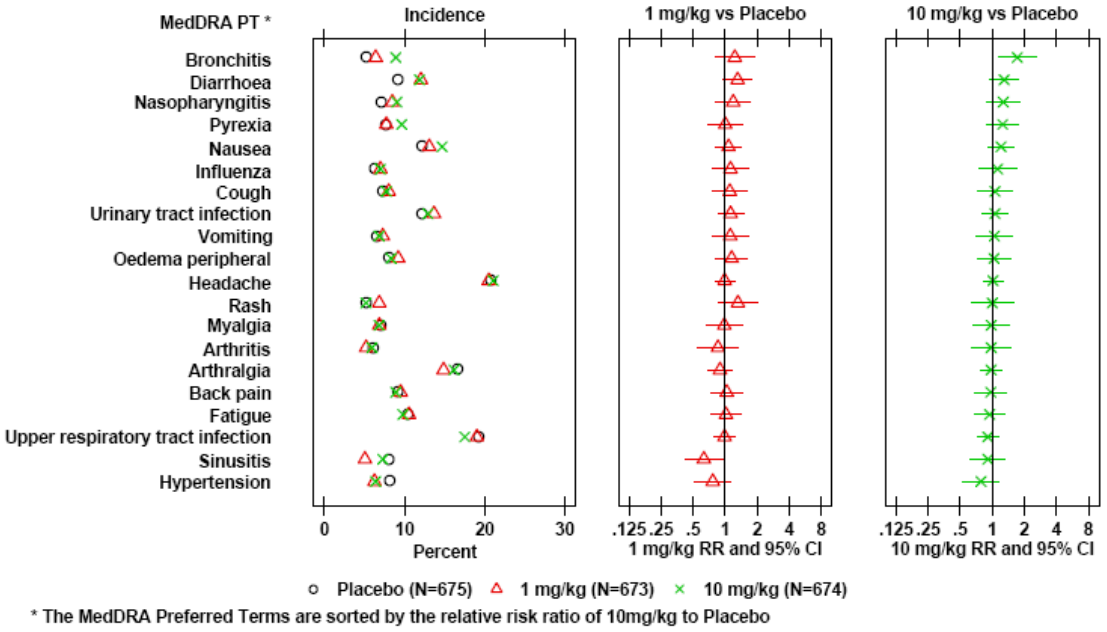
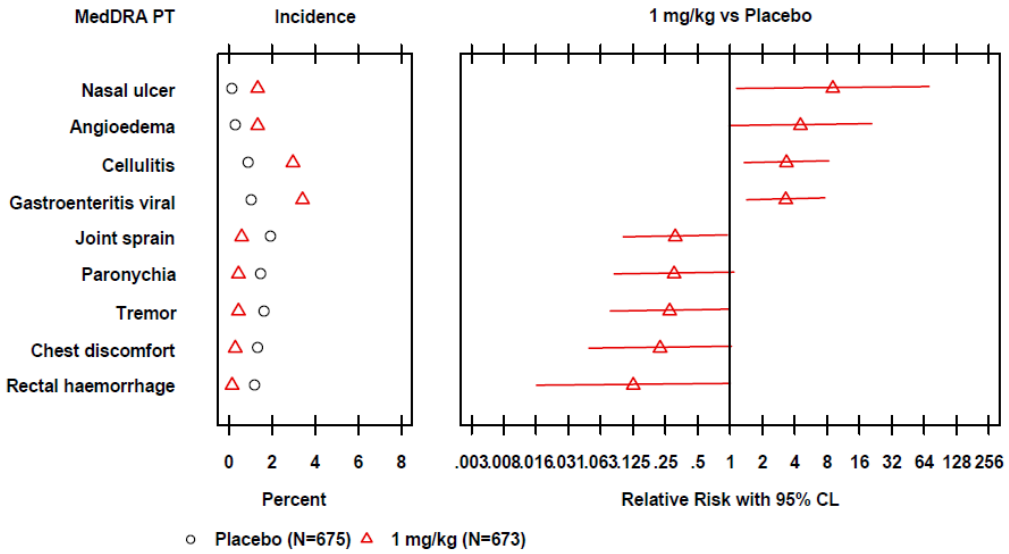



**図 2.7.4.2-1　有害事象（発現割合上位 20 位まで）の発現割合及び相対リスク：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

Data Source: IV-SCS Figure 2

プラセボ iv 群に対する相対リスクが 3 を超え、かつ絶対リスクの差が 1%を超える有害事象を図 2.7.4.2-2 に示す。相対リスクが 3 を超える有害事象は非常に少なかった。1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群のいずれかで相対リスクが高く、信頼区間に 1 を含まない有害事象は鼻潰瘍、蜂巣炎及びウイルス性胃腸炎のみであった。これらの有害事象の発現割合はいずれの群でも低かった（鼻潰瘍：プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 0.1%、1.3%、0.9%、蜂巣炎：0.9%、3.0%、1.2%、ウイルス性胃腸炎：1.0%、3.4%、3.3%）。



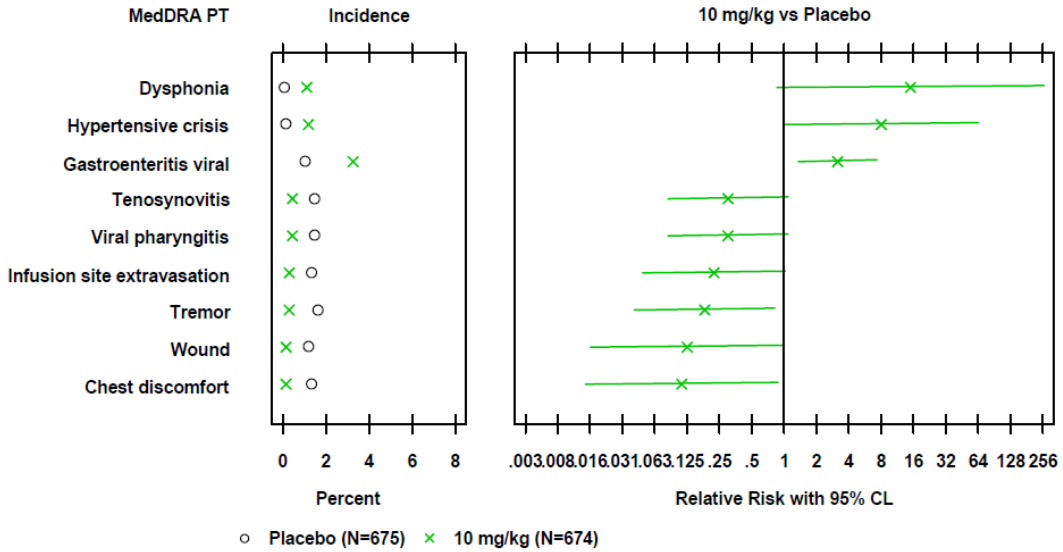




**図 2.7.4.2-2　　相対リスクが 3 を超え、かつ絶対リスクの差が 1%を超える有害事象：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

Data Source: IV-ISS F4, F6

**有害事象の 100 人年当たりの発現率**

IV-CRD 試験における、100 人年当たりの発現率で示した有害事象の概略（52 週）を表 2.7.4.2-7 に示す。長期の治験薬曝露による有害事象増加の有無を検討するため、有害事象の発現率を 6 ヵ月ごとに集計した。比較可能とするため、有害事象発現例数を各期間の曝露量（人年）で補正した。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、重篤及び／又は重度の有害事象の発現率は第 2 期間（0.5～1 年）に比べて第 1 期間（0～0.5 年）の方が高かった。

有害事象の発現率は、第 1 期間、第 2 期間ともにいずれの群でも同様であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、第 1 期間ではプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群の方がわずかに低かった（プラセボ iv 群 70.4/100 人年、1 mg/kg-iv 群 64.1/100 人年、10 mg/kg-iv 群 67.5/100 人年）。第 2 期間では、第 1 期間に比べて発現率は低かったが、いずれの群でもおおむね同程度であった（プラセボ iv 群 42.6/100 人年、1 mg/kg-iv 群 41.7/100 人年、10 mg/kg-iv 群 39.7/100 人年）。

第 1 期間では、重篤な有害事象、重篤及び／又は重度の有害事象の発現率はベリムマブ iv 群でわずかに高かった。重度の有害事象の発現率は投与群を通して同程度であったことから、後者は重篤な有害事象の発現率によるものであった。第 2 期間における重篤な有害事象、重度の有害事象、重篤及び／又は重度の有害事象の発現率は低く、投与群全体を通しておおむね同程度であった。

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある重度の有害事象、治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の有害事象の発現率は低く（すべて 10/100 人年未満）、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でおおむね同程度であり、プラセボ iv 群とも同様であった。

第 1 期間における治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でおおむね同程度であり、プラセボ iv 群に比べてわずかに高かった。第 2 期間では、プラセボ iv 群の発現率は第 1 期間と同様であったが、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群では低下し、投与群を通して同程度になった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でおおむね同程度であり、第 1 期間及び第 2 期間で類似していた。

IV-CRD 試験では 14 例が死亡し、その内訳はプラセボ iv 群 3 例、1 mg/kg-iv 群 5 例、10 mg/kg-iv 群 6 例であった。これらのうち 8 例の死亡は第 1 期間に、6 例は第 2 期間に報告された。

**表 2.7.4.2-7　100 人年当たりの発現率で示した有害事象の概略：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | 期間[1] | プラセボ iv 群 N=675 例数（率）[2] | 1 mg/kg-iv 群 N=673 例数（率） | 4 mg/kg-iv 群 N=111 例数（率） | 10 mg/kg-iv 群 N=674 例数（率） |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露量（人年） | 0～0.5 年 | 325.05 | 321.21 | 52.86 | 323.19 |
| | 0.5～1.0 年 | 300.23 | 304.23 | 60.17 | 307.06 |
| 有害事象発現例数 | 0～0.5 年 | 578 (177.8) | 581 (180.9) | 105 (198.6) | 573 (177.3) |
| | 0.5～1.0 年 | 476 (158.5) | 485 (159.4) | 94 (156.2) | 503 (163.8) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 0～0.5 年 | 229 (70.4) | 206 (64.1) | 45 (85.1) | 218 (67.5) |
| | 0.5～1.0 年 | 128 (42.6) | 127 (41.7) | 30 (49.9) | 122 (39.7) |
| 重篤な有害事象 | 0～0.5 年 | 63 (19.4) | 81 (25.2) | 9 (17.0) | 74 (22.9) |
| | 0.5～1.0 年 | 51 (17.0) | 46 (15.1) | 6 (10.0) | 50 (16.3) |
| 重度の有害事象 | 0～0.5 年 | 62 (19.1) | 67 (20.9) | 14 (26.5) | 61 (18.9) |
| | 0.5～1.0 年 | 44 (14.7) | 35 (11.5) | 14 (23.3) | 42 (13.7) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 0～0.5 年 | 89 (27.4) | 102 (31.8) | 18 (34.1) | 95 (29.4) |
| | 0.5～1.0 年 | 63 (21.0) | 56 (18.4) | 16 (26.6) | 66 (21.5) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象 | 0～0.5 年 | 13 (4.0) | 18 (5.6) | 0 | 21 (6.5) |
| | 0.5～1.0 年 | 20 (6.7) | 14 (4.6) | 1 (1.7) | 10 (3.3) |
| 治験薬との因果関係がある重度の有害事象 | 0～0.5 年 | 14 (4.3) | 15 (4.7) | 1 (1.9) | 17 (5.3) |
| | 0.5～1.0 年 | 13 (4.3) | 10 (3.3) | 4 (6.6) | 9 (2.9) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の有害事象 | 0～0.5 年 | 20 (6.2) | 23 (7.2) | 1 (1.9) | 27 (8.4) |
| | 0.5～1.0 年 | 21 (7.0) | 18 (5.9) | 4 (6.6) | 13 (4.2) |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 0～0.5 年 | 44 (13.5) | 51 (15.9) | 16 (30.3) | 54 (16.7) |
| | 0.5～1.0 年 | 40 (13.3) | 34 (11.2) | 14 (23.3) | 43 (14.0) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0～0.5 年 | 27 (8.3) | 22 (6.8) | 2 (3.8) | 22 (6.8) |
| | 0.5～1.0 年 | 19 (6.3) | 19 (6.2) | 2 (3.3) | 21 (6.8) |
| 死亡 | 0～0.5 年 | 2 (0.6) | 4 (1.2) | 0 | 2 (0.6) |
| | 0.5～1.0 年 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 4 (1.3) |

Data Source: IV-ISS T23

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. LBSL02 及び BEL110752 試験では、0.5～1.0 年のカテゴリーを被験者の最終来院時までとし、8 週フォローアップ来院時までを含めた。

2. 率は 100 人年当たりの有害事象発現例数とした。

よく見られた有害事象の 100 人年当たりの発現率（52 週）を表 2.7.4.2-8 に示す。上位 20 位までの有害事象について評価した結果、大部分の有害事象では試験継続中に発現率が低下した。一部の例外は SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、上気道感染の発現率はプラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群で第 2 期間に上昇したが（プラセボ iv 群 21.8⇒26.0/100 人年、1 mg/kg-iv 群 18.4⇒27.0/100 人年）、10 mg/kg-iv 群では一定であった（20.1～21.8/100 人年）。鼻咽頭炎の発現率は第 2 期間に 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でわずかに上昇したが（1 mg/kg-iv 群 8.7⇒10.2/100 人年、10 mg/kg-iv 群 8.7⇒11.1/100 人年）、プラセボ iv 群では一定であった（7.7⇒7.3/100 人年）。全体として、有害事象の 100 人年当たりの発現率にプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の間で顕著な差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-8　よく見られた有害事象の 100 人年当たりの発現率（上位 20 事象）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | 期間[1] | プラセボ iv 群 N=675 例数（率）[2] | 1 mg/kg-iv 群 N=673 例数（率） | 4 mg/kg-iv 群 N=111 例数（率） | 10 mg/kg-iv 群 N=674 例数（率） |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 0～0.5 年 | 578 (177.8) | 581 (180.9) | 105 (198.6) | 573 (177.3) |
| | 0.5～1.0 年 | 476 (158.5) | 485 (159.4) | 94 (156.2) | 503 (163.8) |
| 悪心 | 0-0.5 年 | 64 (19.7) | 66 (20.5) | 12 (22.7) | 74 (22.9) |
| | 0.5-1.0 年 | 23 (7.7) | 25 (8.2) | 14 (23.3) | 32 (10.4) |
| 下痢 | 0-0.5 年 | 42 (12.9) | 54 (16.8) | 12 (22.7) | 54 (16.7) |
| | 0.5-1.0 年 | 24 (8.0) | 32 (10.5) | 11 (18.3) | 34 (11.1) |
| 嘔吐 | 0-0.5 年 | 34 (10.5) | 35 (10.9) | 7 (13.2) | 31 (9.6) |
| | 0.5-1.0 年 | 17 (5.7) | 17 (5.6) | 9 (15.0) | 20 (6.5) |
| 疲労 | 0-0.5 年 | 52 (16.0) | 52 (16.2) | 24 (45.4) | 51 (15.8) |
| | 0.5-1.0 年 | 24 (8.0) | 19 (6.2) | 12 (19.9) | 23 (7.5) |
| 末梢性浮腫 | 0-0.5 年 | 32 (9.8) | 37 (11.5) | 15 (28.4) | 39 (12.1) |
| | 0.5-1.0 年 | 19 (6.3) | 26 (8.5) | 6 (10.0) | 22 (7.2) |
| 発熱 | 0-0.5 年 | 33 (10.2) | 35 (10.9) | 11 (20.8) | 46 (14.2) |
| | 0.5-1.0 年 | 21 (7.0) | 20 (6.6) | 7 (11.6) | 23 (7.5) |
| 上気道感染 | 0-0.5 年 | 71 (21.8) | 59 (18.4) | 18 (34.1) | 65 (20.1) |
| | 0.5-1.0 年 | 78 (26.0) | 82 (27.0) | 26 (43.2) | 67 (21.8) |
| 尿路感染 | 0-0.5 年 | 45 (13.8) | 54 (16.8) | 12 (22.7) | 62 (19.2) |
| | 0.5-1.0 年 | 42 (14.0) | 51 (16.8) | 15 (24.9) | 34 (11.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0-0.5 年 | 25 (7.7) | 28 (8.7) | 1 (1.9) | 28 (8.7) |
| | 0.5-1.0 年 | 22 (7.3) | 31 (10.2) | 1 (1.7) | 34 (11.1) |
| 副鼻腔炎 | 0-0.5 年 | 28 (8.6) | 24 (7.5) | 9 (17.0) | 22 (6.8) |
| | 0.5-1.0 年 | 29 (9.7) | 11 (3.6) | 6 (10.0) | 30 (9.8) |
| 気管支炎 | 0-0.5 年 | 15 (4.6) | 17 (5.3) | 5 (9.5) | 34 (10.5) |
| | 0.5-1.0 年 | 16 (5.3) | 24 (7.9) | 8 (13.3) | 30 (9.8) |
| インフルエンザ | 0-0.5 年 | 26 (8.0) | 27 (8.4) | 6 (11.4) | 25 (7.7) |
| | 0.5-1.0 年 | 21 (7.0) | 21 (6.9) | 6 (10.0) | 23 (7.5) |
| 関節痛 | 0-0.5 年 | 78 (24.0) | 64 (19.9) | 18 (34.1) | 77 (23.8) |
| | 0.5-1.0 年 | 46 (15.3) | 44 (14.5) | 22 (36.6) | 45 (14.7) |
| 背部痛 | 0-0.5 年 | 35 (10.8) | 39 (12.1) | 10 (18.9) | 36 (11.1) |
| | 0.5-1.0 年 | 27 (9.0) | 21 (6.9) | 7 (11.6) | 24 (7.8) |
| 筋肉痛 | 0-0.5 年 | 32 (9.8) | 31 (9.7) | 7 (13.2) | 34 (10.5) |
| | 0.5-1.0 年 | 17 (5.7) | 14 (4.6) | 3 (5.0) | 15 (4.9) |
| 関節炎 | 0-0.5 年 | 34 (10.5) | 26 (8.1) | 14 (26.5) | 26 (8.0) |
| | 0.5-1.0 年 | 8 (2.7) | 12 (3.9) | 11 (18.3) | 17 (5.5) |
| 頭痛 | 0-0.5 年 | 109 (33.5) | 91 (28.3) | 21 (39.7) | 107 (33.1) |
| | 0.5-1.0 年 | 41 (13.7) | 58 (19.1) | 12 (19.9) | 56 (18.2) |
| 咳嗽 | 0-0.5 年 | 27 (8.3) | 29 (9.0) | 5 (9.5) | 27 (8.4) |
| | 0.5-1.0 年 | 24 (8.0) | 26 (8.5) | 4 (6.6) | 28 (9.1) |
| 発疹 | 0-0.5 年 | 23 (7.1) | 33 (10.3) | 11 (20.8) | 20 (6.2) |
| | 0.5-1.0 年 | 13 (4.3) | 15 (4.9) | 7 (11.6) | 17 (5.5) |
| 高血圧 | 0-0.5 年 | 33 (10.2) | 26 (8.1) | 2 (3.8) | 27 (8.4) |
| | 0.5-1.0 年 | 25 (8.3) | 16 (5.3) | 3 (5.0) | 17 (5.5) |

Data Source: IV-ISS T23, T27
MedDRA 12.0/J 12.0
1. LBSL02 及び BEL110752 試験では、0.5～1.0 年のカテゴリーを被験者の最終来院時までとし、8 週フォローアップ来院時までを含めた。
2. 率は 100 人年当たりの有害事象発現例数とした。

#### 2.7.4.2.1.1.1.2. 重度の有害事象

IV-CRD 試験における重度の有害事象の SOC ごとの発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-9 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-1）。重度（Grade 3 又は 4）の有害事象は 1 mg/kg-iv 群では 15.5%、10 mg/kg-iv 群では 15.3%で報告され、この発現割合はプラセボ iv 群（15.4%）と同程度であった。

すべての有害事象と同様に、発現割合が最も高かったのは SOC「感染症および寄生虫症」の事象であり、その発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で同程度であった（それぞれ 3.7、3.9 及び 3.3%）。次いで発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」（2.4～2.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（1.9～2.7%）及び「神経系障害」（2.1～2.8%）であり、続いて「血液およびリンパ系障害」（0.9～1.8%）、「全身障害および投与局所様態」（1.0～2.2%）、及び「皮膚および皮下組織障害」（1.2～2.1%）であった。その他の SOC では、いずれの群でも発現割合は 2%未満であった。

**表 2.7.4.2-9 重度の有害事象の SOC ごとの発現割合：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 104 (15.4) | 104 (15.5) | 26 (23.4) | 103 (15.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 25 (3.7) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 22 (3.3) |
| 胃腸障害 | 18 (2.7) | 16 (2.4) | 3 (2.7) | 17 (2.5) |
| 神経系障害 | 14 (2.1) | 14 (2.1) | 7 (6.3) | 19 (2.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 18 (2.7) | 13 (1.9) | 3 (2.7) | 15 (2.2) |
| 全身障害および投与局所様態 | 15 (2.2) | 7 (1.0) | 3 (2.7) | 12 (1.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 12 (1.8) | 6 (0.9) | 5 (4.5) | 12 (1.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (1.2) | 14 (2.1) | 0 | 9 (1.3) |
| 腎および尿路障害 | 11 (1.6) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| 血管障害 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 8 (1.2) |
| 心臓障害 | 9 (1.3) | 4 (0.6) | 2 (1.8) | 5 (0.7) |
| 臨床検査 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 7 (1.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 精神障害 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.6) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 3 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15, T35.1
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

重度の有害事象の SOC ごとの発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-10 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重度の有害事象のプロファイルは最初の 52 週間と顕著な違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-10　重度の有害事象の SOC ごとの発現割合：76 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 107 (15.9) | 107 (15.9) | 26 (23.4) | 104 (15.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 23 (3.4) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 18 (2.7) |
| 胃腸障害 | 19 (2.8) | 19 (2.8) | 3 (2.7) | 17 (2.5) |
| 神経系障害 | 14 (2.1) | 14 (2.1) | 7 (6.3) | 20 (3.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 18 (2.7) | 14 (2.1) | 3 (2.7) | 15 (2.2) |
| 全身障害および投与局所様態 | 16 (2.4) | 8 (1.2) | 3 (2.7) | 12 (1.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 15 (2.2) | 6 (0.9) | 5 (4.5) | 12 (1.8) |
| 腎および尿路障害 | 13 (1.9) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (1.2) | 14 (2.1) | 0 | 9 (1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| 血管障害 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 8 (1.2) |
| 心臓障害 | 9 (1.3) | 4 (0.6) | 2 (1.8) | 5 (0.7) |
| 臨床検査 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 7 (1.0) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (0.7) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 精神障害 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 3 (0.4) |
| 眼障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T35.1_w76
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

よく見られた重度の有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-11 に示す。個々の重度の有害事象の発現割合は非常に低かった。重度の有害事象の大部分は、治験薬との因果関係はないと判定された（表 2.7.4.2-1）。

**表 2.7.4.2-11　よく見られた重度の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5 例超又は 1%超に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 104 (15.4) | 104 (15.5) | 26 (23.4) | 103 (15.3) |
| 頭痛 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 4 (3.6) | 8 (1.2) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 腹痛 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| 貧血 | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 蛋白尿 | 6 (0.9) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 白血球減少症 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 上気道感染 | 1 (0.1) | 0 | 2 (1.8) | 1 (0.1) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 6 (0.9) |
| 膵炎 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 |

Data Source: IV-ISS T15, T35
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

よく見られた重度の有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-12 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、いずれかの群で 5 例超又は 1%超に発現した重度の有害事象として非心臓性胸痛が追加となった。非心臓性胸痛はプラセボ iv 群で 6 例（0.9%）に発現したが、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群ではそれぞれ 2 例（0.3%）及び 1 例（0.1%）で発現した。

**表 2.7.4.2-12　よく見られた重度の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5 例超又は 1%超に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 107 (15.9) | 107 (15.9) | 26 (23.4) | 104 (15.4) |
| 頭痛 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 4 (3.6) | 8 (1.2) |
| 腹痛 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 0 | 3 (0.4) |
| 貧血 | 6 (0.9) | 2 (0.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 蛋白尿 | 6 (0.9) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 白血球減少症 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 非心臓性胸痛 | 6 (0.9) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 6 (0.9) |
| 上気道感染 | 1 (0.1) | 0 | 2 (1.8) | 2 (0.3) |
| 膵炎 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T37_w76
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

#### 2.7.4.2.1.1.1.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

IV-CRD 試験においてよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（52週）を表 2.7.4.2-13 に示す。治験薬との因果関係がある（関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない）と治験責任医師に判定された有害事象の発現割合はプラセボ iv 群で 42.2%、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 40.1 及び 39.9%であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、全体的にプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度か、もしくはベリムマブ iv 群で低かった。治験薬との因果関係がある感染症（気管支炎、咽頭炎、ウイルス性上気道感染及び蜂巣炎等）は、プラセボ iv 群よりもベリムマブ iv 群で高頻度に発現した（いずれも、すべての群で 3%未満）。

**表 2.7.4.2-13 よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（いずれかの群で 2%以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 285 (42.2) | 270 (40.1) | 53 (47.7) | 269 (39.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 148 (21.9) | 147 (21.8) | 23 (20.7) | 141 (20.9) |
| 上気道感染 | 32 (4.7) | 27 (4.0) | 9 (8.1) | 28 (4.2) |
| 尿路感染 | 18 (2.7) | 27 (4.0) | 8 (7.2) | 19 (2.8) |
| 副鼻腔炎 | 13 (1.9) | 16 (2.4) | 2 (1.8) | 16 (2.4) |
| 気管支炎 | 10 (1.5) | 17 (2.5) | 2 (1.8) | 15 (2.2) |
| 胃腸障害 | 61 (9.0) | 47 (7.0) | 11 (9.9) | 65 (9.6) |
| 悪心 | 26 (3.9) | 27 (4.0) | 7 (6.3) | 30 (4.5) |
| 下痢 | 11 (1.6) | 18 (2.7) | 2 (1.8) | 14 (2.1) |
| 神経系障害 | 65 (9.6) | 41 (6.1) | 11 (9.9) | 54 (8.0) |
| 頭痛 | 36 (5.3) | 28 (4.2) | 8 (7.2) | 31 (4.6) |
| 浮動性めまい | 15 (2.2) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 10 (1.5) |
| 全身障害および投与局所様態 | 51 (7.6) | 43 (6.4) | 17 (15.3) | 53 (7.9) |
| 疲労 | 12 (1.8) | 12 (1.8) | 8 (7.2) | 15 (2.2) |
| 発熱 | 12 (1.8) | 3 (0.4) | 3 (2.7) | 11 (1.6) |
| 注入に伴う反応 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 0 | 14 (2.1) |
| 注入部位血管外漏出 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 3 (2.7) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 31 (4.6) | 27 (4.0) | 13 (11.7) | 32 (4.7) |
| 関節痛 | 11 (1.6) | 11 (1.6) | 2 (1.8) | 14 (2.1) |
| 関節炎 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 6 (0.9) |
| 臨床検査 | 29 (4.3) | 27 (4.0) | 10 (9.0) | 22 (3.3) |
| 体重増加 | 6 (0.9) | 10 (1.5) | 4 (3.6) | 8 (1.2) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 3 (2.7) | 2 (0.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 25 (3.7) | 12 (1.8) | 9 (8.1) | 20 (3.0) |
| 白血球減少症 | 9 (1.3) | 5 (0.7) | 5 (4.5) | 10 (1.5) |
| 好中球減少症 | 1 (0.1) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 5 (0.7) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 3 (2.7) | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15, T43
MedDRA 12.0/J 12.0
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-14 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、治験薬との因果関係がある有害事象のプロファイルは、最初の 52 週間と顕著な違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-14　よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（いずれかの群で 2%以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 288 (42.7) | 274 (40.7) | 53 (47.7) | 272 (40.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 151 (22.4) | 149 (22.1) | 23 (20.7) | 144 (21.4) |
| 上気道感染 | 36 (5.3) | 29 (4.3) | 9 (8.1) | 30 (4.5) |
| 尿路感染 | 21 (3.1) | 30 (4.5) | 8 (7.2) | 19 (2.8) |
| 副鼻腔炎 | 14 (2.1) | 16 (2.4) | 2 (1.8) | 16 (2.4) |
| 気管支炎 | 10 (1.5) | 18 (2.7) | 2 (1.8) | 16 (2.4) |
| 帯状疱疹 | 9 (1.3) | 14 (2.1) | 0 | 11 (1.6) |
| 胃腸障害 | 63 (9.3) | 49 (7.3) | 11 (9.9) | 65 (9.6) |
| 悪心 | 26 (3.9) | 27 (4.0) | 7 (6.3) | 31 (4.6) |
| 下痢 | 11 (1.6) | 18 (2.7) | 2 (1.8) | 14 (2.1) |
| 神経系障害 | 66 (9.8) | 44 (6.5) | 11 (9.9) | 54 (8.0) |
| 頭痛 | 36 (5.3) | 28 (4.2) | 8 (7.2) | 31 (4.6) |
| 浮動性めまい | 15 (2.2) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 10 (1.5) |
| 全身障害および投与局所様態 | 52 (7.7) | 44 (6.5) | 17 (15.3) | 53 (7.9) |
| 疲労 | 12 (1.8) | 12 (1.8) | 8 (7.2) | 15 (2.2) |
| 発熱 | 12 (1.8) | 3 (0.4) | 3 (2.7) | 11 (1.6) |
| 注入に伴う反応 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 0 | 14 (2.1) |
| 注入部位血管外漏出 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 3 (2.7) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 32 (4.7) | 27 (4.0) | 13 (11.7) | 32 (4.7) |
| 関節痛 | 12 (1.8) | 11 (1.6) | 2 (1.8) | 14 (2.1) |
| 関節炎 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 6 (0.9) |
| 臨床検査 | 30 (4.4) | 28 (4.2) | 10 (9.0) | 23 (3.4) |
| 体重増加 | 6 (0.9) | 10 (1.5) | 4 (3.6) | 9 (1.3) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 3 (2.7) | 2 (0.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 27 (4.0) | 12 (1.8) | 9 (8.1) | 20 (3.0) |
| 白血球減少症 | 10 (1.5) | 5 (0.7) | 5 (4.5) | 10 (1.5) |
| 好中球減少症 | 1 (0.1) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 5 (0.7) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 3 (2.7) | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T43_w76
MedDRA 12.0/J 12.0
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

#### 2.7.4.2.1.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験の二重盲検期における有害事象の概略を表 2.7.4.2-15 に示す。BEL113750 試験の全体集団では、プラセボ iv 群の 75.7%、10 mg/kg-iv 群の 74.9%に 1 件以上の有害事象が発現した。

**表 2.7.4.2-15 有害事象の概略（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 178 (75.7) | 352 (74.9) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 55 (23.4) | 136 (28.9) |
| 重篤な有害事象 | 43 (18.3) | 58 (12.3) |
| 重度の有害事象 | 25 (10.6) | 39 (8.3) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 47 (20.0) | 64 (13.6) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 22 (9.4) | 29 (6.2) |
| 死亡 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.02

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人における有害事象の概略を表 2.7.4.2-16 に示す。日本人被験者では、プラセボ iv 群の 90.5%、10 mg/kg-iv 群の 100%に 1 件以上の有害事象が発現した。

**表 2.7.4.2-16 有害事象の概略（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 19 (90.5) | 39 (100.0) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 5 (23.8) | 19 (48.7) |
| 重篤な有害事象 | 6 (28.6) | 9 (23.1) |
| 重度の有害事象 | 2 (9.5) | 7 (17.9) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 7 (33.3) | 11 (28.2) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| 死亡 | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.02

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）の有害事象の概略を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-17 に示す。

日本人では、プラセボ iv 群の治験薬との因果関係がある有害事象を除き、有害事象の各カテゴリー（有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、中止に至った有害事象）の発現割合は北東アジア人や IV-CRD 試験の対応する群と同様か、又は高かった。治験薬との因果関係がある有害事象では、プラセボ iv 群の発現割合は日本人集団と北東アジア人集団で同様であったが、IV-CRD 試験よりも低かった。

北東アジア人では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（28.9%）がプラセボ iv 群（23.4%）に比べてわずかに高かった。他の有害事象のカテゴリー（有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）では、10 mg/kg-iv 群の発現割合はプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。これは、IV-CRD 試験で有害事象の発現割合がプラセボ iv 群、10 mg/kg-iv 群及びベリムマブ iv 併合群で同様であったことと一貫していた。

日本人では、プラセボ iv 群に比べて 10 mg/kg-iv 群の有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重度の有害事象の発現割合が高く、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低かった。

**表 2.7.4.2-17　有害事象の概略（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| | BEL113750 試験<br>日本人<br><br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br><br>MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 19 (90.5) | 39 (100.0) | 178 (75.7) | 352 (74.9) | 623 (92.3) | 625 (92.7) | 1354 (92.9) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 5 (23.8) | 19 (48.7) | 55 (23.4) | 136 (28.9) | 282 (41.8) | 268 (39.8) | 586 (40.2) |
| 重篤な有害事象 | 6 (28.6) | 9 (23.1) | 43 (18.3) | 58 (12.3) | 103 (15.3) | 113 (16.8) | 248 (17.0) |
| 重度の有害事象 | 2 (9.5) | 7 (17.9) | 25 (10.6) | 39 (8.3) | 99 (14.7) | 96 (14.2) | 220 (15.1) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 7 (33.3) | 11 (28.2) | 47 (20.0) | 64 (13.6) | 138 (20.4) | 147 (21.8) | 328 (22.5) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 22 (9.4) | 29 (6.2) | 48 (7.1) | 42 (6.2) | 88 (6.0) |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 11 (0.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.02, Table 9.02, SC-ISS (CRD) Table 2.1, Table 102.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

#### 2.7.4.2.1.1.2.1. 有害事象

BEL113750 試験の二重盲検期における有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-18 に示す。全体の 20%超に発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 50.6%、10 mg/kg-iv 群 51.1%）、「胃腸障害」（いずれの群でも 21.7%）であった。すべての SOC で、10 mg/kg-iv 群における発現割合はプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。両群の発現割合に 5%以上の差が見られた SOC は「神経系障害」であった（プラセボ iv 群 15.7%、10 mg/kg-iv 群 10.6%）。

**表 2.7.4.2-18 有害事象の SOC ごとの発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 178 (75.7) | 352 (74.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 119 (50.6) | 240 (51.1) |
| 胃腸障害 | 51 (21.7) | 102 (21.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 32 (13.6) | 64 (13.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 33 (14.0) | 61 (13.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 36 (15.3) | 54 (11.5) |
| 神経系障害 | 37 (15.7) | 50 (10.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 29 (12.3) | 47 (10.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 16 (6.8) | 42 (8.9) |
| 臨床検査 | 20 (8.5) | 34 (7.2) |
| 代謝および栄養障害 | 15 (6.4) | 30 (6.4) |
| 腎および尿路障害 | 16 (6.8) | 24 (5.1) |
| 眼障害 | 13 (5.5) | 21 (4.5) |
| 生殖系および乳房障害 | 14 (6.0) | 19 (4.0) |
| 心臓障害 | 8 (3.4) | 20 (4.3) |
| 血管障害 | 11 (4.7) | 16 (3.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 16 (6.8) | 9 (1.9) |
| 精神障害 | 7 (3.0) | 15 (3.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 5 (2.1) | 11 (2.3) |
| 肝胆道系障害 | 5 (2.1) | 10 (2.1) |
| 免疫系障害 | 4 (1.7) | 8 (1.7) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.4) | 9 (1.9) |
| 内分泌障害 | 0 | 3 (0.6) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 1 (0.2) |
| 社会環境 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.03
MedDRA 18.1/J 18.1

よく見られた有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-19 に示す。プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で多く見られた（1%以上）有害事象は帯状疱疹（プラセボ iv 群 5.1%、10 mg/kg-iv 群 6.2%、以下同順）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった。10 mg/kg-iv 群よりもプラセボ iv 群で多く見られた（1%以上）有害事象は上気道感染（プラセボ iv 群 16.6%、10 mg/kg-iv 群 13.8%）、発熱（8.9%、6.4%）、頭痛（6.8%、4.9%）、細菌性上気道感染（5.5%、3.4%）、低カリウム血症（3.4%、2.3%）、口腔咽頭痛（4.3%、1.5%）、ループス腎炎（3.0%、1.5%）であった。よく見られた有害事象に関して、両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-19　よく見られた有害事象の発現割合（いずれかの群で 3%以上に発現）（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 178 (75.7) | 352 (74.9) |
| 上気道感染 | 39 (16.6) | 65 (13.8) |
| 鼻咽頭炎 | 26 (11.1) | 56 (11.9) |
| 発熱 | 21 (8.9) | 30 (6.4) |
| ウイルス性上気道感染 | 15 (6.4) | 34 (7.2) |
| 咳嗽 | 16 (6.8) | 30 (6.4) |
| 下痢 | 14 (6.0) | 28 (6.0) |
| 帯状疱疹 | 12 (5.1) | 29 (6.2) |
| 頭痛 | 16 (6.8) | 23 (4.9) |
| 尿路感染 | 11 (4.7) | 21 (4.5) |
| 細菌性上気道感染 | 13 (5.5) | 16 (3.4) |
| 腹痛 | 8 (3.4) | 17 (3.6) |
| 細菌性尿路感染 | 2 (0.9) | 20 (4.3) |
| 上腹部痛 | 6 (2.6) | 15 (3.2) |
| 浮動性めまい | 7 (3.0) | 14 (3.0) |
| 悪心 | 4 (1.7) | 17 (3.6) |
| 低カリウム血症 | 8 (3.4) | 11 (2.3) |
| 口腔咽頭痛 | 10 (4.3) | 7 (1.5) |
| ループス腎炎 | 7 (3.0) | 7 (1.5) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.05
MedDRA 18.1/J 18.1

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人の二重盲検期における有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-20 に示す。いずれの群でも、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象が最も多く発現した（プラセボ iv 群 66.7%、10 mg/kg-iv 群 84.6%）。次いで多かったのは「胃腸障害」の有害事象であった（プラセボ iv 群 47.6%、10 mg/kg-iv 群 46.2%）。

**表 2.7.4.2-20　有害事象の SOC ごとの発現割合**
**（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 19 (90.5) | 39 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (66.7) | 33 (84.6) |
| 胃腸障害 | 10 (47.6) | 18 (46.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (23.8) | 12 (30.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (23.8) | 11 (28.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (19.0) | 10 (25.6) |
| 眼障害 | 5 (23.8) | 6 (15.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 (23.8) | 2 (5.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 7 (17.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (9.5) | 5 (12.8) |
| 精神障害 | 3 (14.3) | 4 (10.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (4.8) | 3 (7.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| 血管障害 | 0 | 4 (10.3) |
| 心臓障害 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 神経系障害 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (5.1) |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (2.6) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (2.6) |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (2.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.100
MedDRA 18.1/J 18.1

よく見られた有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-21 に示す。プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で多く見られた（10%以上）有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ iv 群 42.9%、10 mg/kg-iv 群 56.4%）、悪心（プラセボ iv 群 4.8%、10 mg/kg-iv 群 17.9%）、高血圧、口腔ヘルペス、回転性めまい（いずれもプラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 10.3%）であった。10 mg/kg-iv 群よりもプラセボ iv 群で多く見られた（10%以上）有害事象は不眠症、鉄欠乏性貧血（いずれもプラセボ iv 群 14.3%、10 mg/kg-iv 群 2.6%）であった。

**表 2.7.4.2-21　　よく見られた有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上に発現）**
**（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 19 (90.5) | 39 (100.0) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (42.9) | 22 (56.4) |
| 挫傷 | 3 (14.3) | 5 (12.8) |
| 悪心 | 1 (4.8) | 7 (17.9) |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 5 (12.8) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (9.5) | 4 (10.3) |
| 便秘 | 2 (9.5) | 3 (7.7) |
| 高血圧 | 0 | 4 (10.3) |
| インフルエンザ | 1 (4.8) | 3 (7.7) |
| 不眠症 | 3 (14.3) | 1 (2.6) |
| 鉄欠乏性貧血 | 3 (14.3) | 1 (2.6) |
| 筋肉痛 | 1 (4.8) | 3 (7.7) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 4 (10.3) |
| 発熱 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| 回転性めまい | 0 | 4 (10.3) |
| 上腹部痛 | 2 (9.5) | 1 (2.6) |
| 結膜炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 3 (7.7) |
| 胃腸炎 | 0 | 3 (7.7) |
| 麦粒腫 | 0 | 3 (7.7) |
| 眼充血 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 関節痛 | 0 | 2 (5.1) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 2 (5.1) |
| 消化不良 | 0 | 2 (5.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (5.1) |
| 痔核 | 0 | 2 (5.1) |
| 頭痛 | 0 | 2 (5.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (5.1) |
| SLE 関節炎 | 2 (9.5) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 2 (5.1) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.05
MedDRA 18.1/J 18.1

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）でよく見られた有害事象の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-22 に示す。日本人では、両群ともに 90%以上の被験者で有害事象が発現した。これは IV-CRD 試験と同様であったが、北東アジア人（プラセボ iv 群 75.7%、10 mg/kg-iv 群 74.9%）に比べて高かった。

日本人では、有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（90.5%）が 10 mg/kg-iv 群（100%）よりも低かった。この結果の解釈には日本人被験者が少ない（プラセボ iv 群で 1 例あたり約 5%を占める）ことに注意する必要がある。さらに、日本人のプラセボ iv 群では 10 mg/kg-iv 群よりも中止した被験者の割合が高く（表 2.7.4.1-8）、曝露期間が 10 mg/kg-iv 群よりも短く（表 2.7.4.1-15）、有害事象の報告期間が短くなったことにも注意が必要である。より被験者数が多い北東アジア人と IV-CRD 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ 10 mg/kg-iv 群又は併合群で同様であった。

**表 2.7.4.2-22　よく見られた有害事象の発現割合（BEL113750 試験のいずれかの群で 5%以上に発現）（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| PT | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 有害事象発現例数 | 19 (90.5) | 39 (100.0) | 178 (75.7) | 352 (74.9) | 623 (92.3) | 625 (92.7) | 1354 (92.9) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (42.9) | 22 (56.4) | 26 (11.1) | 56 (11.9) | 42 (6.2) | 55 (8.2) | 111 (7.6) |
| 挫傷 | 3 (14.3) | 5 (12.8) | 6 (2.6) | 11 (2.3) | 17 (2.5) | 19 (2.8) | 44 (3.0) |
| 悪心 | 1 (4.8) | 7 (17.9) | 4 (1.7) | 17 (3.6) | 78 (11.6) | 98 (14.5) | 205 (14.1) |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 5 (12.8) | 4 (1.7) | 12 (2.6) | 59 (8.7) | 56 (8.3) | 130 (8.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (9.5) | 4 (10.3) | 15 (6.4) | 34 (7.2) | 19 (2.8) | 21 (3.1) | 49 (3.4) |
| 便秘 | 2 (9.5) | 3 (7.7) | 4 (1.7) | 8 (1.7) | 21 (3.1) | 18 (2.7) | 36 (2.5) |
| 高血圧 | 0 | 4 (10.3) | 5 (2.1) | 9 (1.9) | 55 (8.1) | 44 (6.5) | 90 (6.2) |
| 不眠症 | 3 (14.3) | 1 (2.6) | 5 (2.1) | 10 (2.1) | 34 (5.0) | 44 (6.5) | 83 (5.7) |
| インフルエンザ | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 1 (0.4) | 5 (1.1) | 42 (6.2) | 46 (6.8) | 101 (6.9) |
| 鉄欠乏性貧血 | 3 (14.3) | 1 (2.6) | 3 (1.3) | 2 (0.4) | 5 (0.7) | 4 (0.6) | 13 (0.9) |
| 筋肉痛 | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 4 (1.7) | 13 (2.8) | 47 (7.0) | 44 (6.5) | 98 (6.7) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 4 (10.3) | 3 (1.3) | 6 (1.3) | 16 (2.4) | 15 (2.2) | 40 (2.7) |
| 発熱 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 21 (8.9) | 30 (6.4) | 50 (7.4) | 63 (9.3) | 129 (8.8) |
| 回転性めまい | 0 | 4 (10.3) | 0 | 4 (0.9) | 17 (2.5) | 14 (2.1) | 38 (2.6) |
| 上腹部痛 | 2 (9.5) | 1 (2.6) | 6 (2.6) | 15 (3.2) | 31 (4.6) | 21 (3.1) | 49 (3.4) |
| 結膜炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 7 (1.0) | 6 (0.9) | 14 (1.0) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 3 (7.7) | 0 | 3 (0.6) | 10 (1.5) | 11 (1.6) | 21 (1.4) |
| 胃腸炎 | 0 | 3 (7.7) | 4 (1.7) | 8 (1.7) | 31 (4.6) | 25 (3.7) | 63 (4.3) |
| 麦粒腫 | 0 | 3 (7.7) | 1 (0.4) | 5 (1.1) | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 10 (0.7) |
| 眼充血 | 1 (4.8) | 2 (5.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 8 (0.5) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) | 2 (0.9) | 5 (1.1) | 16 (2.4) | 11 (1.6) | 26 (1.8) |
| 関節痛 | 0 | 2 (5.1) | 5 (2.1) | 8 (1.7) | 109 (16.1) | 107 (15.9) | 238 (16.3) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 4 (0.9) | 8 (1.2) | 5 (0.7) | 12 (0.8) |
| 下痢 | 1 (4.8) | 1 (2.6) | 14 (6.0) | 28 (6.0) | 61 (9.0) | 81 (12.0) | 184 (12.6) |

| PT | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458<br>n (%) |
| 消化不良 | 0 | 2 (5.1) | 3 (1.3) | 6 (1.3) | 26 (3.9) | 23 (3.4) | 50 (3.4) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 2 (0.4) | 17 (2.5) | 13 (1.9) | 45 (3.1) |
| 痔核 | 0 | 2 (5.1) | 2 (0.9) | 4 (0.9) | 9 (1.3) | 4 (0.6) | 9 (0.6) |
| 頭痛 | 0 | 2 (5.1) | 16 (6.8) | 23 (4.9) | 137 (20.3) | 142 (21.1) | 306 (21.0) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (5.1) | 12 (5.1) | 29 (6.2) | 20 (3.0) | 17 (2.5) | 39 (2.7) |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 2 (5.1) | 1 (0.4) | 3 (0.6) | 5 (0.7) | 8 (1.2) | 21 (1.4) |
| SLE 関節炎 | 2 (9.5) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 34 (5.0) | 27 (4.0) | 50 (3.4) |
| 咳嗽 | 1 (4.8) | 0 | 16 (6.8) | 30 (6.4) | 49 (7.3) | 50 (7.4) | 110 (7.5) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (2.6) | 39 (16.6) | 65 (13.8) | 126 (18.7) | 112 (16.6) | 269 (18.4) |
| 細菌性上気道感染 | 0 | 0 | 13 (5.5) | 16 (3.4) | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 5 (0.3) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.05, Table 9.05, SC-ISS (CRD) Table 2.4, Table 102.3
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

【日本人で 10%超に認められた有害事象】

日本人で最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎であったが、北東アジア人、IV-CRD 試験ではその発現割合は低かった。日本人における鼻咽頭炎の発現割合はベリムマブ iv 群でわずかに高く（プラセボ iv 群 42.9%、10 mg/kg-iv 群 56.4%）、この傾向は IV-CRD 試験と同様であったが（プラセボ iv 群 6.2%、ベリムマブ iv 併合群 7.6%、10 mg/kg-iv 群 8.2%）、北東アジア人における発現割合は両群で同様であった（プラセボ iv 群 11.1%、10 mg/kg-iv 群 11.9%）。日本人で報告された鼻咽頭炎はいずれの群でもすべて軽度であった。同様に、北東アジア人、IV-CRD 試験で報告された鼻咽頭炎はその多く（80%超）が軽度であった。

日本人では、10 mg/kg-iv 群で悪心、背部痛、高血圧、口腔ヘルペス及び回転性めまいが 10%以上に報告されたが、プラセボ iv 群ではこれらの有害事象が発現した被験者は 1 例以下（5%以下）であった。悪心の発現割合は、北東アジア人及び IV-CRD 試験でもベリムマブ iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった（北東アジア人：10 mg/kg-iv 群 3.6%、プラセボ iv 群 1.7%、IV-CRD 試験：ベリムマブ iv 併合群 14.1%、10 mg/kg-iv 群 14.5%、プラセボ iv 群 11.6%）。しかし、被験者数が多い北東アジア人では、背部痛、高血圧、口腔ヘルペス及び回転性めまいの発現割合に明確な群間差は認められなかった。同様に、IV-CRD 試験でも背部痛、高血圧、口腔ヘルペス及び回転性めまいの発現割合はベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群と同程度か、もしくはプラセボ iv 群よりも低く、ベリムマブ投与による懸念は認められなかった。したがって、これらの有害事象の発現割合が日本人で高かったのは、日本人の被験者数が少ないことが影響したものと考えられた。

日本人のプラセボ iv 群では不眠症と鉄欠乏性貧血が 3 例（10%以上）に報告されたが、10 mg/kg-iv 群でこれらの有害事象が発現した被験者は 1 例（2.6%）であった。北東アジア人及び IV-CRD 試験では、これらの有害事象の発現割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で

明確な差はなかった。このことから、日本人のプラセボ iv 群でこれらの有害事象の発現割合が高かったのは日本人の被験者数が少ないことが影響したと考えられた。

日本人のベリムマブ iv 群ではウイルス性上気道感染と挫傷が 10%以上に報告され、これらはプラセボ iv 群でも同程度に報告された。これらの有害事象は北東アジア人、IV-CRD 試験でも両群で同程度に報告されたが、日本人に比べて発現割合は低かった。

【IV-CRD 試験で認められた有害事象】

IV-CRD 試験では、よく見られた有害事象の発現割合はベリムマブ iv 併合群と 10 mg/kg-iv 群で同様であった。比較的よく見られた有害事象（プラセボ iv 群又はベリムマブ iv 併合群で 10%以上に発現）は頭痛、関節痛、下痢、尿路感染、疲労、悪心、上気道感染であった。

IV-CRD 試験とは対照的に、日本人及び北東アジア人では頭痛、関節痛、下痢（表 2.7.4.2-22）、尿路感染（日本人：プラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 2.6%、北東アジア人：プラセボ iv 群 4.7%、10 mg/kg-iv 群 4.5%）、疲労（日本人：プラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 2.6%、北東アジア人：プラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 0.9%）の発現割合は低く、10%未満であった。

上気道感染は、北東アジア人では IV-CRD 試験と同様に 10%超の被験者で報告された。一方、日本人での発現割合はかなり低かった（プラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 2.6%）。しかし、前述したように、日本人では鼻咽頭炎の発現割合が IV-CRD 試験よりも高く、また、ウイルス性上気道感染の発現割合も高かった。上気道感染による症状にはしばしば鼻咽頭炎が含まれる。IV-CRD 試験に比べて日本人で鼻咽頭炎とウイルス性上気道感染が多く、上気道感染が少ないという傾向は、同様の状態に対する有害事象（基本語）の選択が地域により異なることが影響した可能性も考えられた。

いずれの集団でも、悪心を除くこれらの有害事象（頭痛、関節痛、下痢、尿路感染、疲労、上気道感染）の発現割合のプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群（併合群又は 10 mg/kg 群）の群間差は小さかった（5%以下）。したがって、日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験間で認められた発現割合の差から、ベリムマブに関連する民族差は示唆されなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.2.2. 重度の有害事象

BEL113750 試験における重度の有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は全被験者の 9.1%（64/705 例）に発現した。発現割合が最も高かった重度の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ iv 群 1.3%、10 mg/kg-iv 群 3.0%）。この他の SOC では、10 mg/kg-iv 群における重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群と同様か（1%未満の差）、もしくは低かった。

よく見られた重度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-24 に示す。いずれかの群で 1%超に発現した重度の有害事象はループス腎炎のみであった（プラセボ iv 群 1.3%、10 mg/kg-iv 群 0.9%）。重度の有害事象に関して、両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-23 重度の有害事象の SOC ごとの発現割合**
**（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 25 (10.6) | 39 (8.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (1.3) | 14 (3.0) |
| 腎および尿路障害 | 4 (1.7) | 6 (1.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (3.0) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 1 (0.4) | 6 (1.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (0.9) | 2 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.9) | 2 (0.4) |
| 臨床検査 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 3 (0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (0.2) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.08
MedDRA 18.1/J 18.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**表 2.7.4.2-24　　よく見られた重度の有害事象の発現割合**
**（いずれかの群で 2 例以上に発現）（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 25 (10.6) | 39 (8.3) |
| ループス腎炎 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 腹痛 | 0 | 3 (0.6) |
| 虫垂炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 貧血 | 2 (0.9) | 0 |
| 好中球減少症 | 2 (0.9) | 0 |
| 腟出血 | 0 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.09
MedDRA 18.1/J 18.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人における重度の有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-25 に示す。日本人で 2 例以上に発現した重度の有害事象の SOC はプラセボ iv 群では「血液およびリンパ系障害」（9.5%、2/21 例）、10 mg/kg-iv 群では「傷害、中毒および処置合併症」（7.7%、3/39 例）、「胃腸障害」（5.1%、2/39 例）であった。

重度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-26 に示す。日本人では、2 例以上に発現した重度の有害事象はなかった。

**表 2.7.4.2-25　　重度の有害事象の SOC ごとの発現割合**
**（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 2 (9.5) | 7 (17.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 3 (7.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (9.5) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (5.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (2.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (2.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (2.6) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (2.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.09
MedDRA 18.1/J 18.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**表 2.7.4.2-26　　重度の有害事象の発現割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 2 (9.5) | 7 (17.9) |
| 挫傷 | 0 | 1 (2.6) |
| 仙骨骨折 | 0 | 1 (2.6) |
| 靭帯断裂 | 0 | 1 (2.6) |
| 痔出血 | 0 | 1 (2.6) |
| 口内炎 | 0 | 1 (2.6) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (2.6) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (2.6) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (2.6) |
| ループス腎炎 | 0 | 1 (2.6) |
| 貧血 | 1 (4.8) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (4.8) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.09
MedDRA 18.1/J 18.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における重度の有害事象の SOC ごとの発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-27 に示す。

日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験における有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合はいずれの群でも 18%以下であった。

IV-CRD 試験では、重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（14.7%）とベリムマブ iv 併合群（15.1%）で同程度であった。北東アジア人における重度の有害事象の発現割合は IV-CRD 試験よりも低かった（10 mg/kg-iv 群 8.3%、プラセボ iv 群 10.6%）。一方、日本人における重度の有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（17.9%）がプラセボ iv 群（9.5%）よりも高かった。

日本人では、10 mg/kg-iv 群で 7 例 9 件（挫傷、仙骨骨折、靭帯断裂、痔出血、口内炎、倦怠感、胃腸炎、筋肉痛、ループス腎炎）、プラセボ iv 群で 2 例 2 件（貧血、好中球減少症）の重度の有害事象が報告された。10 mg/kg-iv 群の 9 件の重度な有害事象のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判定されたものはなかった。9 件のうち 5 件（挫傷、仙骨骨折、靭帯断裂、痔出血、胃腸炎）は重篤であったが、いずれも試験を中止することなく回復した。

## 表 2.7.4.2-27　重度の有害事象の SOC ごとの発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

| SOC | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 重度の有害事象発現例数 | 2 (9.5) | 7 (17.9) | 25 (10.6) | 39 (8.3) | 99 (14.7) | 220 (15.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (2.6) | 3 (1.3) | 14 (3.0) | 21 (3.1) | 47 (3.2) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 13 (1.9) | 37 (2.5) |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (5.1) | 1 (0.4) | 6 (1.3) | 17 (2.5) | 32 (2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 17 (2.5) | 29 (2.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (9.5) | 0 | 7 (3.0) | 1 (0.2) | 12 (1.8) | 22 (1.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 14 (2.1) | 16 (1.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (2.6) | 4 (1.7) | 6 (1.3) | 11 (1.6) | 19 (1.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 8 (1.2) | 22 (1.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 9 (1.3) | 12 (0.8) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 6 (0.9) | 15 (1.0) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (1.2) | 10 (0.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 3 (7.7) | 3 (1.3) | 4 (0.9) | 4 (0.6) | 13 (0.9) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 4 (0.6) | 9 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 9 (0.6) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 8 (0.5) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) | 6 (0.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.6) | 2 (0.3) | 7 (0.5) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 4 (0.3) |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.08, Table 9.09, SC-ISS (CRD) Table 2.9
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

日本人のいずれかの群で 2 例以上に発現した重度の有害事象の SOC は「胃腸障害」（プラセボ iv 群 0 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）、「血液およびリンパ系障害」（プラセボ iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 0 例）、「傷害、中毒および処置合併症」（プラセボ iv 群 0 例、10 mg/kg-iv 群 3 例）であった。

北東アジア人では、最もよく見られた重度の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、この傾向は IV-CRD 試験でも同様であった。北東アジア人における発現割合はプラセボ iv 群（1.3%）が 10 mg/kg-iv 群（3.0%）に比べてわずかに低かった。この他に、北東アジア人のいずれかの群で 2%超に発現した重度の有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」のみであり、発現割合はプラセボ iv 群（3.0%）が 10 mg/kg-iv 群（0.2%）よりも高かった。

IV-CRD 試験では、最もよく見られた重度の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ iv 群（3.1%）とベリムマブ iv 併合群（3.2%）で同様であった。重度の有害事象の多くが治験薬との因果関係はないと判定された。個々の事象の発現割合は非常に低く、ベリムマブ iv 併合群で 1%超に発現した重度の有害事象は頭痛のみであった（プラセボ iv 群 0.7%、ベリムマブ iv 併合群 1.1%）。

#### 2.7.4.2.1.1.2.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

BEL113750 試験でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-28 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象はプラセボ iv 群の 23.4%、10 mg/kg-iv 群の 28.9%に発現した。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ iv 群 11.9%、10 mg/kg-iv 群 17.7%）。プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で多く見られた（1%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 11.9%、10 mg/kg-iv 群 17.7%）及び「心臓障害」（0.9%、1.9%）であった。

最も発現割合が高かった治験薬との因果関係がある有害事象は上気道感染であった（プラセボ iv 群 2.6%、10 mg/kg-iv 群 4.0%）。治験薬と因果関係のあるほとんどの有害事象において、10 mg/kg-iv 群の発現割合はプラセボ iv 群と同様であった。プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で多く見られた有害事象は上気道感染（プラセボ iv 群 2.6%、10 mg/kg-iv 群 4.0%）及び細菌性尿路感染（0.9%、2.1%）であった。全体的に、よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象に関して、両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-28 よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（いずれかの群で 1%以上に発現）（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 55 (23.4) | 136 (28.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 28 (11.9) | 83 (17.7) |
| 上気道感染 | 6 (2.6) | 19 (4.0) |
| 帯状疱疹 | 7 (3.0) | 11 (2.3) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (1.3) | 10 (2.1) |
| 細菌性尿路感染 | 2 (0.9) | 10 (2.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 3 (1.3) | 9 (1.9) |
| 尿路感染 | 3 (1.3) | 5 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (3.4) | 13 (2.8) |
| 咳嗽 | 5 (2.1) | 10 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (2.1) | 13 (2.8) |
| 発熱 | 2 (0.9) | 6 (1.3) |
| 臨床検査 | 8 (3.4) | 10 (2.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 7 (1.5) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.3) | 3 (0.6) |
| 心臓障害 | 2 (0.9) | 9 (1.9) |
| 動悸 | 2 (0.9) | 5 (1.1) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.11
MedDRA 18.1/J 18.1

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象はプラセボ iv 群の 23.8%、10 mg/kg-iv 群の 48.7%に発現した。最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象はいずれの群でも鼻咽頭炎であった（プラセボ iv 群 9.5%、10 mg/kg-iv 群 10.3%）。

**表 2.7.4.2-29　よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上に発現）（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 5 (23.8) | 19 (48.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (19.0) | 13 (33.3) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (9.5) | 4 (10.3) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (5.1) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (5.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (5.1) |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (7.7) |
| 悪心 | 0 | 3 (7.7) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.11
MedDRA 18.1/J 18.1

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-30 に示す。日本人及び北東アジア人では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった（日本人：プラセボ iv 群 23.8%、10 mg/kg-iv 群 48.7%、北東アジア人：プラセボ iv 群 23.4%、10 mg/kg-iv 群 28.9%）。IV-CRD 試験では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合はプラセボ iv 群で 41.8%、ベリムマブ iv 併合群で 40.2%であった。

日本人及び北東アジア人で最もよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、これは IV-CRD 試験と同様であった。日本人及び北東アジア人における発現割合はプラセボ iv 群が 10 mg/kg-iv 群よりも低かった（日本人：プラセボ iv 群 19.0%、10 mg/kg-iv 群 33.3%、北東アジア人：プラセボ iv 群 11.9%、10 mg/kg-iv 群 17.7%）が、IV-CRD 試験では、発現割合はプラセボ iv 群（21.2%）とベリムマブ iv 併合群（20.9%）で同様であった。

## 表 2.7.4.2-30　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現割合（BEL113750 試験及び IV-CRD 試験）

| SOC | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 5 (23.8) | 19 (48.7) | 55 (23.4) | 136 (28.9) | 282 (41.8) | 586 (40.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (19.0) | 13 (33.3) | 28 (11.9) | 83 (17.7) | 143 (21.2) | 305 (20.9) |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (7.7) | 5 (2.1) | 11 (2.3) | 60 (8.9) | 122 (8.4) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (2.6) | 4 (1.7) | 11 (2.3) | 65 (9.6) | 104 (7.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 2 (5.1) | 8 (3.4) | 9 (1.9) | 39 (5.8) | 106 (7.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (2.6) | 5 (2.1) | 13 (2.8) | 45 (6.7) | 90 (6.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 5 (2.1) | 6 (1.3) | 31 (4.6) | 73 (5.0) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 8 (3.4) | 10 (2.1) | 29 (4.3) | 58 (4.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.8) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 25 (3.7) | 43 (2.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (4.8) | 0 | 8 (3.4) | 13 (2.8) | 27 (4.0) | 33 (2.3) |
| 血管障害 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 4 (0.9) | 12 (1.8) | 27 (1.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 6 (0.9) | 24 (1.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 4 (1.7) | 4 (0.9) | 11 (1.6) | 13 (0.9) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 4 (1.7) | 5 (1.1) | 11 (1.6) | 11 (0.8) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 9 (1.9) | 7 (1.0) | 12 (0.8) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.4) | 6 (1.3) | 6 (0.9) | 13 (0.9) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 7 (1.0) | 11 (0.8) |
| 眼障害 | 1 (4.8) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 16 (1.1) |
| 精神障害 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 1 (0.2) | 5 (0.7) | 9 (0.6) |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) | 8 (0.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.4) | 6 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (0.6) | 2 (0.3) | 1 (<0.1) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.10, Table 9.11, SC-ISS (CRD) Table 2.12
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-31 に示す。

日本人で最もよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象は鼻咽頭炎であり、発現割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であった。IV-CRD 試験と北東アジア人でも、鼻咽頭炎の発現割合は日本人と同様にプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群で同様であった。

日本人では、10 mg/kg-iv 群における治験薬と因果関係のある悪心の発現割合（7.7%、3 例）がプラセボ iv 群（0%）に比べて高かった。北東アジア人での悪心の発現割合は 10 mg/kg-iv 群で 0.9%（4 例、うち 3 例が日本人）、プラセボ iv 群で 0%であった。IV-CRD 試験でも、治験薬との因果関係がある悪心の発現割合はベリムマブ iv 併合群（4.4%）がプラセボ iv 群（3.9%）に比べてわずかに高かった。日本人では、この他の治験薬との因果関係のある有害事象を発現した被験者はいずれの群でも 2 例以下であった。

**表 2.7.4.2-31　よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（BEL113750 試験のいずれかの群で 5%以上に発現）（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| PT | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 北東アジア人 Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 5 (23.8) | 19 (48.7) | 55 (23.4) | 136 (28.9) | 282 (41.8) | 586 (40.2) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (9.5) | 4 (10.3) | 3 (1.3) | 10 (2.1) | 10 (1.5) | 15 (1.0) |
| 悪心 | 0 | 3 (7.7) | 0 | 4 (0.9) | 26 (3.9) | 64 (4.4) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 2 (5.1) | 1 (0.4) | 3 (0.6) | 6 (0.9) | 11 (0.8) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (5.1) | 7 (3.0) | 11 (2.3) | 9 (1.3) | 20 (1.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (5.1) | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 5 (0.7) | 13 (0.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (5.1) | 3 (1.3) | 9 (1.9) | 0 | 8 (0.5) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.11, Table 3.98, Table 9.11, SC-ISS (CRD) Table 2.13
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

IV-CRD 試験では、ベリムマブ iv 併合群における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、概してプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。比較的よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 3%以上）は頭痛（プラセボ iv 群 5.3%、ベリムマブ iv 併合群 4.6%）、悪心（プラセボ iv 群 3.9%、ベリムマブ iv 併合群 4.4%）、上気道感染（プラセボ iv 群 4.3%、ベリムマブ iv 併合群 4.1%）、尿路感染（プラセボ iv 群 2.2%、ベリムマブ iv 併合群 3.6%）であった。

#### 2.7.4.2.1.1.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における有害事象の概略を表 2.7.4.2-32 に示す。IV-LTC 試験では、ほとんど（97.5%）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 50.3%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 10.3%であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象が 1 件以上発現した被験者は 29.0%であった。

重篤な有害事象は被験者の 39.6%に発現した。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症及び寄生虫症」（16.1%）であった。死亡に至った被験者は 20 例（1.5%）であった。

全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は経時的に低下したか、もしくはおおむね一定であった。なお、長期継続投与の 3 試験の試験期間は BEL112233 及び BEL112234 試験（第 III 相試験より移行）は最長 7.6 年及び 7.3 年、BEL112626 試験（第 II 相試験より移行）は最長 10.9 年であり、試験の後期（7～8 年目より後）は BEL112626 試験の被験者のみとなる。BEL112233 及び BEL112234 試験では、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現割合は経時的に低下し、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は徐々に安定した。一方、BEL112626 試験では、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9～10 年目までおおむね一定であった。そのため、7～8 年目以降の発現割合はそれより前の期間に比べて高くなっている。

## 表 2.7.4.2-32　有害事象の概略（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 1266 (97.5) | 1168 (89.9) | 1019 (81.3) | 904 (79.4) | 765 (77.8) | 624 (72.0) | 487 (67.5) | 332 (65.0) | 178 (72.7) | 157 (92.9) | 127 (83.6) | 68 (68.7) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 [1] | 653 (50.3) | 435 (33.5) | 280 (22.3) | 194 (17.0) | 166 (16.9) | 137 (15.8) | 105 (14.5) | 71 (13.9) | 46 (18.8) | 43 (25.4) | 30 (19.7) | 9 (9.1) |
| 重篤な有害事象 | 514 (39.6) | 152 (11.7) | 131 (10.4) | 141 (12.4) | 96 (9.8) | 91 (10.5) | 64 (8.9) | 48 (9.4) | 35 (14.3) | 28 (16.6) | 20 (13.2) | 5 (5.1) |
| 重度の有害事象 [2] | 377 (29.0) | 134 (10.3) | 83 (6.6) | 101 (8.9) | 69 (7.0) | 65 (7.5) | 52 (7.2) | 36 (7.0) | 29 (11.8) | 18 (10.7) | 14 (9.2) | 2 (2.0) |
| 重篤及び／又は重度 [2] の有害事象 | 584 (45.0) | 214 (16.5) | 160 (12.8) | 169 (14.8) | 116 (11.8) | 114 (13.1) | 84 (11.6) | 58 (11.4) | 45 (18.4) | 34 (20.1) | 23 (15.1) | 6 (6.1) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 134 (10.3) | 18 (1.4) | 21 (1.7) | 30 (2.6) | 24 (2.4) | 11 (1.3) | 11 (1.5) | 7 (1.4) | 1 (0.4) | 3 (1.8) | 5 (3.3) | 0 |
| 死亡 | 20 (1.5) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.2

1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象。

2. Grade 3 又は 4 の有害事象（「生命を脅かす」は重度に含めた）。

注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は、該当するカテゴリーの各列、各行で 1 回のみカウントした。各列の被験者数に対する割合を示した。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.3.1. 有害事象

IV-LTC 試験における有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-33 に示す。全期間によく見られた（40%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（87.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」（66.4%）、「胃腸障害」（61.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（56.1%）、「神経系障害」（54.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（49.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（47.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」（44.3%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は 7～8 年目まで経時的に低下したが、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 2.7.4.2-34 に示す。全期間によく見られた（30/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（128.2/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（73.6/100 人年）、「胃腸障害」（51.1/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（34.8/100 人年）、「神経系障害」（32.4/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（30.1/100 人年）であった。全体的に、有害事象の SOC 別の発現率は一定であったか、もしくは経時的に低下した。

よく見られた有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-35 に示す。全期間によく見られた有害事象（20%以上）は頭痛（33.9%）、関節炎（33.5%）、上気道感染（27.4%）、下痢（23.7%）、背部痛（22.6%）、咳嗽（22.4%）、悪心（22.2%）、尿路感染（20.2%）であった。比較的よく見られる有害事象の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

**表 2.7.4.2-33　有害事象の SOC ごとの発現割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| SOC | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 1266 (97.5) | 1168 (89.9) | 1019 (81.3) | 904 (79.4) | 765 (77.8) | 624 (72.0) | 487 (67.5) | 332 (65.0) | 178 (72.7) | 157 (92.9) | 127 (83.6) | 68 (68.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 1132 (87.1) | 864 (66.5) | 703 (56.1) | 613 (53.8) | 547 (55.6) | 420 (48.4) | 329 (45.6) | 216 (42.3) | 117 (47.8) | 110 (65.1) | 78 (51.3) | 31 (31.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 863 (66.4) | 541 (41.6) | 444 (35.4) | 358 (31.4) | 299 (30.4) | 245 (28.3) | 177 (24.5) | 147 (28.8) | 92 (37.6) | 82 (48.5) | 59 (38.8) | 18 (18.2) |
| 胃腸障害 | 795 (61.2) | 471 (36.3) | 351 (28.0) | 268 (23.5) | 215 (21.9) | 151 (17.4) | 136 (18.8) | 112 (21.9) | 59 (24.1) | 44 (26.0) | 32 (21.1) | 13 (13.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 729 (56.1) | 432 (33.3) | 257 (20.5) | 206 (18.1) | 155 (15.8) | 126 (14.5) | 107 (14.8) | 70 (13.7) | 47 (19.2) | 50 (29.6) | 33 (21.7) | 9 (9.1) |
| 神経系障害 | 711 (54.7) | 415 (31.9) | 282 (22.5) | 210 (18.4) | 158 (16.1) | 118 (13.6) | 90 (12.5) | 71 (13.9) | 36 (14.7) | 33 (19.5) | 24 (15.8) | 8 (8.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 641 (49.3) | 321 (24.7) | 230 (18.3) | 213 (18.7) | 160 (16.3) | 123 (14.2) | 97 (13.4) | 71 (13.9) | 51 (20.8) | 37 (21.9) | 30 (19.7) | 5 (5.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 616 (47.4) | 344 (26.5) | 215 (17.1) | 164 (14.4) | 120 (12.2) | 103 (11.9) | 74 (10.2) | 57 (11.2) | 37 (15.1) | 29 (17.2) | 18 (11.8) | 8 (8.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 575 (44.3) | 242 (18.6) | 182 (14.5) | 153 (13.4) | 155 (15.8) | 117 (13.5) | 91 (12.6) | 77 (15.1) | 46 (18.8) | 39 (23.1) | 39 (25.7) | 12 (12.1) |
| 臨床検査 | 431 (33.2) | 182 (14.0) | 114 (9.1) | 73 (6.4) | 70 (7.1) | 64 (7.4) | 57 (7.9) | 58 (11.4) | 59 (24.1) | 46 (27.2) | 40 (26.3) | 16 (16.2) |
| 精神障害 | 416 (32.0) | 159 (12.2) | 128 (10.2) | 96 (8.4) | 70 (7.1) | 46 (5.3) | 31 (4.3) | 41 (8.0) | 17 (6.9) | 21 (12.4) | 11 (7.2) | 4 (4.0) |
| 血管障害 | 382 (29.4) | 177 (13.6) | 109 (8.7) | 90 (7.9) | 67 (6.8) | 42 (4.8) | 33 (4.6) | 25 (4.9) | 11 (4.5) | 17 (10.1) | 6 (3.9) | 4 (4.0) |
| 眼障害 | 347 (26.7) | 120 (9.2) | 90 (7.2) | 70 (6.1) | 55 (5.6) | 44 (5.1) | 34 (4.7) | 23 (4.5) | 11 (4.5) | 15 (8.9) | 11 (7.2) | 2 (2.0) |
| 代謝および栄養障害 | 322 (24.8) | 112 (8.6) | 72 (5.7) | 66 (5.8) | 62 (6.3) | 47 (5.4) | 38 (5.3) | 25 (4.9) | 22 (9.0) | 20 (11.8) | 15 (9.9) | 3 (3.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 319 (24.6) | 148 (11.4) | 74 (5.9) | 64 (5.6) | 46 (4.7) | 24 (2.8) | 23 (3.2) | 22 (4.3) | 9 (3.7) | 10 (5.9) | 5 (3.3) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 313 (24.1) | 116 (8.9) | 75 (6.0) | 67 (5.9) | 44 (4.5) | 42 (4.8) | 31 (4.3) | 17 (3.3) | 6 (2.4) | 9 (5.3) | 4 (2.6) | 5 (5.1) |
| 腎および尿路障害 | 267 (20.6) | 99 (7.6) | 63 (5.0) | 51 (4.5) | 33 (3.4) | 38 (4.4) | 30 (4.2) | 12 (2.3) | 9 (3.7) | 6 (3.6) | 9 (5.9) | 2 (2.0) |
| 心臓障害 | 209 (16.1) | 70 (5.4) | 42 (3.3) | 41 (3.6) | 33 (3.4) | 28 (3.2) | 15 (2.1) | 16 (3.1) | 12 (4.9) | 10 (5.9) | 3 (2.0) | 2 (2.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 202 (15.6) | 31 (2.4) | 52 (4.1) | 30 (2.6) | 37 (3.8) | 23 (2.7) | 28 (3.9) | 15 (2.9) | 8 (3.3) | 10 (5.9) | 9 (5.9) | 1 (1.0) |
| 免疫系障害 | 185 (14.2) | 54 (4.2) | 52 (4.1) | 35 (3.1) | 17 (1.7) | 19 (2.2) | 17 (2.4) | 14 (2.7) | 12 (4.9) | 8 (4.7) | 6 (3.9) | 4 (4.0) |
| 耳および迷路障害 | 164 (12.6) | 55 (4.2) | 29 (2.3) | 29 (2.5) | 29 (3.0) | 12 (1.4) | 17 (2.4) | 13 (2.5) | 13 (5.3) | 3 (1.8) | 6 (3.9) | 3 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 95 (7.3) | 28 (2.2) | 15 (1.2) | 20 (1.8) | 12 (1.2) | 9 (1.0) | 7 (1.0) | 3 (0.6) | 3 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 |
| 内分泌障害 | 93 (7.2) | 25 (1.9) | 18 (1.4) | 15 (1.3) | 8 (0.8) | 11 (1.3) | 6 (0.8) | 5 (1.0) | 7 (2.9) | 4 (2.4) | 1 (0.7) | 0 |
| 社会環境 | 44 (3.4) | 9 (0.7) | 7 (0.6) | 7 (0.6) | 9 (0.9) | 4 (0.5) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 0 |

| SOC | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 17 (1.3) | 4 (0.3) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 3 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 9 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.3
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

**表 2.7.4.2-34　有害事象の SOC ごとの 100 人年あたりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現件数 | 35089<br>(509.0) | 9397<br>(738.1) | 6284<br>(522.3) | 4987<br>(473.8) | 3839<br>(414.8) | 2968<br>(366.0) | 2347<br>(375.1) | 1845<br>(492.2) | 1238<br>(675.1) | 1028<br>(644.1) | 738 (624.7) | 224 (517.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 8837<br>(128.2) | 2177<br>(171.0) | 1562<br>(129.8) | 1369<br>(130.1) | 1109<br>(119.8) | 802 (98.9) | 622 (99.4) | 476 (127.0) | 257 (140.1) | 223 (139.7) | 151 (127.8) | 49 (113.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5073 (73.6) | 1265 (99.4) | 949 (78.9) | 716 (68.0) | 555 (60.0) | 433 (53.4) | 338 (54.0) | 269 (71.8) | 217 (118.3) | 163 (102.1) | 120 (101.6) | 32 (73.9) |
| 胃腸障害 | 3526 (51.1) | 1013 (79.6) | 660 (54.9) | 509 (48.4) | 353 (38.1) | 281 (34.6) | 232 (37.1) | 193 (51.5) | 105 (57.3) | 82 (51.4) | 54 (45.7) | 22 (50.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2401 (34.8) | 739 (58.0) | 414 (34.4) | 346 (32.9) | 237 (25.6) | 194 (23.9) | 151 (24.1) | 101 (26.9) | 74 (40.4) | 76 (47.6) | 48 (40.6) | 9 (20.8) |
| 神経系障害 | 2233 (32.4) | 739 (58.0) | 440 (36.6) | 297 (28.2) | 222 (24.0) | 157 (19.4) | 122 (19.5) | 102 (27.2) | 58 (31.6) | 43 (26.9) | 27 (22.9) | 11 (25.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2073 (30.1) | 526 (41.3) | 358 (29.8) | 318 (30.2) | 245 (26.5) | 180 (22.2) | 143 (22.9) | 108 (28.8) | 80 (43.6) | 57 (35.7) | 43 (36.4) | 5 (11.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1836 (26.6) | 379 (29.8) | 290 (24.1) | 226 (21.5) | 238 (25.7) | 194 (23.9) | 156 (24.9) | 121 (32.3) | 71 (38.7) | 73 (45.7) | 68 (57.6) | 16 (36.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1820 (26.4) | 634 (49.8) | 346 (28.8) | 237 (22.5) | 158 (17.1) | 150 (18.5) | 103 (16.5) | 69 (18.4) | 45 (24.5) | 39 (24.4) | 22 (18.6) | 8 (18.5) |
| 臨床検査 | 1427 (20.7) | 301 (23.6) | 184 (15.3) | 120 (11.4) | 98 (10.6) | 102 (12.6) | 102 (16.3) | 121 (32.3) | 150 (81.8) | 113 (70.8) | 90 (76.2) | 31 (71.6) |
| 血管障害 | 839 (12.2) | 262 (20.6) | 181 (15.0) | 138 (13.1) | 88 (9.5) | 48 (5.9) | 36 (5.8) | 28 (7.5) | 17 (9.3) | 20 (12.5) | 8 (6.8) | 4 (9.2) |
| 精神障害 | 770 (11.2) | 204 (16.0) | 161 (13.4) | 111 (10.5) | 79 (8.5) | 54 (6.7) | 39 (6.2) | 46 (12.3) | 26 (14.2) | 25 (15.7) | 12 (10.2) | 4 (9.2) |
| 眼障害 | 630 (9.1) | 166 (13.0) | 110 (9.1) | 91 (8.6) | 69 (7.5) | 55 (6.8) | 47 (7.5) | 37 (9.9) | 12 (6.5) | 17 (10.7) | 17 (14.4) | 8 (18.5) |
| 代謝および栄養障害 | 620 (9.0) | 157 (12.3) | 92 (7.6) | 73 (6.9) | 76 (8.2) | 65 (8.0) | 48 (7.7) | 33 (8.8) | 27 (14.7) | 25 (15.7) | 17 (14.4) | 5 (11.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 550 (8.0) | 209 (16.4) | 101 (8.4) | 79 (7.5) | 55 (5.9) | 28 (3.5) | 24 (3.8) | 25 (6.7) | 9 (4.9) | 10 (6.3) | 6 (5.1) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 520 (7.5) | 157 (12.3) | 95 (7.9) | 79 (7.5) | 52 (5.6) | 54 (6.7) | 35 (5.6) | 17 (4.5) | 6 (3.3) | 13 (8.1) | 5 (4.2) | 5 (11.5) |
| 腎および尿路障害 | 451 (6.5) | 134 (10.5) | 78 (6.5) | 65 (6.2) | 41 (4.4) | 42 (5.2) | 34 (5.4) | 15 (4.0) | 12 (6.5) | 6 (3.8) | 12 (10.2) | 3 (6.9) |
| 心臓障害 | 366 (5.3) | 87 (6.8) | 63 (5.2) | 59 (5.6) | 41 (4.4) | 34 (4.2) | 17 (2.7) | 25 (6.7) | 14 (7.6) | 14 (8.8) | 8 (6.8) | 2 (4.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 281 (4.1) | 38 (3.0) | 57 (4.7) | 34 (3.2) | 39 (4.2) | 27 (3.3) | 36 (5.8) | 16 (4.3) | 10 (5.5) | 10 (6.3) | 11 (9.3) | 1 (2.3) |
| 免疫系障害 | 275 (4.0) | 69 (5.4) | 59 (4.9) | 37 (3.5) | 18 (1.9) | 23 (2.8) | 20 (3.2) | 15 (4.0) | 13 (7.1) | 8 (5.0) | 6 (5.1) | 6 (13.9) |
| 耳および迷路障害 | 250 (3.6) | 66 (5.2) | 33 (2.7) | 34 (3.2) | 33 (3.6) | 13 (1.6) | 20 (3.2) | 17 (4.5) | 18 (9.8) | 4 (2.5) | 9 (7.6) | 3 (6.9) |

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 125 (1.8) | 35 (2.7) | 21 (1.7) | 24 (2.3) | 15 (1.6) | 10 (1.2) | 11 (1.8) | 3 (0.8) | 3 (1.6) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 内分泌障害 | 110 (1.6) | 26 (2.0) | 19 (1.6) | 16 (1.5) | 8 (0.9) | 14 (1.7) | 6 (1.0) | 6 (1.6) | 8 (4.4) | 4 (2.5) | 1 (0.8) | 0 |
| 社会環境 | 46 (0.7) | 10 (0.8) | 7 (0.6) | 7 (0.7) | 9 (1.0) | 4 (0.5) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 2 (1.7) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 20 (0.3) | 4 (0.3) | 4 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 5 (2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 10 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.8
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に継続試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

## 表 2.7.4.2-35　よく見られた有害事象の発現割合（全期間で 10%以上に発現）（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現件数及び例数 | 35089,<br>1266 (97.5) | 9397,<br>1168 (89.9) | 6284,<br>1019 (81.3) | 4987,<br>904 (79.4) | 3839,<br>765 (77.8) | 2968,<br>624 (72.0) | 2347,<br>487 (67.5) | 1845,<br>332 (65.0) | 1238,<br>178 (72.7) | 1028,<br>157 (92.9) | 738,<br>127 (83.6) | 224,<br>68 (68.7) |
| 頭痛 | 893,<br>441 (33.9) | 367,<br>237 (18.2) | 174,<br>127 (10.1) | 113,<br>89 (7.8) | 80,<br>72 (7.3) | 53,<br>45 (5.2) | 39,<br>30 (4.2) | 28,<br>26 (5.1) | 18,<br>15 (6.1) | 8,<br>7 (4.1) | 5,<br>5 (3.3) | 5,<br>5 (5.1) |
| 関節痛 | 1122,<br>435 (33.5) | 290,<br>188 (14.5) | 239,<br>172 (13.7) | 159,<br>120 (10.5) | 125,<br>101 (10.3) | 75,<br>62 (7.2) | 65,<br>57 (7.9) | 52,<br>39 (7.6) | 40,<br>28 (11.4) | 36,<br>26 (15.4) | 30,<br>20 (13.2) | 7,<br>6 (6.1) |
| 上気道感染 | 910,<br>356 (27.4) | 266,<br>190 (14.6) | 153,<br>119 (9.5) | 104,<br>81 (7.1) | 93,<br>80 (8.1) | 76,<br>59 (6.8) | 64,<br>48 (6.6) | 52,<br>43 (8.4) | 38,<br>30 (12.2) | 40,<br>30 (17.8) | 19,<br>16 (10.5) | 3,<br>3 (3.0) |
| 下痢 | 526,<br>308 (23.7) | 195,<br>154 (11.9) | 90,<br>69 (5.5) | 78,<br>69 (6.1) | 47,<br>45 (4.6) | 37,<br>37 (4.3) | 31,<br>30 (4.2) | 23,<br>21 (4.1) | 11,<br>10 (4.1) | 5,<br>5 (3.0) | 3,<br>3 (2.0) | 3,<br>3 (3.0) |
| 背部痛 | 457,<br>293 (22.6) | 113,<br>96 (7.4) | 85,<br>76 (6.1) | 64,<br>59 (5.2) | 46,<br>43 (4.4) | 41,<br>37 (4.3) | 35,<br>27 (3.7) | 25,<br>25 (4.9) | 22,<br>18 (7.3) | 12,<br>12 (7.1) | 12,<br>11 (7.2) | 2,<br>2 (2.0) |
| 咳嗽 | 481,<br>291 (22.4) | 121,<br>102 (7.9) | 91,<br>81 (6.5) | 86,<br>74 (6.5) | 57,<br>49 (5.0) | 36,<br>34 (3.9) | 34,<br>30 (4.2) | 21,<br>20 (3.9) | 13,<br>12 (4.9) | 9,<br>9 (5.3) | 11,<br>11 (7.2) | 0, 0 |
| 悪心 | 579,<br>289 (22.2) | 214,<br>148 (11.4) | 99,<br>81 (6.5) | 77,<br>58 (5.1) | 52,<br>42 (4.3) | 36,<br>29 (3.3) | 25,<br>20 (2.8) | 27,<br>24 (4.7) | 17,<br>15 (6.1) | 12,<br>10 (5.9) | 10,<br>10 (6.6) | 5,<br>4 (4.0) |
| 尿路感染 | 580,<br>262 (20.2) | 190,<br>135 (10.4) | 97,<br>75 (6.0) | 57,<br>47 (4.1) | 51,<br>38 (3.9) | 35,<br>25 (2.9) | 42,<br>35 (4.8) | 42,<br>34 (6.7) | 30,<br>23 (9.4) | 18,<br>16 (9.5) | 13,<br>11 (7.2) | 4,<br>4 (4.0) |
| 鼻咽頭炎 | 564,<br>259 (19.9) | 142,<br>105 (8.1) | 87,<br>69 (5.5) | 107,<br>79 (6.9) | 75,<br>57 (5.8) | 69,<br>54 (6.2) | 33,<br>29 (4.0) | 10,<br>10 (2.0) | 10,<br>7 (2.9) | 8,<br>7 (4.1) | 15,<br>13 (8.6) | 3,<br>3 (3.0) |
| 疲労 | 431,<br>254 (19.6) | 175,<br>132 (10.2) | 96,<br>71 (5.7) | 57,<br>43 (3.8) | 35,<br>31 (3.2) | 21,<br>19 (2.2) | 15,<br>14 (1.9) | 13,<br>12 (2.3) | 6,<br>5 (2.0) | 7,<br>6 (3.6) | 3,<br>3 (2.0) | 2,<br>2 (2.0) |
| インフルエンザ | 407,<br>237 (18.2) | 113,<br>95 (7.3) | 70,<br>55 (4.4) | 55,<br>48 (4.2) | 63,<br>55 (5.6) | 43,<br>38 (4.4) | 33,<br>28 (3.9) | 19,<br>18 (3.5) | 5,<br>5 (2.0) | 3,<br>3 (1.8) | 1,<br>1 (0.7) | 1,<br>1 (1.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 427,<br>222 (17.1) | 74,<br>57 (4.4) | 79,<br>68 (5.4) | 85,<br>59 (5.2) | 67,<br>47 (4.8) | 41,<br>33 (3.8) | 37,<br>29 (4.0) | 16,<br>14 (2.7) | 11,<br>9 (3.7) | 10,<br>7 (4.1) | 6,<br>6 (3.9) | 1,<br>1 (1.0) |
| 副鼻腔炎 | 504,<br>221 (17.0) | 100,<br>84 (6.5) | 82,<br>65 (5.2) | 85,<br>67 (5.9) | 51,<br>38 (3.9) | 43,<br>35 (4.0) | 34,<br>24 (3.3) | 44,<br>35 (6.8) | 19,<br>17 (6.9) | 23,<br>22 (13.0) | 13,<br>10 (6.6) | 8,<br>7 (7.1) |
| 不眠症 | 260,<br>214 (16.5) | 68,<br>65 (5.0) | 57,<br>55 (4.4) | 44,<br>44 (3.9) | 26,<br>25 (2.5) | 19,<br>19 (2.2) | 13,<br>13 (1.8) | 13,<br>13 (2.5) | 4,<br>4 (1.6) | 9,<br>8 (4.7) | 3,<br>3 (2.0) | 3,<br>3 (3.0) |

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 四肢痛 | 356,<br>203 (15.6) | 80,<br>65 (5.0) | 69,<br>52 (4.1) | 51,<br>42 (3.7) | 43,<br>37 (3.8) | 35,<br>30 (3.5) | 30,<br>23 (3.2) | 18,<br>15 (2.9) | 9,<br>8 (3.3) | 15,<br>11 (6.5) | 5,<br>4 (2.6) | 1,<br>1 (1.0) |
| 気管支炎 | 368,<br>196 (15.1) | 89,<br>75 (5.8) | 61,<br>52 (4.1) | 50,<br>42 (3.7) | 36,<br>28 (2.8) | 32,<br>29 (3.3) | 24,<br>23 (3.2) | 28,<br>22 (4.3) | 20,<br>16 (6.5) | 9,<br>8 (4.7) | 14,<br>12 (7.9) | 2,<br>2 (2.0) |
| 筋肉痛 | 282,<br>195 (15.0) | 90,<br>79 (6.1) | 65,<br>58 (4.6) | 41,<br>38 (3.3) | 29,<br>28 (2.8) | 16,<br>16 (1.8) | 11,<br>10 (1.4) | 10,<br>10 (2.0) | 10,<br>9 (3.7) | 3,<br>3 (1.8) | 3,<br>3 (2.0) | 3,<br>3 (3.0) |
| 発疹 | 283,<br>191 (14.7) | 82,<br>69 (5.3) | 55,<br>46 (3.7) | 48,<br>37 (3.2) | 26,<br>24 (2.4) | 25,<br>20 (2.3) | 14,<br>12 (1.7) | 10,<br>10 (2.0) | 4,<br>4 (1.6) | 8,<br>8 (4.7) | 7,<br>7 (4.6) | 2,<br>2 (2.0) |
| 発熱 | 303,<br>189 (14.5) | 105,<br>84 (6.5) | 51,<br>38 (3.0) | 37,<br>31 (2.7) | 30,<br>25 (2.5) | 28,<br>25 (2.9) | 17,<br>14 (1.9) | 13,<br>13 (2.5) | 5,<br>3 (1.2) | 9,<br>9 (5.3) | 5,<br>5 (3.3) | 1,<br>1 (1.0) |
| 高血圧 | 271,<br>186 (14.3) | 71,<br>65 (5.0) | 58,<br>46 (3.7) | 41,<br>35 (3.1) | 27,<br>24 (2.4) | 25,<br>23 (2.7) | 16,<br>16 (2.2) | 16,<br>14 (2.7) | 7,<br>6 (2.4) | 5,<br>5 (3.0) | 3,<br>2 (1.3) | 1,<br>1 (1.0) |
| 嘔吐 | 307,<br>185 (14.2) | 90,<br>73 (5.6) | 58,<br>47 (3.7) | 54,<br>44 (3.9) | 30,<br>28 (2.8) | 23,<br>20 (2.3) | 24,<br>20 (2.8) | 8,<br>8 (1.6) | 10,<br>9 (3.7) | 4,<br>4 (2.4) | 4,<br>4 (2.6) | 1,<br>1 (1.0) |
| うつ病 | 221,<br>181 (13.9) | 63,<br>60 (4.6) | 48,<br>43 (3.4) | 25,<br>25 (2.2) | 19,<br>19 (1.9) | 12,<br>12 (1.4) | 11,<br>9 (1.2) | 19,<br>19 (3.7) | 10,<br>10 (4.1) | 6,<br>6 (3.6) | 2,<br>2 (1.3) | 0, 0 |
| 細菌性尿路感染 | 354,<br>172 (13.2) | 31,<br>23 (1.8) | 61,<br>47 (3.7) | 66,<br>53 (4.7) | 52,<br>41 (4.2) | 56,<br>40 (4.6) | 42,<br>30 (4.2) | 26,<br>21 (4.1) | 3,<br>3 (1.2) | 5,<br>5 (3.0) | 5,<br>4 (2.6) | 5,<br>4 (4.0) |
| 末梢性浮腫 | 267,<br>158 (12.2) | 85,<br>68 (5.2) | 48,<br>36 (2.9) | 32,<br>25 (2.2) | 27,<br>22 (2.2) | 27,<br>24 (2.8) | 15,<br>14 (1.9) | 12,<br>12 (2.3) | 14,<br>14 (5.7) | 4,<br>4 (2.4) | 1,<br>1 (0.7) | 1,<br>1 (1.0) |
| 浮動性めまい | 218,<br>155 (11.9) | 69,<br>62 (4.8) | 45,<br>38 (3.0) | 38,<br>34 (3.0) | 22,<br>21 (2.1) | 12,<br>12 (1.4) | 12,<br>11 (1.5) | 9,<br>9 (1.8) | 2,<br>2 (0.8) | 5,<br>4 (2.4) | 0, 0 | 0, 0 |
| 腹痛 | 200,<br>147 (11.3) | 50,<br>44 (3.4) | 32,<br>31 (2.5) | 35,<br>31 (2.7) | 29,<br>27 (2.7) | 15,<br>10 (1.2) | 15,<br>15 (2.1) | 8,<br>8 (1.6) | 4,<br>4 (1.6) | 8,<br>8 (4.7) | 2,<br>2 (1.3) | 0, 0 |
| 細菌性上気道感染 | 258,<br>147 (11.3) | 33,<br>27 (2.1) | 41,<br>36 (2.9) | 55,<br>42 (3.7) | 53,<br>47 (4.8) | 31,<br>29 (3.3) | 21,<br>19 (2.6) | 12,<br>12 (2.3) | 3,<br>3 (1.2) | 3,<br>2 (1.2) | 5,<br>5 (3.3) | 1,<br>1 (1.0) |
| 非心臓性胸痛 | 198,<br>146 (11.2) | 49,<br>45 (3.5) | 44,<br>40 (3.2) | 28,<br>26 (2.3) | 11,<br>11 (1.1) | 19,<br>14 (1.6) | 19,<br>18 (2.5) | 11,<br>9 (1.8) | 8,<br>7 (2.9) | 4,<br>4 (2.4) | 4,<br>2 (1.3) | 1,<br>1 (1.0) |
| 筋骨格痛 | 203,<br>145 (11.2) | 41,<br>40 (3.1) | 35,<br>32 (2.6) | 28,<br>25 (2.2) | 31,<br>29 (3.0) | 16,<br>14 (1.6) | 15,<br>14 (1.9) | 12,<br>10 (2.0) | 10,<br>9 (3.7) | 5,<br>4 (2.4) | 8,<br>6 (3.9) | 1,<br>1 (1.0) |
| 関節炎 | 269,<br>144 (11.1) | 107,<br>75 (5.8) | 53,<br>39 (3.1) | 26,<br>18 (1.6) | 25,<br>21 (2.1) | 13,<br>11 (1.3) | 16,<br>14 (1.9) | 7,<br>7 (1.4) | 5,<br>5 (2.0) | 7,<br>6 (3.6) | 8,<br>6 (3.9) | 0, 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 203,<br>142 (10.9) | 42,<br>37 (2.8) | 37,<br>32 (2.6) | 24,<br>21 (1.8) | 33,<br>33 (3.4) | 24,<br>22 (2.5) | 13,<br>13 (1.8) | 8,<br>8 (1.6) | 11,<br>10 (4.1) | 8,<br>8 (4.7) | 2,<br>2 (1.3) | 1,<br>1 (1.0) |

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 不安 | 167,<br>133 (10.2) | 42,<br>38 (2.9) | 32,<br>29 (2.3) | 20,<br>19 (1.7) | 27,<br>26 (2.6) | 12,<br>12 (1.4) | 9,<br>8 (1.1) | 7,<br>7 (1.4) | 6,<br>5 (2.0) | 5,<br>5 (3.0) | 5,<br>5 (3.3) | 1,<br>1 (1.0) |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.37
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.3.2. 重度の有害事象

IV-LTC 試験の全期間によく見られた重度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-36 に示す。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は低かった。重度の有害事象の全期間の発現割合は 29.0%、年ごとの発現割合は 2.0%（10 年目～）～11.8%（7～8 年目）であった。全期間に最もよく見られた重度の有害事象は頭痛（2.1%）であり、次いで腹痛（1.3%）、肺炎（1.3%）、ループス腎炎（1.2%）、背部痛（1.0%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 2.7.4.2-37 に示す。重度の有害事象の全期間の発現率は 15.8/100 人年、年ごとの発現率は 6.9/100 人年（10 年目～）～25.6/100 人年（7～8 年目）であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（2.7/100 人年）。重度の有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

## 表 2.7.4.2-36　よく見られた重度の有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現件数及び例数 | 1090,<br>377 (29.0) | 257,<br>134 (10.3) | 121,<br>83 (6.6) | 169,<br>101 (8.9) | 107,<br>69 (7.0) | 129,<br>65 (7.5) | 89,<br>52 (7.2) | 65,<br>36 (7.0) | 47,<br>29 (11.8) | 29,<br>18 (10.7) | 31,<br>14 (9.2) | 3,<br>2 (2.0) |
| 頭痛 | 41,<br>27 (2.1) | 11,<br>11 (0.8) | 5,<br>5 (0.4) | 8,<br>8 (0.7) | 3,<br>3 (0.3) | 3,<br>3 (0.3) | 6,<br>6 (0.8) | 2,<br>1 (0.2) | 2,<br>2 (0.8) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 腹痛 | 19,<br>17 (1.3) | 4,<br>4 (0.3) | 3,<br>3 (0.2) | 4,<br>4 (0.4) | 3,<br>2 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.6) | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 肺炎 | 19,<br>17 (1.3) | 5,<br>5 (0.4) | 2,<br>2 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 3,<br>3 (0.4) | 2,<br>2 (0.4) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.6) | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| ループス腎炎 | 18,<br>15 (1.2) | 0, 0 | 0, 0 | 6,<br>6 (0.5) | 4,<br>3 (0.3) | 1,<br>1 (0.1) | 4,<br>4 (0.6) | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 背部痛 | 17,<br>13 (1.0) | 3,<br>3 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 4,<br>4 (0.4) | 1,<br>1 (0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 4,<br>3 (0.4) | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.39
MedDRA 17.1/J 17.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした（「生命を脅かす」は重度に含めた）。
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

**表 2.7.4.2-37　重度の有害事象の SOC ごとの 100 人年あたりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現件数 | 1090 (15.8) | 257 (20.2) | 121 (10.1) | 169 (16.1) | 107 (11.6) | 129 (15.9) | 89 (14.2) | 65 (17.3) | 47 (25.6) | 29 (18.2) | 31 (26.2) | 3 (6.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 189 (2.7) | 40 (3.1) | 24 (2.0) | 23 (2.2) | 27 (2.9) | 21 (2.6) | 13 (2.1) | 9 (2.4) | 10 (5.5) | 5 (3.1) | 4 (3.4) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 124 (1.8) | 26 (2.0) | 14 (1.2) | 20 (1.9) | 11 (1.2) | 18 (2.2) | 12 (1.9) | 6 (1.6) | 7 (3.8) | 2 (1.3) | 6 (5.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 111 (1.6) | 31 (2.4) | 12 (1.0) | 14 (1.3) | 7 (0.8) | 10 (1.2) | 9 (1.4) | 5 (1.3) | 5 (2.7) | 5 (3.1) | 7 (5.9) | 2 (4.6) |
| 神経系障害 | 110 (1.6) | 28 (2.2) | 14 (1.2) | 18 (1.7) | 6 (0.6) | 9 (1.1) | 13 (2.1) | 9 (2.4) | 5 (2.7) | 3 (1.9) | 3 (2.5) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 75 (1.1) | 7 (0.5) | 5 (0.4) | 6 (0.6) | 15 (1.6) | 19 (2.3) | 8 (1.3) | 5 (1.3) | 7 (3.8) | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 68 (1.0) | 19 (1.5) | 8 (0.7) | 11 (1.0) | 8 (0.9) | 5 (0.6) | 3 (0.5) | 7 (1.9) | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 54 (0.8) | 14 (1.1) | 5 (0.4) | 8 (0.8) | 4 (0.4) | 8 (1.0) | 5 (0.8) | 4 (1.1) | 3 (1.6) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 51 (0.7) | 18 (1.4) | 6 (0.5) | 14 (1.3) | 0 | 2 (0.2) | 5 (0.8) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 42 (0.6) | 7 (0.5) | 1 (<0.1) | 9 (0.9) | 6 (0.6) | 5 (0.6) | 4 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.7) | 1 (2.3) |
| 血管障害 | 40 (0.6) | 10 (0.8) | 6 (0.5) | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 6 (1.0) | 2 (0.5) | 3 (1.6) | 3 (1.9) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 39 (0.6) | 5 (0.4) | 5 (0.4) | 6 (0.6) | 2 (0.2) | 7 (0.9) | 2 (0.3) | 7 (1.9) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 30 (0.4) | 11 (0.9) | 3 (0.2) | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 28 (0.4) | 7 (0.5) | 2 (0.2) | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 8 (1.0) | 2 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 精神障害 | 26 (0.4) | 4 (0.3) | 5 (0.4) | 8 (0.8) | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 2 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 24 (0.3) | 10 (0.8) | 4 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 2 (1.7) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 20 (0.3) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 6 (0.6) | 6 (0.6) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 18 (0.3) | 4 (0.3) | 2 (0.2) | 6 (0.6) | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 14 (0.2) | 8 (0.6) | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 免疫系障害 | 13 (0.2) | 0 | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 眼障害 | 10 (0.1) | 5 (0.4) | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 2 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.10
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に継続試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。

#### 2.7.4.2.1.1.3.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

IV-LTC 試験の全期間によく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-38 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 50.3%、年ごとの発現割合は 9.1%（10 年目～）～33.5%（0～1 年目）であった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（7.9%）、尿路感染（5.9%）、頭痛（5.4%）、副鼻腔炎（5.4%）及び悪心（5.2%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 2.7.4.2-39 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 56.0/100 人年であった。年ごとの発現率は 30.2/100 人年（5～6 年目）～107.1/100 人年（0～1 年目）であった。全期間の発現率が 10/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（26.9/100 人年）。治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

## 表 2.7.4.2-38　よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現件数及び例数 | 3861,<br>653 (50.3) | 1364,<br>435 (33.5) | 712,<br>280 (22.3) | 518,<br>194 (17.0) | 372,<br>166 (16.9) | 317,<br>137 (15.8) | 189,<br>105 (14.5) | 137,<br>71 (13.9) | 86,<br>46 (18.8) | 71,<br>43 (25.4) | 57,<br>30 (19.7) | 15,<br>9 (9.1) |
| 上気道感染 | 213,<br>103 (7.9) | 50,<br>37 (2.8) | 41,<br>37 (3.0) | 22,<br>19 (1.7) | 19,<br>16 (1.6) | 19,<br>16 (1.8) | 22,<br>16 (2.2) | 13,<br>9 (1.8) | 9,<br>8 (3.3) | 10,<br>8 (4.7) | 6,<br>5 (3.3) | 2,<br>2 (2.0) |
| 尿路感染 | 154,<br>77 (5.9) | 55,<br>37 (2.8) | 25,<br>18 (1.4) | 9,<br>8 (0.7) | 9,<br>6 (0.6) | 12,<br>10 (1.2) | 15,<br>11 (1.5) | 12,<br>11 (2.2) | 6,<br>5 (2.0) | 6,<br>5 (3.0) | 4,<br>4 (2.6) | 0, 0 |
| 頭痛 | 152,<br>70 (5.4) | 95,<br>55 (4.2) | 31,<br>14 (1.1) | 10,<br>8 (0.7) | 6,<br>6 (0.6) | 7,<br>7 (0.8) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 1,<br>1 (0.4) | 1,<br>1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 副鼻腔炎 | 133,<br>70 (5.4) | 26,<br>26 (2.0) | 16,<br>13 (1.0) | 26,<br>19 (1.7) | 12,<br>10 (1.0) | 12,<br>11 (1.3) | 5,<br>5 (0.7) | 19,<br>15 (2.9) | 7,<br>7 (2.9) | 6,<br>6 (3.6) | 3,<br>3 (2.0) | 0, 0 |
| 悪心 | 162,<br>68 (5.2) | 83,<br>47 (3.6) | 23,<br>17 (1.4) | 16,<br>6 (0.5) | 15,<br>8 (0.8) | 10,<br>5 (0.6) | 1,<br>1 (0.1) | 3,<br>3 (0.6) | 4,<br>3 (1.2) | 3,<br>3 (1.8) | 1,<br>1 (0.7) | 2,<br>2 (2.0) |
| 気管支炎 | 93,<br>58 (4.5) | 18,<br>17 (1.3) | 19,<br>17 (1.4) | 16,<br>14 (1.2) | 10,<br>8 (0.8) | 7,<br>6 (0.7) | 4,<br>4 (0.6) | 5,<br>4 (0.8) | 5,<br>5 (2.0) | 3,<br>3 (1.8) | 5,<br>5 (3.3) | 0, 0 |
| 帯状疱疹 | 61,<br>45 (3.5) | 17,<br>15 (1.2) | 11,<br>9 (0.7) | 6,<br>6 (0.5) | 5,<br>5 (0.5) | 5,<br>5 (0.6) | 5,<br>5 (0.7) | 6,<br>6 (1.2) | 2,<br>2 (0.8) | 1,<br>1 (0.6) | 2,<br>1 (0.7) | 1,<br>1 (1.0) |
| 下痢 | 76,<br>43 (3.3) | 33,<br>25 (1.9) | 19,<br>12 (1.0) | 8,<br>7 (0.6) | 5,<br>5 (0.5) | 5,<br>5 (0.6) | 1,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.4) | 2,<br>2 (0.8) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 64,<br>42 (3.2) | 13,<br>12 (0.9) | 14,<br>11 (0.9) | 9,<br>7 (0.6) | 9,<br>8 (0.8) | 8,<br>7 (0.8) | 6,<br>6 (0.8) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.4) | 2,<br>2 (1.2) | 2,<br>2 (1.3) | 0, 0 |
| インフルエンザ | 61,<br>39 (3.0) | 20,<br>18 (1.4) | 12,<br>9 (0.7) | 9,<br>8 (0.7) | 6,<br>5 (0.5) | 7,<br>6 (0.7) | 4,<br>3 (0.4) | 1,<br>1 (0.2) | 2,<br>2 (0.8) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 鼻咽頭炎 | 73,<br>39 (3.0) | 24,<br>14 (1.1) | 9,<br>7 (0.6) | 11,<br>9 (0.8) | 7,<br>6 (0.6) | 9,<br>7 (0.8) | 4,<br>4 (0.6) | 3,<br>3 (0.6) | 1,<br>1 (0.4) | 2,<br>2 (1.2) | 1,<br>1 (0.7) | 1,<br>1 (1.0) |
| 細菌性尿路感染 | 79,<br>37 (2.8) | 6,<br>5 (0.4) | 14,<br>12 (1.0) | 8,<br>7 (0.6) | 6,<br>5 (0.5) | 22,<br>12 (1.4) | 11,<br>7 (1.0) | 5,<br>5 (1.0) | 1,<br>1 (0.4) | 2,<br>2 (1.2) | 1,<br>1 (0.7) | 2,<br>2 (2.0) |
| 疲労 | 88,<br>36 (2.8) | 43,<br>28 (2.2) | 21,<br>10 (0.8) | 18,<br>7 (0.6) | 3,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 細菌性上気道感染 | 46,<br>35 (2.7) | 5,<br>4 (0.3) | 5,<br>4 (0.3) | 8,<br>7 (0.6) | 9,<br>9 (0.9) | 6,<br>6 (0.7) | 4,<br>4 (0.6) | 4,<br>4 (0.8) | 1,<br>1 (0.4) | 1,<br>1 (0.6) | 3,<br>3 (2.0) | 0, 0 |

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺炎 | 36,<br>32 (2.5) | 7,<br>7 (0.5) | 4,<br>4 (0.3) | 5,<br>5 (0.4) | 4,<br>4 (0.4) | 1,<br>1 (0.1) | 5,<br>5 (0.7) | 4,<br>4 (0.8) | 3,<br>3 (1.2) | 1,<br>1 (0.6) | 2,<br>2 (1.3) | 0, 0 |
| 蜂巣炎 | 34,<br>31 (2.4) | 8,<br>8 (0.6) | 6,<br>6 (0.5) | 7,<br>7 (0.6) | 4,<br>4 (0.4) | 6,<br>5 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.4) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 口腔ヘルペス | 53,<br>30 (2.3) | 16,<br>10 (0.8) | 18,<br>11 (0.9) | 9,<br>6 (0.5) | 3,<br>3 (0.3) | 1,<br>1 (0.1) | 3,<br>3 (0.4) | 3,<br>2 (0.4) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 関節痛 | 67,<br>29 (2.2) | 34,<br>20 (1.5) | 16,<br>6 (0.5) | 8,<br>7 (0.6) | 4,<br>4 (0.4) | 1,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.3) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 細菌性気管支炎 | 47,<br>29 (2.2) | 7,<br>5 (0.4) | 11,<br>10 (0.8) | 9,<br>7 (0.6) | 6,<br>5 (0.5) | 6,<br>6 (0.7) | 6,<br>5 (0.7) | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 咳嗽 | 43,<br>26 (2.0) | 13,<br>10 (0.8) | 9,<br>8 (0.6) | 8,<br>8 (0.7) | 6,<br>5 (0.5) | 1,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.3) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.4) | 1,<br>1 (0.6) | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.40
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

## 表 2.7.4.2-39　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの 100 人年あたりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現件数 | 3861 (56.0) | 1364 (107.1) | 712 (59.2) | 518 (49.2) | 372 (40.2) | 317 (39.1) | 189 (30.2) | 137 (36.5) | 86 (46.9) | 71 (44.5) | 57 (48.3) | 15 (34.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 1857 (26.9) | 448 (35.2) | 329 (27.3) | 276 (26.2) | 208 (22.5) | 190 (23.4) | 130 (20.8) | 109 (29.1) | 60 (32.7) | 46 (28.8) | 39 (33.0) | 8 (18.5) |
| 胃腸障害 | 353 (5.1) | 156 (12.3) | 66 (5.5) | 45 (4.3) | 24 (2.6) | 27 (3.3) | 8 (1.3) | 7 (1.9) | 9 (4.9) | 4 (2.5) | 3 (2.5) | 2 (4.6) |
| 神経系障害 | 243 (3.5) | 140 (11.0) | 53 (4.4) | 19 (1.8) | 13 (1.4) | 10 (1.2) | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 2 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 1 (2.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 233 (3.4) | 125 (9.8) | 42 (3.5) | 28 (2.7) | 14 (1.5) | 11 (1.4) | 5 (0.8) | 3 (0.8) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 1 (0.8) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 181 (2.6) | 100 (7.9) | 29 (2.4) | 20 (1.9) | 10 (1.1) | 4 (0.5) | 8 (1.3) | 2 (0.5) | 0 | 4 (2.5) | 0 | 2 (4.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 178 (2.6) | 99 (7.8) | 33 (2.7) | 14 (1.3) | 14 (1.5) | 10 (1.2) | 3 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 175 (2.5) | 43 (3.4) | 30 (2.5) | 36 (3.4) | 24 (2.6) | 14 (1.7) | 11 (1.8) | 2 (0.5) | 3 (1.6) | 3 (1.9) | 6 (5.1) | 0 |
| 臨床検査 | 153 (2.2) | 72 (5.7) | 32 (2.7) | 9 (0.9) | 12 (1.3) | 12 (1.5) | 7 (1.1) | 2 (0.5) | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 2 (1.7) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 108 (1.6) | 47 (3.7) | 22 (1.8) | 16 (1.5) | 8 (0.9) | 8 (1.0) | 2 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 1 (0.8) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 95 (1.4) | 15 (1.2) | 16 (1.3) | 19 (1.8) | 21 (2.3) | 16 (2.0) | 4 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 血管障害 | 93 (1.3) | 51 (4.0) | 28 (2.3) | 8 (0.8) | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 29 (0.4) | 2 (0.2) | 6 (0.5) | 8 (0.8) | 4 (0.4) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 眼障害 | 28 (0.4) | 17 (1.3) | 1 (<0.1) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 4 (0.5) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 27 (0.4) | 8 (0.6) | 3 (0.2) | 3 (0.3) | 7 (0.8) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 24 (0.3) | 11 (0.9) | 3 (0.2) | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 23 (0.3) | 5 (0.4) | 6 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (4.6) |
| 心臓障害 | 17 (0.2) | 6 (0.5) | 5 (0.4) | 0 | 5 (0.5) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 15 (0.2) | 8 (0.6) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 12 (0.2) | 7 (0.5) | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 11 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 内分泌障害 | 3 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 2 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.11
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に継続試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.2. 死亡

##### 2.7.4.2.1.2.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における死亡に至った有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-40 に示す。二重盲検期間中に 14 例が死亡し、内訳はプラセボ iv 群 3 例（0.4%）、1 mg/kg-iv 群 5 例（0.7%）、10 mg/kg-iv 群 6 例（0.9%）であり、ベリムマブ iv 併合群では 11 例（0.8%）であった。試験別では、BEL110752 試験で 9 例が死亡したのに対し、BEL110751 試験では 3 例、LBSL02 試験では 2 例であった。更に、BEL110752 試験の被験者 1 例（1 mg/kg-iv 群）が試験完了後 3 ヵ月以上経過してから呼吸停止のため死亡した。これら合計 15 例の死亡原因は、3 例が心臓障害、3 例が感染症および寄生虫症、3 例が呼吸不全／停止、2 例が自殺、2 例が原因不明、1 例が虚血性脳卒中、1 例が卵巣癌によるものであった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、新たな死亡の報告はなかった。

**表 2.7.4.2-40 死亡に至った有害事象の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 死亡に至った有害事象発現例数 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 6 (0.9) |
| 心臓障害 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心停止 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染性下痢 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 死亡 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 自殺既遂 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 卵巣癌 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15, T55
MedDRA 12.0/J 12.0

二重盲検期間中に死亡した 14 例のうち、8 例（プラセボ iv 群 2 例、1 mg/kg-iv 群 4 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）は治験薬投与の最初の 6 ヵ月間に、6 例（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 4 例）は治験薬投与開始から 6 ヵ月～1 年後に死亡した。死亡に至った個々の事象の発現率は、両期間ともにいずれの群でも 0.3/100 人年であった。

#### 2.7.4.2.1.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では IV-CRD 試験と同様に、死亡した被験者の割合は低かった。二重盲検期にプラセボ iv 群の 1 例が死亡し、10 mg/kg-iv 群では死亡した被験者はいなかった。

死亡した被験者は 51 歳の中国人女性であり、治験薬初回投与から 102 日後（4 回目のプラセボ投与から 18 日後）に呼吸不全のために死亡した。治験責任医師は、死亡と治験薬との因果関係はないが、原疾患との因果関係があると判定した。

日本人では、死亡した被験者はいなかった。

#### 2.7.4.2.1.2.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-41 に示す。データカットオフまでに合計 20 例の死亡が報告された。このうち 17 例が治験薬投与中、3 例が追跡調査期間の死亡であった。SLE の患者集団で予測されるように、ほとんど（14/20 例）が感染症（9 例）又は血管性（5 例）の死亡であった。他の死因は消化器系（2 例）、自殺（2 例）、SLE 関連（1 例）、外科合併症（1 例）であった。20 例中 3 例（感染症 2 例、外科合併症 1 例）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

死亡に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-42 に示す。全期間の死亡率は 0.3/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 7～8 年目、8～9 年目、10 年目～（いずれも 0/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（0.8/100 人年）であった。全体的に、経時的な死亡率に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。ベリムマブを長期投与された被験者における感染症による死亡率は、SLE 患者で報告されている値（0.17～1.66/100 人年）の範囲内であった[Alarcón, 2001; Cervera, 2003; Cervera, 2006; Cervera, 2009; Mok, 2003; Terrier, 2010]。

**表 2.7.4.2-41　死亡に至った有害事象の発現割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| カテゴリー[1]<br>PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 死亡に至った有害事象発現件数及び例数 | 20,<br>20 (1.5) | 3,<br>3 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 3,<br>3 (0.3) | 3,<br>3 (0.3) | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.4) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 感染症 | 9,<br>9 (0.7) | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 心停止 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| シュードモナス菌性肺感染 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 肺炎 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 細菌性肺炎 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 肺出血 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 呼吸不全 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 敗血症 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 敗血症性ショック | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 血管性 | 5,<br>5 (0.4) | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 心停止 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 冠動脈疾患 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 高血圧性心疾患 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 虚血性脳卒中 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 後腹膜出血 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |

| カテゴリー[1]<br>PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 消化器系 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 急性膵炎 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 自殺 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 自殺既遂 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 各種物質毒性 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| SLE 関連 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 外科合併症 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 心原性ショック | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.59
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者はカテゴリー又は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
1. 治験依頼者による判定

**表 2.7.4.2-42　死亡に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| カテゴリー[1]<br>PT | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 死亡に至った有害事象発現件数 | 20 (0.3) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 感染性 | 9 (0.1) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心停止 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| シュードモナス菌性肺感染 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺出血 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管性 | 5 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 心停止 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧性心疾患 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 後腹膜出血 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 消化器系 | 2 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自殺 | 2 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自殺既遂 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 各種物質毒性 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| カテゴリー[1]<br>PT | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SLE 関連 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外科合併症 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心原性ショック | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.66
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者はカテゴリー又は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
1. 治験依頼者による判定

#### 2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

#### 2.7.4.2.1.3.1. IV-CRD 試験

##### 2.7.4.2.1.3.1.1. すべての重篤な有害事象

IV-CRD 試験における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-43 に示す。重篤な有害事象（死亡を含む）の発現割合はプラセボ iv 群で 15.9%、1 mg/kg-iv 群で 18.6%、10 mg/kg-iv 群で 17.4%であった。

ほとんどの SOC において、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同様であった。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 5.2%、1 mg/kg-iv 群 6.8%、10 mg/kg-iv 群 5.2%）であった。次いで発現割合が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」であった。これらの SOC では重篤な有害事象の発現割合に用量依存的な傾向は認められなかったが、「神経系障害」は例外であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の発現割合はそれぞれ、1.2、1.5 及び 2.4%であった。SOC「精神障害」の重篤な有害事象発現割合もプラセボ iv 群（0.4%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 0.6 及び 1.2%）でわずかに高かった。

**表 2.7.4.2-43 重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 107 (15.9) | 125 (18.6) | 15 (13.5) | 117 (17.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 35 (5.2) | 46 (6.8) | 7 (6.3) | 35 (5.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 14 (2.1) | 16 (2.4) | 1 (0.9) | 13 (1.9) |
| 胃腸障害 | 17 (2.5) | 13 (1.9) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 全身障害および投与局所様態 | 13 (1.9) | 10 (1.5) | 0 | 17 (2.5) |
| 神経系障害 | 8 (1.2) | 10 (1.5) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 腎および尿路障害 | 12 (1.8) | 9 (1.3) | 0 | 14 (2.1) |
| 心臓障害 | 13 (1.9) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 (1.6) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 血管障害 | 7 (1.0) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (1.0) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (1.0) | 4 (0.6) | 0 | 11 (1.6) |
| 肝胆道系障害 | 6 (0.9) | 8 (1.2) | 2 (1.8) | 5 (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 0 | 5 (0.7) |
| 精神障害 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 8 (1.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.7) | 3 (0.4) | 0 | 7 (1.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 臨床検査 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 眼障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15, T62
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-44 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、SOC ごとの重篤な有害事象の所見に変化は見られなかった。

**表 2.7.4.2-44　　重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合：76 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 112 (16.6) | 131 (19.5) | 15 (13.5) | 121 (18.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 37 (5.5) | 48 (7.1) | 7 (6.3) | 36 (5.3) |
| 胃腸障害 | 19 (2.8) | 15 (2.2) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 14 (2.1) | 18 (2.7) | 1 (0.9) | 13 (1.9) |
| 全身障害および投与局所様態 | 14 (2.1) | 10 (1.5) | 0 | 18 (2.7) |
| 腎および尿路障害 | 14 (2.1) | 9 (1.3) | 0 | 15 (2.2) |
| 神経系障害 | 8 (1.2) | 10 (1.5) | 1 (0.9) | 17 (2.5) |
| 心臓障害 | 13 (1.9) | 7 (1.0) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 (1.6) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 血管障害 | 8 (1.2) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 (1.2) | 4 (0.6) | 0 | 11 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (1.0) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| 肝胆道系障害 | 6 (0.9) | 8 (1.2) | 2 (1.8) | 5 (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 0 | 6 (0.9) |
| 精神障害 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 8 (1.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.7) | 3 (0.4) | 0 | 7 (1.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 1 (0.1) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 臨床検査 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T62_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた重篤な有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-45 に示す。比較的よく見られた重篤な有害事象は肺炎、発熱及び尿路感染であった。全般的に、重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同様であったが、発熱及び貧血はプラセボ iv 群（それぞれ 0.4 及び 0.1%）に比べて 10 mg/kg-iv 群（1.3 及び 0.9%）で高頻度に発現した。重篤なうつ病もプラセボ iv 群（0.1%）に比べて 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群（それぞれ 0.4%）で高頻度に発現した。

**表 2.7.4.2-45　　よく見られた重篤な有害事象の発現割合（全体で 5 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 107 (15.9) | 125 (18.6) | 15 (13.5) | 117 (17.4) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 9 (1.3) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| ループス腎炎 | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 0 | 6 (0.9) |
| 胆石症 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 2 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 貧血 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 6 (0.9) |
| 腹痛 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.1) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 非心臓性胸痛 | 5 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| うつ病 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.6) |
| 自然流産 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.6) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 骨壊死 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.1) |
| 蛋白尿 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| 腎盂腎炎 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 胸水 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 胸膜炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 血小板減少症 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15, T65
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた重篤な有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-46 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、プラセボ iv 群で 5 例、1 mg/kg-iv 群で 6 例、10 mg/kg-iv 群で 4 例の重篤な有害事象が新たに報告された。よく見られた重篤な有害事象は最初の 52 週間に報告されたものと一致しており、個々の事象の発現割合にはわずかな変化しか認められなかった。5 例以上に発現した重篤な有害事象の集計で追加となったのは深部静脈血栓症のみであり、5 例（プラセボ iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 3 例）で報告された。

**表 2.7.4.2-46　　よく見られた重篤な有害事象の発現割合（全体で 5 例以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 112 (16.6) | 131 (19.5) | 15 (13.5) | 121 (18.0) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 尿路感染 | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| ループス腎炎 | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 0 | 7 (1.0) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 9 (1.3) |
| 胆石症 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 2 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 貧血 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 6 (0.9) |
| 非心臓性胸痛 | 6 (0.9) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 腹痛 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.1) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| うつ病 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.3) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.6) |
| 自然流産 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.6) |
| 骨壊死 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 0 | 1 (0.1) |
| 蛋白尿 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| 腎盂腎炎 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 頭痛 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 胸水 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 胸膜炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 血小板減少症 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T65_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

重篤な有害事象の多くが治験薬投与の最初の 6 ヵ月間に発現したが、いずれの群でも、100 人年当たりの発現率は低かった（個々の事象の発現率：0.3～2.2/100 人年）。次の 6 ヵ月間における重篤な有害事象の発現は最初の 6 ヵ月間に比べて少なく、発現率も低かった（0.3～1.3/100 人年）。

#### 2.7.4.2.1.3.1.2. 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象

IV-CRD 試験における治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-47 に示す。重篤な有害事象の大部分は治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群 5.0%、1 mg/kg-iv 群 5.2%、10 mg/kg-iv 群 4.6%であった。

最もよく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 2.8%、1 mg/kg-iv 群 3.3%、10 mg/kg-iv 群 2.4%）であった。この SOC でよく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（合計 5 例以上）は肺炎、尿路感染、蜂巣炎及び帯状疱疹であった。発現割合が次に高かった SOC は「全身障害および投与局所様態」（プラセボ iv 群 0.6%、1 mg/kg-iv 群 0.4%、10 mg/kg-iv 群 0.9%）であり、注入に伴う反応の発現割合が最も高かった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。

**表 2.7.4.2-47 よく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上で発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象発現例数 | 34 (5.0) | 35 (5.2) | 1 (0.9) | 31 (4.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 19 (2.8) | 22 (3.3) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 肺炎 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 0 | 4 (0.6) |
| 尿路感染 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| ウイルス性胃腸感染 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 6 (0.9) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 心臓障害 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| ループス腎炎 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 免疫系障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15, T73
MedDRA 12.0/J 12.0
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

IV-CRD 試験における治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-48 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は、最初の 52 週間と同程度に維持された（プラセボ iv 群 5.2%、1 mg/kg-iv 群 5.6%、10 mg/kg-iv 群 4.6%）。また、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象のプロファイルは、最初の 52 週間に報告されたものと一致していた。

**表 2.7.4.2-48　よく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上で発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象発現例数 | 35 (5.2) | 38 (5.6) | 1 (0.9) | 31 (4.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (3.0) | 24 (3.6) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 肺炎 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 0 | 4 (0.6) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| ウイルス性胃腸感染 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 6 (0.9) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 心臓障害 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| ループス腎炎 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 免疫系障害 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T73_w76
MedDRA 12.0/J 12.0
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は、治験薬投与の最初の 6 ヵ月間と次の 6 ヵ月間でほぼ同数が報告されたが、いずれの期間でも、治験薬との因果関係がある個々の重篤な有害事象の発現率は低かった（0～0.5 年で 0.3～1.2/100 人年、0.5～1.0 年で 0.3～1.0/100 人年）。

#### 2.7.4.2.1.3.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-49 に示す。重篤な有害事象はプラセボ iv 群の 18.3%、10 mg/kg-iv 群の 12.3%に発現した。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 5.5%、10 mg/kg-iv 群 5.3%）であった。いずれの SOC でも、10 mg/kg-iv 群における重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。

よく見られた重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-50 に示す。いずれかの群で 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（プラセボ iv 群 2.1%、10 mg/kg-iv 群 1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）及び帯状疱疹（0.9%、1.3%）のみであった。治験薬との因果関係があると治験責任医師が判定した重篤な有害事象はプラセボ iv 群 3.8%、10 mg/kg-iv 群 4.0%に発現した。重篤な有害事象の発現割合に、両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-49 重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合**
**（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 43 (18.3) | 58 (12.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 13 (5.5) | 25 (5.3) |
| 腎および尿路障害 | 8 (3.4) | 9 (1.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (0.9) | 7 (1.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (2.6) | 2 (0.4) |
| 胃腸障害 | 2 (0.9) | 5 (1.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| 神経系障害 | 3 (1.3) | 3 (0.6) |
| 血管障害 | 3 (1.3) | 3 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (1.7) | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (1.3) | 2 (0.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (1.3) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 3 (0.6) |
| 精神障害 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 1 (0.4) | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 1 (0.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.06
MedDRA 18.1/J 18.1

**表 2.7.4.2-50　よく見られた重篤な有害事象の発現割合**
**（いずれかの群で 2 例以上に発現）（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 43 (18.3) | 58 (12.3) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.9) | 6 (1.3) |
| 肺炎 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 虫垂炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 肺感染 | 2 (0.9) | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | 2 (0.4) |
| サルモネラ性敗血症 | 2 (0.9) | 0 |
| ループス腎炎 | 5 (2.1) | 5 (1.1) |
| 蛋白尿 | 2 (0.9) | 0 |
| 腎不全 | 0 | 2 (0.4) |
| 発熱 | 4 (1.7) | 2 (0.4) |
| 腹痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | 2 (0.4) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.19
MedDRA 18.1/J 18.1

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.7.4.2-51 に示す。重篤な有害事象はプラセボ iv 群の 28.6%、10 mg/kg-iv 群の 23.1%に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象の SOC はプラセボ iv 群では「筋骨格系および結合組織障害」（9.5%、2/21 例）、10 mg/kg-iv 群では「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」（いずれも 7.7%、3/39 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-52 に示す。日本人で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は SLE 関節炎（プラセボ iv 群 9.5%、2/21 例）のみであった。

### 表 2.7.4.2-51　重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）

| SOC | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 6 (28.6) | 9 (23.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.8) | 3 (7.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 3 (7.7) |
| 胃腸障害 | 1 (4.8) | 1 (2.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (9.5) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.8) | 0 |
| 眼障害 | 0 | 1 (2.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.8) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (4.8) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (2.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.07
MedDRA 18.1/J 18.1

### 表 2.7.4.2-52　重篤な有害事象の発現割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）

| PT | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 6 (28.6) | 9 (23.1) |
| SLE 関節炎 | 2 (9.5) | 0 |
| 大腸菌性尿路感染 | 0 | 1 (2.6) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (2.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (2.6) |
| 挫傷 | 0 | 1 (2.6) |
| 仙骨骨折 | 0 | 1 (2.6) |
| 靭帯断裂 | 0 | 1 (2.6) |
| 痔出血 | 0 | 1 (2.6) |
| 白内障 | 0 | 1 (2.6) |
| 脳幹梗塞 | 0 | 1 (2.6) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 0 |
| アレルギー性大腸炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 汎血球減少症 | 1 (4.8) | 0 |
| 発熱 | 1 (4.8) | 0 |
| 肛門性器疣贅 | 1 (4.8) | 0 |
| 多形紅斑 | 1 (4.8) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.07
MedDRA 18.1/J 18.1

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-53 に示す。日本人では、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群が 10 mg/kg-iv 群に比べてわずかに高く（プラセボ iv 群 28.6%、10 mg/kg-iv 群 23.1%）、この傾向は北東アジア人でも同様であった（プラセボ iv 群 18.3%、10 mg/kg-iv 群 12.3%）。IV-CRD 試験では、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（15.3%）とベリムマブ iv 併合群（17.0%）及び 10 mg/kg-iv 群（16.8%）でよりバランスがとれていた。

日本人で最も発現割合の高い重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ iv 群 4.8%、10 mg/kg-iv 群 7.7%）。北東アジア人、IV-CRD 試験でも同様に、「感染症および寄生虫症」が最もよく見られた重篤な有害事象の SOC であった（北東アジア人：プラセボ iv 群 5.5%、10 mg/kg-iv 群 5.3%、IV-CRD 試験：プラセボ iv 群 5.2%、ベリムマブ iv 併合群 5.7%、10 mg/kg-iv 群 5.0%）。

**表 2.7.4.2-53　重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合**
**（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| SOC | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 6 (28.6) | 9 (23.1) | 43 (18.3) | 58 (12.3) | 103 (15.3) | 113 (16.8) | 248 (17.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 13 (5.5) | 25 (5.3) | 35 (5.2) | 34 (5.0) | 83 (5.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (9.5) | 0 | 4 (1.7) | 1 (0.2) | 14 (2.1) | 12 (1.8) | 29 (2.0) |
| 胃腸障害 | 1 (4.8) | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 5 (1.1) | 14 (2.1) | 9 (1.3) | 23 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (2.6) | 3 (1.3) | 3 (0.6) | 8 (1.2) | 14 (2.1) | 25 (1.7) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 8 (3.4) | 9 (1.9) | 10 (1.5) | 14 (2.1) | 23 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.8) | 0 | 6 (2.6) | 2 (0.4) | 11 (1.6) | 12 (1.8) | 20 (1.4) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 12 (1.8) | 9 (1.3) | 17 (1.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 3 (7.7) | 2 (0.9) | 7 (1.5) | 8 (1.2) | 11 (1.6) | 21 (1.4) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 3 (0.6) | 7 (1.0) | 11 (1.6) | 19 (1.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.8) | 0 | 3 (1.3) | 1 (0.2) | 7 (1.0) | 10 (1.5) | 14 (1.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 2 (0.4) | 11 (1.6) | 8 (1.2) | 14 (1.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 14 (1.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 10 (0.7) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) | 8 (1.2) | 12 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 10 (0.7) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞お | 1 (4.8) | 0 | 3 (1.3) | 4 (0.9) | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 5 (0.3) |

| SOC | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458<br>n (%) |
| よびポリープを含む） | | | | | | | |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 5 (0.7) | 7 (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 4 (0.3) |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 3 (0.2) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 3 (0.6) | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.06, Table 9.07, SC-ISS (CRD) Table 2.5, Table 102.6
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

【日本人でよく見られた重篤な有害事象】

日本人では、10 mg/kg-iv 群で 9 例 9 件、プラセボ iv 群で 6 例 8 件の重篤な有害事象が報告された。

- 10 mg/kg-iv 群：大腸菌性尿路感染、胃腸炎、帯状疱疹、挫傷、仙骨骨折、靭帯断裂、痔出血、白内障、脳幹梗塞
- プラセボ iv 群：肺炎、アレルギー性大腸炎、SLE 関節炎（2 例）、汎血球減少症、発熱、肛門性器疣贅、多形紅斑

日本人で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」と「傷害、中毒および処置合併症」であった。

日本人の 10 mg/kg-iv 群で発現した SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 3 件であった（大腸菌性尿路感染、胃腸炎、帯状疱疹）。大腸菌性尿路感染と帯状疱疹は治験薬との因果関係があると判定されたが、3 件とも試験を中止することなく回復した。プラセボ iv 群で発現した SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 1 件（肺炎）であり、治験薬との因果関係があると判定され、試験を中止した。

日本人の 10 mg/kg-iv 群で発現した SOC「傷害、中毒および処置合併症」の重篤な有害事象は 3 件であった（挫傷、仙骨骨折、靭帯断裂）。3 件とも治験薬との因果関係はなしと判定され、試験を中止することなく回復した。プラセボ iv 群では、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の重篤な有害事象の発現はなかった。

被験者数の多い北東アジア人及び IV-CRD 試験では、SOC「感染症および寄生虫症」「傷害、中毒および処置合併症」の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群で均衡していた。日本人ではこれらの SOC の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で高かったが、個々の重篤な有害事象で 2 例以

上に発現したものはなかった。したがって、日本人でベリムマブに関連する重篤な有害事象に関して特別な徴候や懸念はないと考えられた。

【北東アジア人、IV-CRD 試験でよく見られた重篤な有害事象】

北東アジア人では、10 mg/kg-iv 群における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合はプラセボ iv 群と同様か又は低く、ベリムマブに関連した重篤な有害事象に関する懸念は見られなかった。北東アジア人では、重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係なしと判定された。

IV-CRD 試験では、重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合はほとんどの SOC でプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群で同様であったが、SOC「神経系障害」（プラセボ iv 群 1.2%、ベリムマブ iv 併合群 1.7%、10 mg/kg-iv 群 2.1%）と「精神障害」（プラセボ iv 群 0.4%、ベリムマブ iv 併合群 0.8%、10 mg/kg-iv 群 1.2%）は例外であった。ベリムマブ iv 併合群と 10 mg/kg-iv 群では、重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合は同様であった。個々の事象では、肺炎、発熱、尿路感染及びループス腎炎が比較的よく見られた重篤な有害事象であった。IV-CRD 試験では、重篤な有害事象の大部分は治験薬との因果関係なしと判定され、重篤な有害事象の発現割合に関してプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で臨床的に重要な差は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.3.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験の全期間によく見られた重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-54 に示す。重篤な有害事象は 514 例（39.6%）に 1441 件発現した。全期間での発現割合が 3%を超える事象はなかった。比較的よく見られた重篤な有害事象（上位 5 事象）は非心臓性胸痛（2.2%）、肺炎（2.2%）、蜂巣炎（1.9%）、発熱（1.8%）、細菌性肺炎（1.7%）であった。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 2.7.4.2-55 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 20.9/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 10 年目～（13.9/100 人年）、最も高かったのは 7～8 年目（34.9/100 人年）であった。全期間における重篤な有害事象の SOC 別の発現率はほとんどの SOC で 1/100 人年未満であり、発現率が 1/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（4.9/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（2.3/100 人年）、「胃腸障害」（2.0/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（1.3/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（1.3/100 人年）、「神経系障害」（1.2/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（1.0/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC 別の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-54　よく見られた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| PT | 全期間 N=1299 件数, n (%) | 0～1 年目 N=1299 件数, n (%) | 1～2 年目 N=1254 件数, n (%) | 2～3 年目 N=1139 件数, n (%) | 3～4 年目 N=983 件数, n (%) | 4～5 年目 N=867 件数, n (%) | 5～6 年目 N=722 件数, n (%) | 6～7 年目 N=511 件数, n (%) | 7～8 年目 N=245 件数, n (%) | 8～9 年目 N=169 件数, n (%) | 9～10 年目 N=152 件数, n (%) | 10 年目～ N=99 件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現件数及び例数 | 1441, 514 (39.6) | 233, 152 (11.7) | 218, 131 (10.4) | 246, 141 (12.4) | 154, 96 (9.8) | 180, 91 (10.5) | 120, 64 (8.9) | 83, 48 (9.4) | 64, 35 (14.3) | 49, 28 (16.6) | 40, 20 (13.2) | 6, 5 (5.1) |
| 非心臓性胸痛 | 35, 29 (2.2) | 2, 2 (0.2) | 4, 4 (0.3) | 6, 6 (0.5) | 3, 3 (0.3) | 5, 5 (0.6) | 8, 7 (1.0) | 3, 3 (0.6) | 3, 2 (0.8) | 1, 1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 肺炎 | 29, 28 (2.2) | 5, 5 (0.4) | 4, 4 (0.3) | 2, 2 (0.2) | 1, 1 (0.1) | 2, 2 (0.2) | 5, 5 (0.7) | 5, 5 (1.0) | 1, 1 (0.4) | 2, 2 (1.2) | 1, 1 (0.7) | 0, 0 |
| 蜂巣炎 | 29, 25 (1.9) | 9, 9 (0.7) | 7, 6 (0.5) | 5, 5 (0.4) | 2, 2 (0.2) | 3, 3 (0.3) | 1, 1 (0.1) | 1, 1 (0.2) | 0, 0 | 1, 1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 発熱 | 27, 24 (1.8) | 5, 5 (0.4) | 3, 3 (0.2) | 5, 5 (0.4) | 3, 3 (0.3) | 3, 3 (0.3) | 2, 2 (0.3) | 3, 3 (0.6) | 1, 1 (0.4) | 0, 0 | 1, 1 (0.7) | 0, 0 |
| 細菌性肺炎 | 24, 22 (1.7) | 7, 6 (0.5) | 3, 3 (0.2) | 5, 5 (0.4) | 4, 4 (0.4) | 3, 3 (0.3) | 0, 0 | 2, 2 (0.4) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| ループス腎炎 | 21, 18 (1.4) | 2, 2 (0.2) | 1, 1 (<0.1) | 7, 6 (0.5) | 3, 2 (0.2) | 1, 1 (0.1) | 4, 4 (0.6) | 2, 2 (0.4) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 変形性関節症 | 22, 17 (1.3) | 1, 1 (<0.1) | 5, 5 (0.4) | 4, 3 (0.3) | 1, 1 (0.1) | 4, 4 (0.5) | 2, 1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 3, 2 (1.2) | 2, 2 (1.3) | 0, 0 |
| 胆石症 | 16, 16 (1.2) | 7, 7 (0.5) | 1, 1 (<0.1) | 4, 4 (0.4) | 2, 2 (0.2) | 1, 1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1, 1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 骨壊死 | 23, 15 (1.2) | 1, 1 (<0.1) | 8, 6 (0.5) | 4, 4 (0.4) | 3, 2 (0.2) | 1, 1 (0.1) | 2, 2 (0.3) | 0, 0 | 1, 1 (0.4) | 2, 2 (1.2) | 1, 1 (0.7) | 0, 0 |
| 腹痛 | 16, 14 (1.1) | 3, 3 (0.2) | 2, 2 (0.2) | 2, 2 (0.2) | 2, 1 (0.1) | 2, 2 (0.2) | 1, 1 (0.1) | 1, 1 (0.2) | 0, 0 | 2, 2 (1.2) | 0, 0 | 0, 0 |
| 背部痛 | 17, 13 (1.0) | 1, 1 (<0.1) | 2, 2 (0.2) | 3, 3 (0.3) | 1, 1 (0.1) | 2, 2 (0.2) | 3, 2 (0.3) | 1, 1 (0.2) | 2, 2 (0.8) | 0, 0 | 2, 1 (0.7) | 0, 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 16, 13 (1.0) | 3, 3 (0.2) | 2, 2 (0.2) | 1, 1 (<0.1) | 3, 3 (0.3) | 4, 4 (0.5) | 1, 1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 2, 2 (1.2) | 0, 0 | 0, 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.38
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

**表 2.7.4.2-55　重篤な有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現件数 | 1441 (20.9) | 233 (18.3) | 218 (18.1) | 246 (23.4) | 154 (16.6) | 180 (22.2) | 120 (19.2) | 83 (22.1) | 64 (34.9) | 49 (30.7) | 40 (33.9) | 6 (13.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 338 (4.9) | 71 (5.6) | 58 (4.8) | 56 (5.3) | 37 (4.0) | 35 (4.3) | 22 (3.5) | 19 (5.1) | 11 (6.0) | 9 (5.6) | 5 (4.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 160 (2.3) | 14 (1.1) | 28 (2.3) | 26 (2.5) | 18 (1.9) | 18 (2.2) | 16 (2.6) | 5 (1.3) | 14 (7.6) | 9 (5.6) | 9 (7.6) | 1 (2.3) |
| 胃腸障害 | 137 (2.0) | 21 (1.6) | 19 (1.6) | 27 (2.6) | 15 (1.6) | 13 (1.6) | 9 (1.4) | 11 (2.9) | 4 (2.2) | 7 (4.4) | 5 (4.2) | 1 (2.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 90 (1.3) | 13 (1.0) | 8 (0.7) | 6 (0.6) | 17 (1.8) | 23 (2.8) | 12 (1.9) | 4 (1.1) | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 87 (1.3) | 8 (0.6) | 10 (0.8) | 16 (1.5) | 9 (1.0) | 14 (1.7) | 11 (1.8) | 8 (2.1) | 5 (2.7) | 4 (2.5) | 1 (0.8) | 0 |
| 神経系障害 | 85 (1.2) | 12 (0.9) | 16 (1.3) | 12 (1.1) | 7 (0.8) | 10 (1.2) | 11 (1.8) | 5 (1.3) | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 5 (4.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 70 (1.0) | 8 (0.6) | 8 (0.7) | 14 (1.3) | 5 (0.5) | 9 (1.1) | 5 (0.8) | 8 (2.1) | 4 (2.2) | 2 (1.3) | 2 (1.7) | 1 (2.3) |
| 血管障害 | 65 (0.9) | 13 (1.0) | 11 (0.9) | 9 (0.9) | 2 (0.2) | 8 (1.0) | 7 (1.1) | 2 (0.5) | 4 (2.2) | 4 (2.5) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 64 (0.9) | 9 (0.7) | 10 (0.8) | 8 (0.8) | 3 (0.3) | 8 (1.0) | 3 (0.5) | 9 (2.4) | 2 (1.1) | 5 (3.1) | 5 (4.2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 60 (0.9) | 10 (0.8) | 6 (0.5) | 11 (1.0) | 6 (0.6) | 9 (1.1) | 6 (1.0) | 3 (0.8) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 1 (2.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 48 (0.7) | 5 (0.4) | 9 (0.7) | 9 (0.9) | 8 (0.9) | 4 (0.5) | 2 (0.3) | 4 (1.1) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 4 (3.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 47 (0.7) | 8 (0.6) | 8 (0.7) | 17 (1.6) | 5 (0.5) | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 2 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 43 (0.6) | 9 (0.7) | 6 (0.5) | 11 (1.0) | 6 (0.6) | 7 (0.9) | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 33 (0.5) | 3 (0.2) | 4 (0.3) | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 7 (0.9) | 2 (0.3) | 1 (0.3) | 5 (2.7) | 2 (1.3) | 0 | 2 (4.6) |
| 肝胆道系障害 | 28 (0.4) | 12 (0.9) | 2 (0.2) | 8 (0.8) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 27 (0.4) | 3 (0.2) | 5 (0.4) | 7 (0.7) | 2 (0.2) | 4 (0.5) | 5 (0.8) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 (0.4) | 10 (0.8) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 6 (0.6) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 9 (0.1) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 免疫系障害 | 6 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 6 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 4 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 3 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 3 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.9
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に継続試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

##### 2.7.4.2.1.4.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象について評価した。

IV-CRD 試験では、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の 6.2～7.1%で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（表 2.7.4.2-1）。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合もプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で同程度であった（12.6～13.5%）。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の 6.4～7.4%）、治験薬の投与を中断した被験者の割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の 13.5～13.9%）は、最初の報告期間と同程度であった（表 2.7.4.2-2）。

治験薬投与中止又は中断に至った有害事象に、ベリムマブ投与の明らかな影響及び用量依存性は認められず、また、個々の試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象は類似していた。

IV-CRD 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-56 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった SOC は「腎および尿路障害」（全体で 22 例）、「感染症および寄生虫症」（17 例）、「神経系障害」（15 例）、「皮膚および皮下組織障害」（15 例）及び「全身障害および投与局所様態」（12 例）であった。これらの SOC で高頻度に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はループス腎炎、肺炎、頭痛、血管浮腫、全身性エリテマトーデス皮疹、注入に伴う反応であった。IV-CRD 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-57 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高い SOC、高頻度に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は最初の 52 週間と同様であった。

IV-CRD 試験で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、発現例数がいずれかの群で 2 例を超えた事象は 2 種類のみであった。ループス腎炎により治験薬の投与が中止された被験者はプラセボ iv 群 8 例（1.2%）、1 mg/kg-iv 群 4 例（0.6%）、10 mg/kg-iv 群 6 例（0.9%）であった。また、注入に伴う反応により治験薬の投与が中止された被験者はプラセボ iv 群 1 例（0.1%）、1 mg/kg-iv 群 2 例（0.3%）、10 mg/kg-iv 群 5 例（0.7%）であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、比較的よく見られた事象はこれら 2 種類であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全投与群を通して同程度のままであった。

**表 2.7.4.2-56　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合**
**（いずれかの群で 2 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 | 48 (7.1) | 42 (6.2) | 4 (3.6) | 45 (6.7) |
| 腎および尿路障害 | 8 (1.2) | 6 (0.9) | 0 | 8 (1.2) |
| ループス腎炎 | 8 (1.2) | 4 (0.6) | 0 | 6 (0.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 全身性エリテマトーデス皮疹 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 心臓障害 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 発熱 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 0 | 0 |
| 血管炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15, T79
MedDRA 12.0/J 12.0

**表 2.7.4.2-57　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合**
**（いずれかの群で 2 例以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 | 50 (7.4) | 43 (6.4) | 4 (3.6) | 46 (6.8) |
| 腎および尿路障害 | 8 (1.2) | 6 (0.9) | 0 | 8 (1.2) |
| ループス腎炎 | 8 (1.2) | 4 (0.6) | 0 | 6 (0.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (1.2) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 全身性エリテマトーデス皮疹 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| 発熱 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 心臓障害 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 妊娠 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 0 | 0 |
| 血管炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T79_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-58 に示す。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、投与中止に至った有害事象に比べて高かった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（12.6%）と 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群（それぞれ 12.8 及び 13.5%）で同程度であった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「全身障害および投与局所様態」、更に「胃腸障害」であった。

SOC「感染症および寄生虫症」では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（6.2%）に比べてベリムマブ iv 群（8.5～10.8%）でわずかに高かった。比較的よく見られた治験薬の投与中断に至った感染症は上気道感染及び気管支炎であり、その発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。治験薬の投与中断に至った上気道感染の発現割合は全投与群を通して 1.2～1.8%であり、治験薬の投与中断に至った気管支炎の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で 0.6～1.5%であった。

SOC「全身障害および投与局所様態」では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（2.1%）と 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群（それぞれ 1.2%）で同程度であった。この SOC でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は注入部位血管外漏出、発熱、注入に伴う反応であった。

SOC「胃腸障害」では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で類似しており（0.9～1.2%）、この SOC でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は下痢及び悪心であった。

これ以外の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は非常に低く、大部分が 1%未満であった。

**表 2.7.4.2-58　よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数 | 85 (12.6) | 86 (12.8) | 25 (22.5) | 91 (13.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 42 (6.2) | 57 (8.5) | 12 (10.8) | 60 (8.9) |
| 上気道感染 | 11 (1.6) | 8 (1.2) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 気管支炎 | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 帯状疱疹 | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 0 | 5 (0.7) |
| 尿路感染 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 副鼻腔炎 | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 肺炎 | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| インフルエンザ | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 3 (2.7) | 1 (0.1) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 丹毒 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 水痘 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 14 (2.1) | 8 (1.2) | 11 (9.9) | 8 (1.2) |
| 注入部位血管外漏出 | 6 (0.9) | 1 (0.1) | 8 (7.2) | 1 (0.1) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 8 (1.2) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 下痢 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| 悪心 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 背部痛 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 0 | 2 (0.3) |
| 喘息 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 蛋白尿 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15, T82
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-59 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、治験薬の投与中断に至った有害事象のプロファイルは最初の 52 週間に報告されたものから変化しなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は依然として「感染症および寄生虫症」であり、次いで「全身障害および投与局所様態」、「胃腸障害」であった。

SOC「感染症および寄生虫症」では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（7.0%）に比べてベリムマブ iv 群（9.2～10.8%）でわずかに高かった。この SOC でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は依然として上気道感染及び気管支炎であった。SOC「全身障害および投与局所様態」でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は依然として注入部位血管外漏出、発熱、注入に伴う反応であった。また、SOC「胃腸障害」でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は依然として下痢及び悪心であった。

**表 2.7.4.2-59　よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数 | 91 (13.5) | 93 (13.8) | 25 (22.5) | 94 (13.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 47 (7.0) | 62 (9.2) | 12 (10.8) | 62 (9.2) |
| 上気道感染 | 12 (1.8) | 8 (1.2) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 気管支炎 | 7 (1.0) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 帯状疱疹 | 5 (0.7) | 10 (1.5) | 0 | 5 (0.7) |
| 尿路感染 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| インフルエンザ | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 3 (2.7) | 1 (0.1) |
| 副鼻腔炎 | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 肺炎 | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 丹毒 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 水痘 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 14 (2.1) | 9 (1.3) | 11 (9.9) | 8 (1.2) |
| 注入部位血管外漏出 | 6 (0.9) | 1 (0.1) | 8 (7.2) | 1 (0.1) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 注入に伴う反応 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 8 (1.2) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 下痢 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| 悪心 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 背部痛 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (0.9) | 7 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 喘息 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 蛋白尿 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T15_w76, T82_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

治験薬の投与中止に至った個々の有害事象、投与中断に至った個々の有害事象の経時的な発現率に明らかな上昇は見られなかった。プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群における治験薬の投与中止に至った個々の有害事象の発現率は治験薬投与の最初の 6 ヶ月間で 0.3～1.5/100 人年、次の 6 ヵ月間で 0.3～1.7/100 人年であった。また、投与中断に至った個々の有害事象の発現率は治験薬投与の最初の 6 ヶ月間で 0.3～2.5/100 人年、次の 6 ヵ月間で 0.3～2.0/100 人年であった。

#### 2.7.4.2.1.4.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験でよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-60 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ iv 群の 9.4%、10 mg/kg-iv 群の 6.2%に発現した。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象の SOC はプラセボ iv 群では「感染症および寄生虫症」（3.4%）、10 mg/kg-iv 群では「腎および尿路障害」と「感染症および寄生虫症」（いずれも 1.1%）であった。

発現割合が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ iv 群では発熱及びループス腎炎、10 mg/kg-iv 群では腎不全であった。発熱により治験薬の投与を中止した被験者はプラセボ iv 群で 3 例（1.3%）、10 mg/kg-iv 群で 2 例（0.4%）、ループス腎炎により中止した被験者はプラセボ iv 群で 3 例（1.3%）、10 mg/kg-iv 群で 2 例（0.4%）であった。腎不全により中止した被験者はプラセボ iv 群で 0 例、10 mg/kg-iv 群で 3 例（0.6%）であった。

10 mg/kg-iv 群の 1 例がアナフィラキシー反応（医師記載用語：anaphylaxis [pruritus, red papula]）のために治験薬の投与を中止した。本事象はベリムマブの初回投与から 14 日後、2 回目の治験薬投与日に発現した。中等度、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判定された。

**表 2.7.4.2-60 よく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 例以上に発現）（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象有害事象発現例数 | 22 (9.4) | 29 (6.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (3.4) | 5 (1.1) |
| 肺感染 | 2 (0.9) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (3.0) | 3 (0.6) |
| 発熱 | 3 (1.3) | 2 (0.4) |
| 腎および尿路障害 | 5 (2.1) | 5 (1.1) |
| ループス腎炎 | 3 (1.3) | 2 (0.4) |
| 腎不全 | 0 | 3 (0.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.13
MedDRA 18.1/J 18.1

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-61 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ iv 群の 9.5%、10 mg/kg-iv 群の 5.1%に発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

**表 2.7.4.2-61　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合**
**（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象有害事象発現例数 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.8) | 1 (2.6) |
| マイコバクテリア感染 | 0 | 1 (2.6) |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (4.8) | 0 |
| SLE 関節炎 | 1 (4.8) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (2.6) |
| ループス腎炎 | 0 | 1 (2.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.13
MedDRA 18.1/J 18.1

**IV-CRD 試験との比較**

北東アジア人では、いずれかの群で 2 例超に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は腎不全（10 mg/kg-iv 群 0.6%、3 例、プラセボ iv 群 0%）、ループス腎炎（10 mg/kg-iv 群 0.4%、2 例、プラセボ iv 群 1.3%、3 例）、発熱（10 mg/kg-iv 群 0.4%、2 例、プラセボ iv 群 1.3%、3 例）であった。

日本人では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（プラセボ iv 群、10 mg/kg-iv 群各 2 例）に発現した。10 mg/kg-iv 群の 2 例はループス腎炎（治験薬との因果関係なし）と肺の非結核性マイコバクテリア感染（因果関係あり）であった。プラセボ iv 群の 2 例は SLE 関節炎の増悪（因果関係なし）と肺炎（因果関係あり）であった。

IV-CRD 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ iv 群で 7.1%、ベリムマブ iv 併合群で 6.0%であった。全体的に、ベリムマブ iv 併合群における発現割合はプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。個々の事象では、最も多く発現したのはループス腎炎（プラセボ iv 群 1.2%、ベリムマブ iv 併合群 0.7%）であった。この他にいずれかの群で 0.3%以上に発現した事象は注入に伴う反応（プラセボ iv 群 0.1%、ベリムマブ iv 併合群 0.5%）、心筋梗塞（プラセボ iv 群 0.3%、ベリムマブ iv 併合群 0.1%未満）、SLE 関節炎（プラセボ iv 群 0.3%、ベリムマブ iv 併合群 0.1%未満）、全身性エリテマトーデス皮疹（プラセボ iv 群 0.3%、ベリムマブ iv 併合群 0%）、発熱（プラセボ iv 群 0.3%、ベリムマブ iv 併合群 0.1%未満）であった。IV-CRD 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に関して、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で臨床的に重要な差は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.4.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験の全期間によく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-62 に示す。データカットオフ時点で 134 例（10.3%）の被験者が有害事象のために治験薬の投与又は試験を中止した。有害事象により治験薬の投与又は試験を中止した被験者の割合が 2%を超えた年は 2～3 年目（2.6%）、3～4 年目（2.4%）、9～10 年目（3.3%）であった。中止に至った個々の有害事象のほとんどは 1 例のみに発現した。3 例以上に発現した事象はループス腎炎（5 例、0.4%）、浸潤性乳管癌（4 例、0.3%）、呼吸困難（3 例、0.2%）、低γグロブリン血症（3 例、0.2%）、乳管内増殖性病変（3 例、0.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 2.7.4.2-63 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（2.0/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目（4.2/100 人年）であった。中止に至った有害事象の全期間の発現率が 0.1/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（0.4/100 人年）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.3/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（0.2/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1/100 人年）、「神経系障害」（0.1/100 人年）、「腎および尿路障害」（0.1/100 人年）であった。中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**表 2.7.4.2-62　よく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

**[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象発現件数及び例数 | 135,<br>134 (10.3) | 18,<br>18 (1.4) | 21,<br>21 (1.7) | 30,<br>30 (2.6) | 24,<br>24 (2.4) | 11,<br>11 (1.3) | 12,<br>11 (1.5) | 7,<br>7 (1.4) | 1,<br>1 (0.4) | 3,<br>3 (1.8) | 5,<br>5 (3.3) | 0, 0 |
| ループス腎炎 | 5,<br>5 (0.4) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 2,<br>2 (0.3) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 浸潤性乳管癌 | 4,<br>4 (0.3) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.6) | 0, 0 | 0, 0 |
| 呼吸困難 | 3,<br>3 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 低γグロブリン血症 | 3,<br>3 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 乳管内増殖性病変 | 3,<br>3 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 足関節部骨折 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 薬疹 | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 薬物過敏症 | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| ループス血管炎 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 肺炎 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.7) | 0, 0 |
| 細菌性肺炎 | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 肺結核 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 敗血症性ショック | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 全身性エリテマトーデス皮疹 | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 1,<br>1 (0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |

| PT | 全期間<br>N=1299<br>件数, n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>件数, n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>件数, n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>件数, n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>件数, n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>件数, n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>件数, n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>件数, n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>件数, n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>件数, n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>件数, n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>件数, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 蕁麻疹 | 2,<br>2 (0.2) | 2,<br>2 (0.2) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| 血管炎 | 2,<br>2 (0.2) | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 1,<br>1 (<0.1) | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.41
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

**表 2.7.4.2-63　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）**

**[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象発現件数 | 135 (2.0) | 18 (1.4) | 21 (1.7) | 30 (2.9) | 24 (2.6) | 11 (1.4) | 12 (1.9) | 7 (1.9) | 1 (0.5) | 3 (1.9) | 5 (4.2) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 26 (0.4) | 2 (0.2) | 4 (0.3) | 8 (0.8) | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 5 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 22 (0.3) | 0 | 1 (<0.1) | 6 (0.6) | 5 (0.5) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.5) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (0.2) | 5 (0.4) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (0.1) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 8 (0.1) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 8 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 6 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 5 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 5 (<0.1) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 4 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 4 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 精神障害 | 3 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SOC | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>(率) | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>(率) | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>(率) | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>(率) | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>(率) | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>(率) | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>(率) | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>(率) | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>(率) | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>(率) | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>(率) | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>(率) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.12
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に継続試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時に、過敏症を含む注入後全身性反応の発現が報告されている。免疫系の構成成分に作用するモノクローナル抗体は、免疫調節作用に関与することもあり、これにより感染症及び悪性腫瘍の発現リスクが増大する可能性がある。また、SLE 患者ではうつ病及び自殺傾向などの精神的事象を発現するリスクも高い。このような潜在的リスクを考慮して、注入後全身性反応、感染症、悪性新生物、うつ病及び自殺／自傷、死亡（BEL113750 試験のみ）を事前に規定した。これらの注目すべき有害事象の定義は試験により異なっており、詳細を 2.7.4.7.1.に示す。

##### 2.7.4.2.1.5.1. 注入後全身性反応

###### 2.7.4.2.1.5.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、注入後全身性反応として投与日に発現した Infusion Reaction 及び過敏症について検討し、更に試験中に発現した過敏症（発現日を問わない）について検討した。Infusion Reaction 及び過敏症は MedDRA PT を用いて特定した。特定に用いた PT の一覧を 2.7.4.7.1.2.に示す。

###### 2.7.4.2.1.5.1.1.1. 投与日に発現したすべての Infusion Reaction 及び過敏症

IV-CRD 試験において、治験薬の投与日に発現した Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-64 に示す。Infusion Reaction 及び過敏症はすべての投与群で発現した。発現割合はプラセボ iv 群よりもベリムマブ iv 群で高く、プラセボ iv 群では 14.7%、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群ではそれぞれ 16.6 及び 16.8%であった。いずれの群でも、Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者の半数以上で、治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師により判定された事象が発現した（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 9.0、8.5 及び 11.9%）。重篤及び／又は重度、投与中止、又は投与中断に至った Infusion Reaction 及び過敏症を発現した被験者は少数（各群 2%未満）であったが、その発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。

**表 2.7.4.2-64　投与日に発現した Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Infusion Reaction 及び過敏症発現例数 | 99 (14.7) | 112 (16.6) | 26 (23.4) | 113 (16.8) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 61 (9.0) | 57 (8.5) | 15 (13.5) | 80 (11.9) |
| 重篤な事象 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 0 | 6 (0.9) |
| 重度の事象 | 2 (0.3) | 5 (0.7) | 0 | 7 (1.0) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 4 (0.6) | 8 (1.2) | 0 | 8 (1.2) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 2 (0.3) | 6 (0.9) | 0 | 6 (0.9) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 6 (0.9) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 3 (0.4) | 7 (1.0) | 0 | 7 (1.0) |
| 持続中の事象 [1] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 7 (1.0) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T95
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。
2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、Infusion Reaction 及び過敏症のプロファイルが変化することはなかった。52 週のデータカットオフ後に新たに 2 件の Infusion Reaction が認められ、1 件は 1 mg/kg-iv 群、もう 1 件は 10 mg/kg-iv 群であった。これらはいずれも重篤又は重度ではなかった。

Infusion Reaction 及び過敏症に該当した有害事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-65 に示す。発現割合が最も高かった SOC は「神経系障害」（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 6.8、5.1 及び 5.3%）であり、最も高頻度に認められたのは頭痛であった（4.0、3.7 及び 3.6%）。2 番目に発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」であり（3.6、3.1 及び 3.9%）、最も高頻度に認められたのは悪心であった（2.8、2.5 及び 3.3%）。この他に高頻度に報告された事象は浮動性めまい、低血圧、高血圧、注入に伴う反応、発熱及び関節痛であった。5 例以上で報告された事象のうち、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で発現割合が高かったのは注入に伴う反応、発熱及び関節痛のみであった。

52 週のデータカットオフ後に新たに 2 件の Infusion Reaction が認められ、1 件は振戦（1 mg/kg-iv 群）、もう 1 件は多汗症（10 mg/kg-iv 群）であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、Infusion Reaction 及び過敏症のプロファイルが変化することはなかった。

**表 2.7.4.2-65　Infusion Reaction 及び過敏症に該当した有害事象の発現割合（いずれかの群で 5 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 46 (6.8) | 34 (5.1) | 11 (9.9) | 36 (5.3) |
| 頭痛 | 27 (4.0) | 25 (3.7) | 6 (5.4) | 24 (3.6) |
| 浮動性めまい | 13 (1.9) | 7 (1.0) | 3 (2.7) | 6 (0.9) |
| 胃腸障害 | 24 (3.6) | 21 (3.1) | 8 (7.2) | 26 (3.9) |
| 悪心 | 19 (2.8) | 17 (2.5) | 6 (5.4) | 22 (3.3) |
| 嘔吐 | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 4 (0.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 15 (2.2) | 15 (2.2) | 4 (3.6) | 26 (3.9) |
| 注入に伴う反応 | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 0 | 12 (1.8) |
| 発熱 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 (1.5) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 12 (1.8) |
| 発疹 | 2 (0.3) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 血管浮腫 | 0 | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 17 (2.5) | 15 (2.2) | 2 (1.8) | 18 (2.7) |
| 低血圧 | 7 (1.0) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 高血圧 | 9 (1.3) | 6 (0.9) | 0 | 8 (1.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (0.9) | 10 (1.5) | 0 | 11 (1.6) |
| 関節痛 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 0 | 9 (1.3) |

Data Source: IV-ISS T97
MedDRA 12.0/J 12.0

BEL110751 又は BEL110752 試験で Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者における免疫原性について検討した（2.7.4.4.3.1.）。これらの試験で Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 76 例、88 例及び 84 例であり、このうち 4 例（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 2 例及び 10 mg/kg-iv 群 1 例）ではベリムマブに対する持続性の免疫陽性反応も認められた。また、Infusion Reaction 又は過敏症を発現した 1 mg/kg-iv 群の被験者 8 例でベリムマブに対する一過性の免疫陽性反応が認められたが、残りの被験者では抗ベリムマブ抗体は検出されなかった。

**Infusion Reaction 及び過敏症の経時的推移**

Infusion Reaction 及び過敏症の大部分は治験薬投与の最初の 6 ヵ月間に発現し、その発現率はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 24.9/100 人年、25.2/100 人年及び 29.1/100 人年であった。治験薬との因果関係がある事象、重篤な事象、重度の事象の発現率も、投与の最初の 6 ヵ月間が最も高かった。

最初の 6 回の投与における Infusion Reaction 又は過敏症の発現割合を表 2.7.4.2-66 に示す。いずれの群でも、Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合は最初の投与時が最も高く（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 4.1、5.8 及び 7.3%）、その後は投与ごとに低下した。最初の 2 回の投与では、これらの事象の発現割合に治療の影響及び用量依存性が認められた。Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合は 3 回目の投与までにプラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群で同程度になり（2.5 及び 2.0%）、4 回目の投与ではプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で同程度となった（それぞれ 2.2、2.0 及び 2.4%）。高頻度に報告された Infusion Reaction は、最初の 6 回の投与のいずれにおいてもすべての群で頭痛及び悪心であった。

**表 2.7.4.2-66　最初の 6 回の投与における Infusion Reaction 又は過敏症の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | 1 回目<br>n (%) | 2 回目<br>n (%) | 3 回目<br>n (%) | 4 回目<br>n (%) | 5 回目<br>n (%) | 6 回目<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ iv 群 | N=675<br>28 (4.1) | N=662<br>19 (2.9) | N=648<br>16 (2.5) | N=637<br>14 (2.2) | N=624<br>11 (1.8) | N=617<br>9 (1.5) |
| 1 mg/kg-iv 群 | N=673<br>39 (5.8) | N=647<br>25 (3.9) | N=641<br>13 (2.0) | N=639<br>13 (2.0) | N=625<br>10 (1.6) | N=610<br>7 (1.1) |
| 4 mg/kg-iv 群 | N=111<br>6 (5.4) | N=108<br>5 (4.6) | N=105<br>2 (1.9) | N=103<br>4 (3.9) | N=103<br>2 (1.9) | N=103<br>2 (1.9) |
| 10 mg/kg-iv 群 | N=674<br>49 (7.3) | N=651<br>31 (4.8) | N=642<br>23 (3.6) | N=637<br>15 (2.4) | N=626<br>13 (2.1) | N=617<br>11 (1.8) |

Data Source: IV-ISS TA131, TA132, TA133, TA134

**投与日に発現した重篤及び重度の Infusion Reaction 及び過敏症**

重篤又は重度の Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合は低かったが、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で高い傾向が認められた。

重篤な Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者は 15 例であり、その内訳はプラセボ iv 群 3 例（0.4%）、1 mg/kg-iv 群 6 例（0.9%）及び 10 mg/kg-iv 群 6 例（0.9%）であった（表 2.7.4.2-64）。最も高頻度に報告された重篤な事象は注入に伴う反応であり、その発現例数はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 2 例（0.3%）、1 例（0.1%）及び 4 例（0.6%）であった。重篤な注入に伴う反応として報告された症状は様々であり、複数の被験者で報告された症状は呼吸困難のみであった（1 mg/kg-iv 群 1 例及び 10 mg/kg-iv 群 2 例）。この他に複数の被験者で重篤な有害事象として報告された Infusion Reaction 及び過敏症はアナフィラキシー反応（1 mg/kg-iv 群 2 例及び 10 mg/kg-iv 群 1 例）及び血管浮腫（1 mg/kg-iv 群 1 例及び 10 mg/kg-iv 群 1 例）であった。

重度の Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者は 14 例であり、その内訳はプラセボ iv 群 2 例（0.3%）、1 mg/kg-iv 群 5 例（0.7%）及び 10 mg/kg-iv 群 7 例（1.0%）であった（表 2.7.4.2-64）。重度ではあるが重篤ではない事象として、回転性めまい（1 mg/kg-iv 群）、筋肉痛（1 mg/kg-iv 群）、関節痛（10 mg/kg-iv 群）及び高血圧（10 mg/kg-iv 群）が各 1 例、合計 4 例で認められた。

**治験薬の投与中止又は中断に至った Infusion Reaction 及び過敏症**

治験薬の投与中断に至った Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者は 10 例であり、その内訳はプラセボ iv 群 3 例（0.4%）、1 mg/kg-iv 群 1 例（0.1%）、4 mg/kg-iv 群 1 例（0.9%）及び 10 mg/kg-iv 群 5 例（0.7%）であった（表 2.7.4.2-64）。治験薬の投与中断に至った事象は注入に伴う反応（プラセボ iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 3 例）、浮動性めまい（プラセボ iv 群 1 例、4 mg/kg-iv 群 1 例）、低血圧（プラセボ iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）、悪心（1 mg/kg-iv 群 1 例）、頭痛（プラセボ iv 群 1 例）及び血管浮腫（10 mg/kg-iv 群 1 例）であった。

治験薬の投与中止に至った Infusion Reaction 又は過敏症を発現した被験者は 14 例であり、その発現割合はプラセボ iv 群 2 例（0.3%）に比べてベリムマブ iv 群で高く、1 mg/kg-iv 群 4 例（0.6%）、4 mg/kg-iv 群 1 例（0.9%）及び 10 mg/kg-iv 群 7 例（1.0%）であった（表 2.7.4.2-64）。治験薬の投与中止に至った事象は注入に伴う反応（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 4 例）、アナフィラキシー反応（1 mg/kg-iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）、血管浮腫（1 mg/kg-iv 群 1 例、4 mg/kg-iv 群 1 例）、徐脈（1 mg/kg-iv 群 1 例）、薬物過敏症（10 mg/kg-iv 群 1 例）、呼吸困難（10 mg/kg-iv 群 1 例）及び全身性そう痒症（プラセボ iv 群 1 例）であった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.1.2. 投与日に発現した過敏症

IV-CRD 試験において、治験薬の投与日に発現した過敏症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-67 に示す。投与日に過敏症が認められたのは 15 例であり、その内訳はプラセボ iv 群 1 例（0.1%）、1 mg/kg-iv 群 9 例（1.3%）、4 mg/kg-iv 群 2 例（1.8%）、10 mg/kg-iv 群 3 例（0.4%）であった。1 mg/kg-iv 群を除き、大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係があると判定された。重篤及び／又は重度の事象、治験薬の投与中止に至った事象又は治験薬の投与中断に至った事象が発現したのはベリムマブ iv 群のみであったが、発現例数は少なかった。10 mg/kg-iv 群の 1 例では試験終了時点で過敏症（医師記載用語：環境アレルギー）が持続中であった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、治験薬の投与日に発現した過敏症の新たな発現はなかった。

**表 2.7.4.2-67 投与日に発現した過敏症の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症発現例数 | 1 (0.1) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 重篤な事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 重度の事象 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 持続中の事象 [1] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T120

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。

2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

治験薬投与日に過敏症が認められた被験者 15 例のうち、7 例（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 3 例、4 mg/kg-iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）では初回投与日に過敏症が発現した。

投与日に発現した重篤又は重度の過敏症の一覧（52 週）を表 2.7.4.2-68 に示す。投与日に過敏症を発現した被験者のうち 4 例（1 mg/kg-iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）が重篤及び／又は重度であった。これらはすべて初回投与時に発現し、再投与が行われた被験者はなかった。3 例は抗ヒスタミン薬及び／又はステロイドによる通常の治療で回復した（エピネフリン又はその他の対症療法の必要はなかった）。残りの被験者（IN005-017）は救急処置室での処置が必要であり、クロルフェニラミン静脈内投与、メチルプレドニゾロン、オンダンセトロン、エピネフリン皮下投与、酸素及びアセトアミノフェンが投与された。アナフィラキシー反応は同日中に回復し、血管浮腫は 1 日以内に軽快し、その後 11 日以内に回復と判断された。

**表 2.7.4.2-68　投与日に発現した重篤又は重度の過敏症の一覧：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 投与群 | 試験<br>被験者番号 | 基本語 | 持続期間 | 発現日/投与回 | 重篤度/重症度/<br>因果関係/治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 mg/kg-iv 群 | BEL110752<br>IN005-027 | アナフィラキシー反応 | 1 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/軽度/<br>関連あり/中止 |
| | BEL110752<br>TW004-008 | アナフィラキシー反応 | 1 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/生命を脅かす/<br>関連あり/なし |
| | | 血管浮腫 | 1 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/生命を脅かす/<br>関連あり/中止 |
| 10 mg/kg-iv 群 | BEL110752<br>IN005-017 | アナフィラキシー反応 | 1 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/生命を脅かす/<br>関連あり/中止 |
| | | 血管浮腫 | 12 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/重度/<br>関連あり/中断 |
| | BEL110752<br>PH002-001 | 薬物過敏症 | 2 日 | Day 0/1 回目 | 重篤/重度/<br>関連あり/中止 |

Data Source: IV-ISS T121
MedDRA 12.0/J 12.0

更に、別の被験者（BEL110752 試験、1 mg/kg-iv 群）で重篤な注入に伴う反応（医師記載用語：肺のアレルギー性浮腫）が発現したが、過敏症と考えた方が適切な可能性もあった。この事象は 3 回目の投与日に発現し、8 日後に完全に回復したと考えられた（したがって、注入後全身性反応に関する検索には含まれていない）。注入に伴う反応のすべての症状は 5 時間以内に消失したが、本被験者には 8 日後まで予防的にヘパリンが投与された。この事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判定され、治験薬の投与が中止された。

これら 5 例のうち、抗ベリムマブ抗体陽性と判定された被験者はなかった。

**アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象**

FDA の要請により、Sampson らが提案する定義[Sampson, 2006]に従い、アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象を評価するための解析を実施した。

アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-69 に示す。アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象の発現割合はいずれの群でも同様であった（プラセボ iv 群 1.0%、1 mg/kg-iv 群 0.3%、10 mg/kg-iv 群 1.3%）。これらの大部分は軽度であり、治験薬投与の変更はなかった。例外として、1 例（BEL110752 試験、10 mg/kg-iv 群）は軽度又は中等度の呼吸困難、そう痒症、紅斑性皮疹及び眼瞼浮腫を発現し、治験薬の投与が中止された。別の 1 例（BEL110752 試験、10 mg/kg-iv 群）は重篤な血管浮腫及び低血圧を発現し、治験薬の投与が中断された。

**表 2.7.4.2-69　アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象の発現割合（Sampson らの定義に基づく）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| アナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象発現例数 | 7 (1.0) | 2 (0.3) | 3 (2.7) | 9 (1.3) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 7 (1.0) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| 重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 持続中の事象 [1] | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 0 | 0 | 0 | 1/222 (0.5) |
| 持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA162

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。

2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

投与日に発現した過敏症（表 2.7.4.2-67）又はアナフィラキシー又は過敏症の可能性がある事象（表 2.7.4.2-69）のいずれかに該当する事象の発現割合は、プラセボ iv 群で 1.2%（8 例）、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.6%（11 例）であった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.1.3. 試験中に発現した過敏症（発現日を問わない）

試験中に発現した過敏症（発現日を問わない）の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-70、過敏症に該当した有害事象（発現日を問わない）の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-71 に示す。過敏症（発現日を問わない）はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 10 例（1.5%）、21 例（3.1%）及び 12 例（1.8%）に発現した。このうち 9 例、12 例及び 9 例は治験薬の投与日に発現したものではなく、大部分（9 例、11 例及び 8 例）は治験薬との因果関係なしと考えられた（例：環境アレルギー、SLE 増悪、他の薬物投与、又は詳細不明）。投与日を過ぎて発現した過敏症のうちベリムマブとの因果関係があると考えられたのは 2 例のみであり、被験者 US048-001（BEL110751 試験、1 mg/kg-iv 群）は 7 回目の投与 7 日後に薬物過敏症［医師記載用語：治験薬／プラセボ反応（悪心、疲労、身体痛、頭痛、下肢脱力及び発疹）］を発現し、ベリムマブの投与が中止された［この被験者の抗薬物抗体（ADA）検査は陽性ではなかった］。また、被験者 RO005-006（BEL110752 試験、10 mg/kg-iv 群）では 8 回目の投与から 39 日後に血管浮腫が発現したが、治験薬の投与は変更されなかった。

**表 2.7.4.2-70 過敏症（発現日を問わない）の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症発現例数 | 10 (1.5) | 21 (3.1) | 3 (2.7) | 12 (1.8) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 重篤な事象 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 重度の事象 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 持続中の事象 [1] | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.6) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA10
注：治験薬投与日に発現したかどうかを問わない。
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。
2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。

**表 2.7.4.2-71　過敏症に該当した有害事象（発現日を問わない）の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 薬物過敏症 | 6 (0.9) | 10 (1.5) | 0 | 4 (0.6) |
| 血管浮腫 | 2 (0.3) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 6 (0.9) |
| 過敏症 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 4 型過敏症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA11
MedDRA 12.0/J 12.0
注：治験薬投与日に発現したかどうかを問わない。

### 2.7.4.2.1.5.1.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験では、MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」を一部改変して注入後全身性反応を定義した。更に、Sampson らの定義に基づく重篤なアナフィラキシーについても解析を行った（IV-CRD 試験とは異なる定義を用いた）。これらの定義について 2.7.4.7.1.4.に示す。

BEL113750 試験における注入後全身性反応の発現割合を表 2.7.4.2-72 に示す。いずれのカテゴリーでも、10 mg/kg-iv 群における注入後全身性反応の発現割合はプラセボ iv 群と同様であった。MedDRA SMQ を一部改変した Customized MedDRA Query（CMQ）を用いた検索では、アナフィラキシー反応の広域検索による注入後全身性反応の発現割合はプラセボ iv 群で 12.3%、10 mg/kg-iv 群で 13.0%であり、このうち重篤な事象はそれぞれ 0.4%、0%であった。Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に該当した事象、治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）は見られなかった。全体的に、注入後全身性反応に関して両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.4.2-72　注入後全身性反応の発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 注入後全身性反応発現例数 | 32 (13.6) | 64 (13.6) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 4 (1.7) | 4 (0.9) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 29 (12.3) | 61 (13.0) |
| 重篤 | 1 (0.4) | 0 |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 1 (0.4) | 4 (0.9) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 3.27
1. MedDRA SMQ（Ver.18.1）を一部改変して使用した。

最初の 6 回の投与における注入後全身性反応の発現割合を表 2.7.4.2-73 に示す。最初の 6 回の投与では、いずれの群でも注入後全身性反応に関して臨床的に重要な傾向は認められなかった。アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索で、プラセボ iv 群で 1 例（0.4%）の重篤な注入後全身性反応が報告された（4 回目の投与、呼吸不全）。最初の 6 回の投与では、これ以外に重篤な注入後全身性反応［広域検索、治験依頼者の判定による重篤な事象（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）］の報告はなかった。

**表 2.7.4.2-73　最初の 6 回の投与における注入後全身性反応の発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | 1 回目 n/N (%) | 2 回目 n/N (%) | 3 回目 n/N (%) | 4 回目 n/N (%) | 5 回目 n/N (%) | 6 回目 n/N (%) | すべての投与回 n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ iv 群 | 2/235 (0.9) | 5/231(2.2) | 5/230 (2.2) | 2/227 (0.9) | 3/222 (1.4) | 5/213 (2.3) | 29/235 (12.3) |
| 10 mg/kg-iv 群 | 5/470 (1.1) | 2/465 (0.4) | 8/457 (1.8) | 7/449 (1.6) | 5/443(1.1) | 8/436 (1.8) | 61/470 (13.0) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.28

**日本人集団**

日本人では、注入後全身性反応はプラセボ iv 群で 2 例、10 mg/kg-iv 群で 3 例に発現した。いずれもアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索に該当する事象であり、プラセボ iv 群の 2 例はそう痒症、咳嗽、10 mg/kg-iv 群の 3 例はそう痒症、薬疹、蕁麻疹であった。重篤な注入後全身性反応は見られなかった。

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における注入後全身性反応の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-74 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、注入後全身性反応の発現割合は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同様であった。10 mg/kg-iv 群で 3 例（7.7%、そう痒症、薬疹、蕁麻疹）、プラセボ iv 群で 2 例（9.5%、そう痒症、咳嗽）がアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応として特定された。これらの事象では重篤なものはなかった。

北東アジア人でも、注入後全身性反応の発現割合は両群で同様であった（10 mg/kg-iv 群 13.6%、プラセボ iv 群 13.6%）。日本人と同様に、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応として特定されたのはプラセボ iv 群 12.3%、10 mg/kg-iv 群 13.0%であり、重篤なものはなかった。

IV-CRD 試験では、注入後全身性反応の発現割合はベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった（プラセボ iv 群 9.6%、ベリムマブ iv 併合群 13.6%、10 mg/kg-iv 群 11.9%）。この不均衡は、主にアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による事象の発現割合が、ベリムマブ iv 併合群と 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群よりも高かったことによるものであった。治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応の発現割合は 1%未満であった。

日本人では、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で注入後全身性反応の発現割合は同様であった。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験を通して、注入後全身性反応に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は認められなかった。

**表 2.7.4.2-74　　注入後全身性反応の発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| カテゴリー | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| 注入後全身性反応発現例数 | 2 (9.5) | 3 (7.7) | 32 (13.6) | 64 (13.6) | 65 (9.6) | 80 (11.9) | 198 (13.6) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[2] | 0 | 0 | 4 (1.7) | 4 (0.9) | 7 (1.0) | 16 (2.4) | 29 (2.0) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[2] | 2 (9.5) | 3 (7.7) | 29 (12.3) | 61 (13.0) | 65 (9.6) | 80 (11.9) | 198 (13.6) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[2] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (0.9) | 10 (1.5) | 17 (2.5) | 31 (2.1) |
| Sampson 基準に基づく重篤なアナフィラキシー反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| GSK の判定による重篤で急性の注入後全身性反応／過敏症 [3,4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 6 (0.9) | 12 (0.8) |
| GSK の判定による重篤で急性の注入後全身性反応（過敏症を除く）[3,4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 5 (0.3) |
| GSK の判定による重篤で急性の過敏症 [3,4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 7 (0.5) |
| GSK の判定による重篤で遅発性及び急性の注入後全身性反応／過敏症 [3,4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤で非急性の注入後全身性反応／過敏症 [3,4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21

1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。
3. 治験依頼者による判定。
4. 急性：治験薬投与後 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現。

#### 2.7.4.2.1.5.1.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、BEL113750 試験と同じ定義を用いて注入後全身性反応の解析を行った。

IV-LTC 試験における注入後全身性反応の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-75 に示す。データカットオフ時点で、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 10.3/100 人年であった。狭域検索による全期間の発現率は 1.3/100 人年、アルゴリズム検索による全期間の発現率は 1.6/100 人年であった。狭域検索による年ごとの発現率が最も低かったのは 8〜9 年目以降（いずれも 0/100 人年）、最も高かったのは 3〜4 年目（1.9/100 人年）であった。

Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した事象は 2 件であった（0.1/100 人年未満）。このうち 1 件（蕁麻疹）は 0〜1 年目（0.1/100 人年未満）、1 件（薬物過敏症）は 2〜3 年目（0.1/100 人年未満）に発現した。1〜2 年目に発現した 1 件の呼吸困難は、治験依頼者により「重篤で急性の注入後全身性反応（過敏症を除く）」と判定された（発現率は全期間、年ごとのいずれも 0.1/100 人年未満）。

全体的に、注入後全身性反応の経時的な発現率に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-75　注入後全身性反応の 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| カテゴリー | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 注入後全身性反応発現件数 | 711 (10.3) | 250 (19.6) | 159 (13.2) | 110 (10.5) | 88 (9.5) | 38 (4.7) | 22 (3.5) | 21 (5.6) | 8 (4.4) | 8 (5.0) | 4 (3.4) | 3 (6.9) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 91 (1.3) | 18 (1.4) | 19 (1.6) | 18 (1.7) | 18 (1.9) | 11 (1.4) | 5 (0.8) | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 708 (10.3) | 250 (19.6) | 158 (13.1) | 109 (10.4) | 88 (9.5) | 38 (4.7) | 22 (3.5) | 21 (5.6) | 8 (4.4) | 8 (5.0) | 3 (2.5) | 3 (6.9) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 112 (1.6) | 29 (2.3) | 20 (1.7) | 24 (2.3) | 18 (1.9) | 11 (1.4) | 5 (0.8) | 1 (0.3) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 1 (0.8) | 0 |
| Sampson 基準に基づく重篤なアナフィラキシー反応[2] | 2 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤で急性の注入後全身性反応（過敏症を除く）[2,3] | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.52
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定。
3. 急性：治験薬投与日から 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現。

#### 2.7.4.2.1.5.2. 感染症

##### 2.7.4.2.1.5.2.1. IV-CRD 試験

ベリムマブは BLyS を抑制し、B 細胞及び免疫グロブリンに影響を及ぼすという作用機序を有するため、感染症に対する感受性が高くなるという理論的リスクがあることから、臨床開発プログラムでは、感染症の発現に対して特別な注意を払った。IV-CRD 試験では SOC「感染症および寄生虫症」のすべての有害事象を注目すべき有害事象としての「感染症」とした。また、BEL110751 及び BEL110752 試験では、治験責任医師が症例報告書の有害事象のページで“infection”にチェックした有害事象は SOC にかかわらず「感染症」とした。更に、特に注目すべき感染症を MedDRA PT を用いて特定した。特定に用いた PT の一覧を 2.7.4.7.1.2.に示す。

ワクチン接種に対するベリムマブの影響について、BEL110751 試験のサブ試験及び BEL115470 試験で検討した。結果の概略を 2.7.4.5.3.1 項に記載する。BEL110751 試験のサブ試験では破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザワクチンについて検討した。BEL115470 試験は多施設共同、無作為化、非盲検の第 IV 相試験であり、SLE 患者を対象に肺炎球菌ワクチンへの免疫応答に対するベリムマブの影響を評価した。

###### 2.7.4.2.1.5.2.1.1. すべての感染症

IV-CRD 試験における感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-76 に示す。感染症の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高く、プラセボ iv 群で 66.7%、1 mg/kg-iv 群で 71.0%、10 mg/kg-iv 群で 69.9%であった。いずれの群でも、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された感染症はこれらの 3 分の 1 未満であった。

重篤及び／又は重度の感染症の発現割合はすべての群で同程度であった（5.9～8.1%）。治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合はプラセボ iv 群（1.0%）とベリムマブの各用量群（0.6～0.9%）で同程度であったが、投与中断に至った感染症の発現割合はプラセボ iv 群（6.2%）に比べてベリムマブ iv 群（8.5～10.8%）でわずかに高かった。

ベリムマブ iv 群で感染症により 3 例が死亡し、これらすべてが BEL110752 試験で認められた。この他に、BEL110752 試験のプラセボ iv 群で感染症に関連する死亡 1 例が報告された（敗血症発現後の心停止）。更に LBSL02 試験の 1 例（10 mg/kg-iv 群）は呼吸不全、BEL110752 試験の 1 例（1 mg/kg-iv 群）は心停止により死亡したが、これら 2 例では他に敗血症も認められた。したがって、IV-CRD 試験における感染症に関連する死亡は合計 6 例であった。

**表 2.7.4.2-76　　感染症の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症発現例数 | 450 (66.7) | 478 (71.0) | 88 (79.3) | 471 (69.9) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 148 (21.9) | 147 (21.8) | 23 (20.7) | 142 (21.1) |
| 重篤な事象 | 35 (5.2) | 46 (6.8) | 7 (6.3) | 35 (5.2) |
| 重度の事象 | 25 (3.7) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 22 (3.3) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 45 (6.7) | 49 (7.3) | 9 (8.1) | 40 (5.9) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 19 (2.8) | 22 (3.3) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 12 (1.8) | 13 (1.9) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 22 (3.3) | 25 (3.7) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 持続中の事象 [1] | 73 (10.8) | 77 (11.4) | 13 (11.7) | 75 (11.1) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 25/241 (10.4) | 30/223 (13.5) | 4/23 (17.4) | 23/222 (10.4) |
| 持続中の重篤な事象 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 2/241 (0.8) | 1/223 (0.4) | 1/23 (4.3) | 2/222 (0.9) |
| 持続中の重度の事象 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 2/241 (0.8) | 2/223 (0.9) | 1/23 (4.3) | 2/222 (0.9) |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 42 (6.2) | 57 (8.5) | 12 (10.8) | 60 (8.9) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 死亡 | 0[3] | 1 (0.1)[4] | 0 | 2 (0.3)[5] |

Data Source: IV-ISS T122

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。
2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。
3. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が 1 例で認められた（BEL110752 試験）。
4. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が 1 例で認められた（BEL110752 試験）。
5. これ以外に、感染症に関連する死亡（嚥下性肺炎と敗血症発現後の呼吸不全）が 1 例で認められた（LBSL02 試験）。

IV-CRD 試験における感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-77 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、新たに 17 例の被験者で感染症が発現し、その内訳はプラセボ iv 群 5 例、1 mg/kg-iv 群 6 例、10 mg/kg-iv 群 6 例であった。これらの感染症を追加した場合でも、注目すべき有害事象としての感染症の全般的プロファイルに変化は認められなかった。

**表 2.7.4.2-77　　感染症の発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症発現例数 | 455 (67.4) | 484 (71.9) | 88 (79.3) | 477 (70.8) |
| 治験薬との因果関係がある事象 | 151 (22.4) | 149 (22.1) | 23 (20.7) | 145 (21.5) |
| 重篤な事象 | 37 (5.5) | 48 (7.1) | 7 (6.3) | 36 (5.3) |
| 重度の事象 | 23 (3.4) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 18 (2.7) |
| 重篤及び／又は重度の事象 | 46 (6.8) | 51 (7.6) | 9 (8.1) | 41 (6.1) |
| 治験薬との因果関係がある重篤な事象 | 20 (3.0) | 24 (3.6) | 1 (0.9) | 16 (2.4) |
| 治験薬との因果関係がある重度の事象 | 11 (1.6) | 14 (2.1) | 1 (0.9) | 7 (1.0) |
| 治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 | 23 (3.4) | 27 (4.0) | 1 (0.9) | 17 (2.5) |
| 持続中の事象 [1] | 78 (11.6) | 80 (11.9) | 13 (11.7) | 71 (10.5) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の事象 [2] | 30/262 (11.5) | 35/245 (14.3) | 4/23 (17.4) | 31/253 (12.3) |
| 持続中の重篤な事象 | 5 (0.7) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重篤な事象 | 3/262 (1.1) | 1/245 (0.4) | 1/23 (4.3) | 2/253 (0.8) |
| 持続中の重度の事象 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 8 週フォローアップ時に持続中の重度の事象 | 2/262 (0.8) | 2/245 (0.8) | 1/23 (4.3) | 2/253 (0.8) |
| 治験薬の投与中断に至った事象 | 47 (7.0) | 62 (9.2) | 12 (10.8) | 62 (9.2) |
| 治験薬の投与中止に至った事象 | 8 (1.2) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 死亡 | 0[3] | 1 (0.1)[4] | 0 | 2 (0.3)[5] |

Data Source: IV-ISS T122_w76

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. 最終来院日又は 8 週フォローアップ時を除く中止日に持続中の有害事象。
2. 試験終了又は中止後に長期継続投与試験又は LBSL02 試験の継続投与期に移行しなかった被験者で、最終連絡日に持続中の有害事象。
3. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が 1 例で認められた（BEL110752 試験）。
4. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が 1 例で認められた（BEL110752 試験）。
5. これ以外に、感染症に関連する死亡（嚥下性肺炎と敗血症発現後の呼吸不全）が 1 例で認められた（LBSL02 試験）。

感染症の大部分は治療の最初の 6 ヵ月間に発現し、その発現率はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 105.8/100 人年、112.7/100 人年、111.7/100 人年であった。また、次の 6 ヵ月間における発現率はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 93.9/100 人年、103.5/100 人年、101.0/100 人年であった。治験薬との因果関係がある感染症、重篤な感染症及び重度の感染症の発現率は次の 6 ヵ月間で低下するか、又は比較的一定となる傾向が認められ、6 ヵ月毎の感染症の発現率にベリムマブの用量依存的影響は認められなかった。

個々の試験では、感染症の発現割合は投与群間で同程度であった。試験間の比較では、感染症の発現割合は BEL110752 試験（63.8～68.4%）に比べて LBSL02 試験（72.6～79.3%）及び BEL110751 試験（67.3～72.3%）の方がわずかに高かった。治験薬との因果関係がある感染症の発現割合は、LBSL02 試験（13.3～20.7%）及び BEL110752 試験（17.4～19.7%）に比べて、BEL110751 試験（23.4～28.4%）の方がわずかに高かった。

よく見られた感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-78 に示す。比較的よく見られた感染症は上気道感染及び尿路感染であり、発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で同程度であった。鼻咽頭炎及び気管支炎の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かったが、副鼻腔炎の発現割合はプラセボ iv 群に比べて

1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の方がわずかに低かった。胃腸炎、ウイルス性上気道感染及び外陰腟真菌感染の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。その他の感染症の発現割合は低く（5%未満）、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群を通して同程度であった。

**表 2.7.4.2-78　よく見られた感染症の発現割合（いずれかの群で 2%以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 450 (66.7) | 478 (71.0) | 88 (79.3) | 471 (69.9) |
| 上気道感染 | 130 (19.3) | 128 (19.0) | 36 (32.4) | 118 (17.5) |
| 尿路感染 | 82 (12.1) | 92 (13.7) | 19 (17.1) | 87 (12.9) |
| 鼻咽頭炎 | 48 (7.1) | 57 (8.5) | 2 (1.8) | 61 (9.1) |
| 副鼻腔炎 | 54 (8.0) | 34 (5.1) | 15 (13.5) | 49 (7.3) |
| 気管支炎 | 35 (5.2) | 43 (6.4) | 12 (10.8) | 60 (8.9) |
| インフルエンザ | 42 (6.2) | 47 (7.0) | 11 (9.9) | 47 (7.0) |
| 胃腸炎 | 32 (4.7) | 36 (5.3) | 3 (2.7) | 25 (3.7) |
| 咽頭炎 | 22 (3.3) | 32 (4.8) | 4 (3.6) | 32 (4.7) |
| ウイルス性上気道感染 | 21 (3.1) | 22 (3.3) | 8 (7.2) | 21 (3.1) |
| 外陰腟真菌感染 | 22 (3.3) | 20 (3.0) | 8 (7.2) | 18 (2.7) |
| 膀胱炎 | 19 (2.8) | 20 (3.0) | 1 (0.9) | 26 (3.9) |
| 帯状疱疹 | 22 (3.3) | 22 (3.3) | 0 | 17 (2.5) |
| 口腔ヘルペス | 16 (2.4) | 21 (3.1) | 5 (4.5) | 16 (2.4) |
| ウイルス性胃腸炎 | 7 (1.0) | 23 (3.4) | 5 (4.5) | 22 (3.3) |
| 口腔カンジダ症 | 14 (2.1) | 13 (1.9) | 3 (2.7) | 15 (2.2) |
| 肺炎 | 16 (2.4) | 16 (2.4) | 1 (0.9) | 11 (1.6) |
| 鼻炎 | 12 (1.8) | 14 (2.1) | 0 | 14 (2.1) |
| 腟感染 | 14 (2.1) | 12 (1.8) | 1 (0.9) | 11 (1.6) |
| 蜂巣炎 | 6 (0.9) | 20 (3.0) | 3 (2.7) | 8 (1.2) |
| 爪真菌症 | 14 (2.1) | 10 (1.5) | 1 (0.9) | 11 (1.6) |
| 中耳炎 | 10 (1.5) | 14 (2.1) | 1 (0.9) | 10 (1.5) |
| 皮膚真菌感染 | 13 (1.9) | 8 (1.2) | 4 (3.6) | 9 (1.3) |
| 歯膿瘍 | 17 (2.5) | 6 (0.9) | 4 (3.6) | 6 (0.9) |
| 歯感染 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| 喉頭炎 | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| せつ | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 3 (2.7) | 6 (0.9) |
| ウイルス感染 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 7 (6.3) | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T124
MedDRA 12.0/J 12.0

よく見られた感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-79 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、よく見られた感染症の発現割合に大きな変化はなかった。

**表 2.7.4.2-79　　よく見られた感染症の発現割合（いずれかの群で 2%以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 455 (67.4) | 484 (71.9) | 88 (79.3) | 477 (70.8) |
| 上気道感染 | 138 (20.4) | 130 (19.3) | 36 (32.4) | 119 (17.7) |
| 尿路感染 | 86 (12.7) | 96 (14.3) | 19 (17.1) | 90 (13.4) |
| 鼻咽頭炎 | 49 (7.3) | 62 (9.2) | 2 (1.8) | 66 (9.8) |
| 副鼻腔炎 | 57 (8.4) | 36 (5.3) | 15 (13.5) | 51 (7.6) |
| 気管支炎 | 36 (5.3) | 47 (7.0) | 12 (10.8) | 62 (9.2) |
| インフルエンザ | 45 (6.7) | 47 (7.0) | 11 (9.9) | 49 (7.3) |
| 胃腸炎 | 32 (4.7) | 37 (5.5) | 3 (2.7) | 27 (4.0) |
| 咽頭炎 | 23 (3.4) | 32 (4.8) | 4 (3.6) | 32 (4.7) |
| 外陰腟真菌感染 | 26 (3.9) | 23 (3.4) | 8 (7.2) | 19 (2.8) |
| ウイルス性上気道感染 | 23 (3.4) | 22 (3.3) | 8 (7.2) | 22 (3.3) |
| 膀胱炎 | 19 (2.8) | 20 (3.0) | 1 (0.9) | 27 (4.0) |
| 帯状疱疹 | 22 (3.3) | 26 (3.9) | 0 | 18 (2.7) |
| ウイルス性胃腸炎 | 10 (1.5) | 23 (3.4) | 5 (4.5) | 23 (3.4) |
| 口腔ヘルペス | 16 (2.4) | 22 (3.3) | 5 (4.5) | 17 (2.5) |
| 口腔カンジダ症 | 15 (2.2) | 15 (2.2) | 3 (2.7) | 15 (2.2) |
| 肺炎 | 16 (2.4) | 17 (2.5) | 1 (0.9) | 11 (1.6) |
| 鼻炎 | 12 (1.8) | 14 (2.1) | 0 | 15 (2.2) |
| 腟感染 | 14 (2.1) | 13 (1.9) | 1 (0.9) | 13 (1.9) |
| 爪真菌症 | 15 (2.2) | 11 (1.6) | 1 (0.9) | 11 (1.6) |
| 蜂巣炎 | 6 (0.9) | 20 (3.0) | 3 (2.7) | 8 (1.2) |
| 中耳炎 | 10 (1.5) | 14 (2.1) | 1 (0.9) | 12 (1.8) |
| 皮膚真菌感染 | 13 (1.9) | 9 (1.3) | 4 (3.6) | 9 (1.3) |
| 歯膿瘍 | 18 (2.7) | 6 (0.9) | 4 (3.6) | 6 (0.9) |
| 歯感染 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 3 (2.7) | 9 (1.3) |
| 喉頭炎 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 11 (1.6) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| せつ | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 3 (2.7) | 7 (1.0) |
| ウイルス感染 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 7 (6.3) | 1 (0.1) |

Data Source: IV-ISS T124_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

**重篤及び重度の感染症**

IV-CRD 試験でよく見られた重篤な感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-80 に示す。重篤な感染症はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.2、6.8 及び 5.2%に発現した。

**表 2.7.4.2-80　　よく見られた重篤な感染症の発現割合**
**（いずれかの群で 3 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 35 (5.2) | 46 (6.8) | 7 (6.3) | 35 (5.2) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 腎盂腎炎 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T125
MedDRA 12.0/J 12.0

よく見られた重篤な感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-81 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重篤な感染症のパターンは更新前と同様であった。重篤な感染症はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.5、7.1 及び 5.3%に発現した。よく見られた個々の重篤な感染症（肺炎、尿路感染、蜂巣炎、気管支炎、帯状疱疹、腎盂腎炎）の発現率に変化はなかったが、例外として、1 mg/kg-iv 群の被験者 3 例で帯状疱疹が認められた。

**表 2.7.4.2-81　　よく見られた重篤な感染症の発現割合**
**（いずれかの群で 3 例以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 37 (5.5) | 48 (7.1) | 7 (6.3) | 36 (5.3) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 尿路感染 | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.3) |
| 腎盂腎炎 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T125_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験における重篤な感染症の発現率はベリムマブ iv 群（5.97/100 人年、95%信頼区間：4.79～7.36）とプラセボ iv 群（5.21/100 人年、95%信頼区間：3.63～7.24）で同程度であり（発現率の比：1.15、95%信頼区間：0.77～1.75）、両群における重篤な感染症の発現率は SLE 患者で報告されている重篤な感染症（入院加療及び抗菌薬投与を必要とする）の発現率である 2.64/100 人年（95%信頼区間：1.95～3.51）～12.65/100 人年（95%信頼区間：8.34～18.40）の範囲内であった[Gladman, 2002; Zonana-Nacach, 2001; Terrier, 2010; Fernandez-Nebro, 2012]。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重篤な感染症の発現率にほとんど変化はなく、ベリムマブ iv 群（6.00/100 人年、95%信頼区間：4.83～7.37）とプラセボ iv 群（5.35/100 人年、95%信頼区間：3.76～7.37）で同程度のままであった（発現率の比：1.12、95%信頼区間：0.76～1.69）。

よく見られた重度の感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-82 に示す。重度の感染症はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 3.7、3.9 及び 3.3%に発現した。

**表 2.7.4.2-82　　よく見られた重度の感染症の発現割合**
**（いずれかの群で 3 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 25 (3.7) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 22 (3.3) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.3) |
| 気管支炎 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.9) | 3 (0.4) |

Data Source: IV-ISS T126
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

よく見られた重度の感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-83 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重度の感染症のパターンは更新前と同様であった。重度の感染症はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 3.4、3.9 及び 2.7%に発現した。

**表 2.7.4.2-83　　よく見られた重度の感染症の発現割合**
**（いずれかの群で 3 例以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 23 (3.4) | 26 (3.9) | 6 (5.4) | 18 (2.7) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T126_w76
MedDRA 12.0/J 12.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症**

よく見られた治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-84 に示す。感染症により投与を中断した被験者の割合はプラセボ iv 群で 6.2%、ベリムマブ iv 群で 8.5～10.8%であった。よく見られた個々の治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合は、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度であった。

**表 2.7.4.2-84　よく見られた治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合（いずれかの群で 3 例以上に発現）：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 42 (6.2) | 57 (8.5) | 12 (10.8) | 60 (8.9) |
| 上気道感染 | 11 (1.6) | 8 (1.2) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| 気管支炎 | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 帯状疱疹 | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 0 | 5 (0.7) |
| 尿路感染 | 2 (0.3) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 副鼻腔炎 | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| 肺炎 | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| インフルエンザ | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 3 (2.7) | 1 (0.1) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |

Data Source: IV-ISS T128
MedDRA 12.0/J 12.0

治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合を表 2.7.4.2-85 に示す。治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合はいずれのベリムマブ iv 群でも低く（0.6～0.9%）、プラセボ iv 群（1.0%）と同程度であった。ベリムマブ iv 群の複数の被験者で発現した事象は肺炎のみであった（3/1458 例）。

**表 2.7.4.2-85　治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 尿路感染 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| B 型肝炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 腎感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎球菌性敗血症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| マイコプラズマ性肺炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| レンサ球菌性化膿性関節炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T129
MedDRA 12.0/J 12.0

治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-86 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、治験薬の投与中止に至った感染症のパターンは更新前と同様であった。76 週までのデータを含めたときに追加となった事象は 1 件であり、プラセボ iv 群の被験者 1 例がヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染のため治験薬の投与を中止した。

**表 2.7.4.2-86　治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合：76 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 8 (1.2) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| 尿路感染 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| HIV 感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| B 型肝炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 腎感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎球菌性敗血症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| マイコプラズマ性肺炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| レンサ球菌性化膿性関節炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T129_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

#### 2.7.4.2.1.5.2.1.2. 特に注目すべき感染症

以下の事象を特に注目すべき感染症とした。

- 蜂巣炎（類似の事象として丹毒、膿痂疹、膿瘍を含む）
- ヘルペスウイルス感染
- すべての気道感染
  - 上気道感染
  - 下気道感染
    - 肺炎
- 敗血症
- 真菌感染
- 日和見感染の可能性

特に注目すべき感染症の発現割合（52 週）を表 2.7.4.2-87 に示す。真菌感染及びヘルペスウイルス感染の 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群における発現割合は、プラセボ iv 群と同程度又はそれ未満であった。蜂巣炎及び気道感染の発現割合は、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。蜂巣炎の発現割合に明らかな用量反応性は認められなかった。敗血症の発現例数は少なく、発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。肺炎の発現割合はいずれの群でも同程度であり、下気道感染の発現割合の投与群間差は肺炎によるものではないと考えられた。

**表 2.7.4.2-87 特に注目すべき感染症の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 蜂巣炎 | 43 (6.4) | 55 (8.2) | 9 (8.1) | 43 (6.4) |
| 真菌感染 | 22 (3.3) | 20 (3.0) | 4 (3.6) | 17 (2.5) |
| ヘルペスウイルス感染 | 54 (8.0) | 51 (7.6) | 5 (4.5) | 44 (6.5) |
| 敗血症 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| すべての気道感染 | 327 (48.4) | 342 (50.8) | 66 (59.5) | 350 (51.9) |
| 上気道感染 | 292 (43.3) | 294 (43.7) | 61 (55.0) | 302 (44.8) |
| 下気道感染 | 58 (8.6) | 76 (11.3) | 13 (11.7) | 81 (12.0) |
| 肺炎 | 17 (2.5) | 21 (3.1) | 2 (1.8) | 16 (2.4) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T148
注：MedDRA 高位語（HLT）「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

特に注目すべき感染症の発現割合（76 週）を表 2.7.4.2-88 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、特に注目すべき感染症のパターンは更新前と同様であった。

**表 2.7.4.2-88　　特に注目すべき感染症の発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 蜂巣炎 | 45 (6.7) | 60 (8.9) | 9 (8.1) | 43 (6.4) |
| 真菌感染 | 23 (3.4) | 21 (3.1) | 4 (3.6) | 17 (2.5) |
| ヘルペスウイルス感染 | 54 (8.0) | 56 (8.3) | 5 (4.5) | 46 (6.8) |
| 敗血症 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| すべての気道感染 | 334 (49.5) | 350 (52.0) | 66 (59.5) | 357 (53.0) |
| 上気道感染 | 300 (44.4) | 303 (45.0) | 61 (55.0) | 309 (45.8) |
| 下気道感染 | 60 (8.9) | 80 (11.9) | 13 (11.7) | 83 (12.3) |
| 肺炎 | 18 (2.7) | 22 (3.3) | 2 (1.8) | 16 (2.4) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T148_w76
注：HLT「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

表 2.7.4.2-87 に示すように、10 mg/kg-iv 群の被験者で 2 例の日和見感染の可能性がある感染症（いずれも重度かつ重篤）が報告された。1 例（BEL110751 試験）は Day 62 に播種性サイトメガロウイルス感染を発現したが、52 日後に回復した。もう 1 例（BEL110752 試験）は Day 15 にアシネトバクター性菌血症を発現したが、28 日後に回復した。更に、BEL110752 試験で日和見感染の可能性がある感染症が別の 1 例（1 mg/kg-iv 群）で発現した。この被験者では生命を脅かす重篤な細菌性肺炎（医師記載用語：異型肺炎 Acinetobacter iwolfii）が Day 1 に発現した。この事象は医師記載用語に基づいて日和見感染に分類したものであり、MedDRA PT により分類した日和見感染には含まれていない。抗生物質による治療によりこの感染症は 11 日後に回復し、ベリムマブとは関係なしと判定された。ベリムマブの投与の変更はなかった。

特に注目すべき感染症のうち、気道感染、上気道感染及び下気道感染の発現率は最初の 6 ヵ月間と次の 6 ヵ月間で比較的類似していたが、蜂巣炎、真菌感染、ヘルペスウイルス感染及び敗血症の発現率は最初の 6 ヵ月間から次の 6 ヵ月間にかけて低下した。ベリムマブ iv 群で下気道感染の発現率がわずかに上昇したのは最初の 6 ヵ月間に発現した事象（主に気管支炎）によるものであった。それ以外の発現率は、最初の 6 ヵ月間及び次の 6 ヵ月間ともにいずれの群でも同程度であった。

各試験における特に注目すべき感染症の発現率はおおむね同程度であったが、蜂巣炎及び真菌感染の発現率は BEL110751 及び BEL110752 試験に比べて LBSL02 試験でわずかに高く、気道感染の発現率は BEL110752 試験で低かった。

**重篤又は重度の特に注目すべき感染症**

重篤な特に注目すべき感染症（52 週）を表 2.7.4.2-89 に示す。重篤な特に注目すべき感染症は 3.0～4.0%の被験者で発現した。重篤な特に注目すべき感染症のほとんどの発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であったが、重篤な敗血症の発現割合はプラセボ iv 群（0.1%）に比べて 1 mg/kg-iv 群（0.6%）及び 10 mg/kg-iv 群（0.7%）でわずかに高かった。

**表 2.7.4.2-89　重篤な特に注目すべき感染症の発現割合：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 20 (3.0) | 27 (4.0) | 4 (3.6) | 22 (3.3) |
| 蜂巣炎 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 真菌感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 敗血症 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| すべての気道感染 | 12 (1.8) | 12 (1.8) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 上気道感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 下気道感染 | 11 (1.6) | 12 (1.8) | 3 (2.7) | 9 (1.3) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS TA1
注：HLT「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

重篤な特に注目すべき感染症（76 週）を表 2.7.4.2-90 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重篤な特に注目すべき感染症のパターンは更新前と同様であった。

**表 2.7.4.2-90　重篤な特に注目すべき感染症の発現割合：76 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 20 (3.0) | 29 (4.3) | 4 (3.6) | 22 (3.3) |
| 蜂巣炎 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 真菌感染 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 5 (0.7) |
| 敗血症 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| すべての気道感染 | 12 (1.8) | 12 (1.8) | 3 (2.7) | 10 (1.5) |
| 上気道感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 下気道感染 | 11 (1.6) | 12 (1.8) | 3 (2.7) | 9 (1.3) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS TA1_w76
注：HLT「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

重度の特に注目すべき感染症（52 週）を表 2.7.4.2-91 に示す。重度の特に注目すべき感染症は 2.1～4.5%の被験者で発現し、その発現割合に明らかなベリムマブの影響及び用量反応性は認められなかった。

**表 2.7.4.2-91　重度の特に注目すべき感染症の発現割合：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 14 (2.1) | 14 (2.1) | 5 (4.5) | 15 (2.2) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ヘルペスウイルス感染 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| 敗血症 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| すべての気道感染 | 6 (0.9) | 9 (1.3) | 4 (3.6) | 7 (1.0) |
| 上気道感染 | 3 (0.4) | 0 | 2 (1.8) | 2 (0.3) |
| 下気道感染 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 5 (0.7) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 8 (1.2) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS TA3
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
注：HLT「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

重度の特に注目すべき感染症（76 週）を表 2.7.4.2-92 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、重度の特に注目すべき感染症のパターンは更新前と同様であった。

**表 2.7.4.2-92　重度の特に注目すべき感染症の発現割合：76 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 13 (1.9) | 15 (2.2) | 5 (4.5) | 11 (1.6) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 0 |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ヘルペスウイルス感染 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.3) |
| 敗血症 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| すべての気道感染 | 6 (0.9) | 9 (1.3) | 4 (3.6) | 6 (0.9) |
| 上気道感染 | 3 (0.4) | 0 | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 下気道感染 | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 8 (1.2) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 日和見感染の可能性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS TA3_w76
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
注：HLT「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

IV-CRD 試験で 13 件の敗血症が報告された（表 2.7.4.2-87）。発現割合はプラセボ iv 群（0.4%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 0.7%）でわずかに高かったが、発現例数は少数であった。これら 13 件の敗血症のうち 11 件（プラセボ iv 群 0.1%、1 mg/kg-iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 0.7%）は重篤であった（表 2.7.4.2-89）。また、9 件（プラセボ iv 群 0.3%、1 mg/kg-iv 群 0.3%、10 mg/kg-iv 群 0.7%）が重度であった（表 2.7.4.2-91）。感染症による死亡 6 例のうち 2 例が細菌性敗血症によるものであった（BEL110752 試験の 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で各 1 例）。また、心停止のために死亡した BEL110752 試験のプラセボ iv 群の被験者では死亡前に敗血症が認められた。更に、呼吸不全（LBSL02 試験、10 mg/kg-iv 群）、呼吸停止（BEL110752 試験、1 mg/kg-iv 群）の 2 例の死亡では、その他の事象として敗血症も認められた。

**治験薬の投与中止に至った特に注目すべき感染症**

治験薬の投与中止に至った特に注目すべき感染症の発現割合は、プラセボ iv 群及びベリムマブ iv 群を通して 1%未満であった（プラセボ iv 群 0.3%、1 mg/kg-iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 0.4%）。

### 2.7.4.2.1.5.2.1.3. 感染症及び好中球減少症、リンパ球減少症、免疫グロブリン及びT細胞異常

感染症の発現割合について、ベースライン後に臨床検査値の異常（低値）が見られた被験者とそれ以外の被験者に分けて集計した。結果を表 2.7.4.2-93 に示す。

**表 2.7.4.2-93 ベースライン後の臨床検査値異常の有無別の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | Grade 3～4 又は低値 | | | | Grade 0～2 又は正常値/高値 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 n (%) | プラセボ iv 群 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 n (%) |
| リンパ球 [1] | | | | | | | | |
| n | 174 | 187 | 24 | 180 | 500 | 481 | 86 | 492 |
| すべての感染症 | 109 (62.6) | 140 (74.9) | 21 (87.5) | 137 (76.1) | 341 (68.2) | 337 (70.1) | 67 (77.9) | 334 (67.9) |
| 重篤な感染症 | 5 (2.9) | 17 (9.1) | 2 (8.3) | 13 (7.2) | 30 (6.0) | 28 (5.8) | 5 (5.8) | 22 (4.5) |
| 重度の感染症 [2] | 7 (4.0) | 12 (6.4) | 2 (8.3) | 8 (4.4) | 18 (3.6) | 13 (2.7) | 4 (4.7) | 14 (2.8) |
| 好中球 [1] | | | | | | | | |
| n | 32 | 33 | 10 | 35 | 642 | 635 | 100 | 637 |
| すべての感染症 | 24 (75.0) | 26 (78.8) | 5 (50.0) | 29 (82.9) | 426 (66.4) | 451 (71.0) | 83 (83.0) | 442 (69.4) |
| 重篤な感染症 | 2 (6.3) | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.9) | 33 (5.1) | 44 (6.9) | 7 (7.0) | 34 (5.3) |
| 重度の感染症 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (2.9) | 24 (3.7) | 25 (3.9) | 6 (6.0) | 21 (3.3) |
| IgG [3] | | | | | | | | |
| n | 30 | 44 | 12 | 56 | 635 | 618 | 96 | 610 |
| すべての感染症 | 20 (66.7) | 36 (81.8) | 9 (75.0) | 42 (75.0) | 428 (67.4) | 440 (71.2) | 78 (81.3) | 427 (70.0) |
| 重篤な感染症 | 1 (3.3) | 4 (9.1) | 3 (25.0) | 3 (5.4) | 33 (5.2) | 41 (6.6) | 4 (4.2) | 31 (5.1) |
| 重度の感染症 | 1 (3.3) | 3 (6.8) | 1 (8.3) | 0 | 24 (3.8) | 22 (3.6) | 5 (5.2) | 21 (3.4) |
| IgM [3] | | | | | | | | |
| n | 124 | 194 | 37 | 208 | 528 | 457 | 71 | 452 |
| すべての感染症 | 85 (68.5) | 145 (74.7) | 29 (78.4) | 149 (71.6) | 356 (67.4) | 325 (71.1) | 58 (81.7) | 316 (69.9) |
| 重篤な感染症 | 3 (2.4) | 13 (6.7) | 4 (10.8) | 14 (6.7) | 30 (5.7) | 31 (6.8) | 3 (4.2) | 20 (4.4) |
| 重度の感染症 | 4 (3.2) | 4 (2.1) | 1 (2.7) | 9 (4.3) | 20 (3.8) | 21 (4.6) | 5 (7.0) | 12 (2.7) |
| IgA [3] | | | | | | | | |
| n | 24 | 26 | 11 | 31 | 629 | 625 | 97 | 629 |
| すべての感染症 | 18 (75.0) | 21 (80.8) | 8 (72.7) | 27 (87.1) | 424 (67.4) | 449 (71.8) | 79 (81.4) | 439 (69.8) |
| 重篤な感染症 | 3 (12.5) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 30 (4.8) | 44 (7.0) | 7 (7.2) | 33 (5.2) |
| 重度の感染症 | 1 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 23 (3.7) | 25 (4.0) | 6 (6.2) | 21 (3.3) |
| T 細胞 [3,4] | | | | | | | | |
| n | 69 | 53 | — | 62 | 199 | 211 | — | 205 |
| すべての感染症 | 50 (72.5) | 43 (81.1) | — | 49 (79.0) | 132 (66.3) | 152 (72.0) | — | 145 (70.7) |
| 重篤な感染症 | 3 (4.3) | 4 (7.5) | — | 6 (9.7) | 10 (5.0) | 13 (6.2) | — | 12 (5.9) |
| 重度の感染症 | 4 (5.8) | 4 (7.5) | — | 3 (4.8) | 9 (4.5) | 4 (1.9) | — | 7 (3.4) |

Data Source: IV-ISS TA42, TA43, TA45, TA46, TA47, TA48

1. リンパ球と好中球に関しては、Grade 3 又は 4 の減少の場合を低値とした。
2. Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
3. IgG、IgM、IgA、T 細胞に関しては、基準範囲に基づき低値と正常値／高値に分類した。
4. LBSL02 試験では、T 細胞のデータは収集しなかった。

全体として、リンパ球減少が見られたベリムマブ iv 群の被験者では、感染症の発現割合がプラセボ iv 群の被験者に比べてわずかに高く、リンパ球減少が見られなかった被験者に比べてもわずかに高かった。リンパ球減少が見られたベリムマブ iv 群の被験者では、重篤

な感染症の発現割合もプラセボ iv 群の被験者に比べてわずかに高かったが、リンパ球減少が見られなかった被験者における重篤な感染症の発現割合は、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度であった。リンパ球減少が見られた被験者における重度の感染症の発現割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同程度であり、1 mg/kg-iv 群でわずかに高かった。しかし、プラセボ iv 群では、リンパ球減少が見られた被験者よりも減少が見られなかった被験者で感染症全体及び重篤な感染症の発現割合が数値的に高く、やや予想外の所見が認められたことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。重度の感染症の発現割合は、リンパ球の値に関係なく、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の間に明らかな差は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の好中球減少が見られた被験者が 110 例のみであったことから、好中球減少が見られた被験者と見られなかった被験者で感染症を比較することが更に困難になった。全体的に、好中球減少が見られた被験者では、減少が見られなかった被験者に比べて、すべての感染症の発現割合はわずかに高かった。重篤又は重度の感染症の発現割合が好中球減少が見られた被験者で上昇することはなかった。事実、ベリムマブ iv 群における重篤又は重度の感染症の発現割合は、好中球減少が見られなかった被験者よりも減少が見られた被験者の方が低かった。

Grade 3 又は 4 の IgG 減少が見られた被験者は少数（n=9）であったため、感染症と IgG 減少に関する意味のある比較を行うことはできなかった。しかし、IgG が基準値未満に減少した被験者（n=142）について検討したとき、ベリムマブ iv 群では IgG の減少が見られなかった被験者に比べて、減少が見られた被験者の方が感染症の発現率はわずかに高かった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、感染症及び IgG に関するこれらの所見が変化することはなかった。リンパ球減少と同様に、一般的に IgG の減少と感染症のリスク上昇及び感染症発現のパターンには関連があると考えられる。しかし、全体的に、IgG の減少が認められたベリムマブ iv 群の被験者における重篤又は重度の感染症の発現割合は IgG の減少が認められなかった被験者と同程度であった。しかし、IgG の減少が見られた被験者数（n=142）は、減少が見られなかった被験者数（n=1959）に比べて非常に少なかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

IgM の値によっても、感染症の発現割合に意味のある差は認められなかった。

IgA の減少が見られた被験者（n=92）では、いずれの群でも、IgA の減少が見られなかった被験者数に比べて感染症の発現割合はわずかに高く、重篤又は重度の感染症の発現割合に明らかな差は見られなかった。しかし、IgG と同様に、IgA の減少が見られた被験者数（n=92）は、減少が見られなかった被験者数（n=1980）に比べて非常に少なかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

T 細胞数の減少（<200 cells/mm$^3$）が見られた被験者における感染症及び重篤な感染症の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群の方がわずかに高かったが、重度の感染症については、このような所見は認められなかった。リンパ球の減少及び IgG の減少と同様に、一般的に、T 細胞数の減少と感染症のリスク上昇及び感染症の発現パターンは関連があると考えられている。

**特に注目すべき感染症**

全体として、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少又は好中球減少が見られた被験者では、特に注目すべき感染症の一部（真菌感染、ヘルペスウイルス感染、呼吸器感染）の発現割合がわずかに高かった。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が見られた 10 mg/kg-iv 群の被験者における下気道感染の発現割合（18.3%）は、リンパ球減少が見られたその他の群（プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群でそれぞれ 4.0 及び 10.7%）又はリンパ球減少が見られなかった被験者（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 10.2、11.6 及び 9.8%）に比べて高かった。また、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が見られた 10 mg/kg-iv 群の被験者における肺炎の発現割合（5.0%）も、リンパ球減少が見られたその他の群（プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.7 及び 3.7%）又はリンパ球減少が見られなかった被験者（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 2.8、2.9 及び 1.4%）に比べて高かった。重篤又は重度の特に注目すべき感染症の発現割合と、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少又は好中球減少との間に関連性はないと考えられた。

IgG の減少が見られた被験者では、減少が見られなかった被験者に比べて特に注目すべき感染症の発現割合が上昇することはないと考えられたが、下気道感染の発現割合は例外であり、IgG の減少が見られた 10 mg/kg-iv 群の被験者の発現割合（23.2%）は、IgG の減少が見られたその他の群（プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群でそれぞれ 13.3 及び 13.6%）及び IgG の減少が見られなかった被験者（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 8.3、11.3 及び 11.1%）に比べて高かった。IgG の減少が見られた被験者において、重篤又は重度の下気道感染症及び肺炎の発現割合に群間差はないと考えられた。しかし、IgG の減少が見られた被験者数（n=142）は、減少が見られなかった被験者数（n=1959）に比べて相当少なかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

IgM の減少が見られた被験者について調査した結果、IgM の減少が見られた被験者と減少が見られなかった被験者の間で、特に注目すべき感染症の発現割合に差はないことが示された。重篤又は重度の特に注目すべき感染症の発現割合についても、IgM の減少が見られた被験者と減少が見られなかった被験者の間に顕著な差は認められなかった。

IgA の減少が見られた被験者について調査した結果、ヘルペスウイルス感染（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 12.5、11.5 及び 12.9%）及び気道感染（それぞれ 54.2、61.5 及び 64.5%）の発現割合は、IgA の減少が見られなかった被験者（ヘルペスウイルス感染：それぞれ 8.1、7.4 及び 6.2%、気道感染：それぞれ 49.3、51.7 及び 52.0%）に比べてわずかに高いことが示された。しかし、これらのサブグループ内では、これらの感染症の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度であった。重篤又は重度の特に注目すべき感染症の発現割合に関して、IgA の減少が見られた被験者と減少が見られなかった被験者の間に顕著な差は認められなかった。しかし、IgG と同様に、IgA の減少が認められた被験者数（n=92）は減少が見られなかった被験者数（n=1980）に比べて相当少なかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

T 細胞数の減少が見られた被験者について調査した結果、真菌感染、ヘルペスウイルス感染、肺炎を含む下気道感染の発現割合は、T 細胞数の減少が見られなかった被験者に比べてわずかに高いことが示された。真菌感染の発現割合は、T 細胞数に関係なく、プラセボ iv 群

とベリムマブ iv 群で同程度であった。T 細胞数の減少が見られた被験者におけるヘルペスウイルス感染の発現割合は、ベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 9.4 及び 11.3%）に比べてプラセボ iv 群（18.8%）で高かった。T 細胞数の減少が見られた被験者における下気道感染及び肺炎の発現割合は、プラセボ iv 群（下気道感染 5.8%、肺炎 1.4%）に比べて 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で高かった（下気道感染：それぞれ 15.1 及び 17.7%、肺炎：それぞれ 5.7 及び 6.5%）。しかし、重篤又は重度の特に注目すべき有害事象の発現割合は、T 細胞数の減少が見られなかった被験者と比較して、T 細胞数の減少が見られた被験者で高くなることはないと考えられた。ただし、この場合も T 細胞数の減少が見られた被験者数（n=184）は、減少が見られなかった被験者数（n=615）に比べてはるかに少なかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

#### 2.7.4.2.1.5.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、MedDRA PT を用いて注目すべき有害事象としての感染症を特定した（IV-CRD 試験とは異なる定義を用いた）。特定に用いた PT の一覧を 2.7.4.7.1.4.に示す。

BEL113750 試験における注目すべき有害事象としての感染症の発現割合を表 2.7.4.2-94 に示す。全体的に、感染症の発現割合に関して両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

いずれのカテゴリーでも、10 mg/kg-iv 群における感染症の発現割合はプラセボ iv 群と同様であった。重篤な感染症（プラセボ iv 群 3.0%、10 mg/kg-iv 群 2.3%）、治験依頼者の判定による重篤な日和見感染（プラセボ iv 群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 1.3%）、重篤な敗血症（プラセボ iv 群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 0.2%）の発現割合は両群で同様であった。播種性の帯状疱疹が 10 mg/kg-iv 群の 5 例（1.1%）、プラセボ iv 群の 2 例（0.9%）に発現した。再発性の帯状疱疹は 10 mg/kg-iv 群の 4 例（0.9%）、プラセボ iv 群の 1 例（0.4%）に発現した。治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合は、いずれのカテゴリーでも両群間で同様であった。

**表 2.7.4.2-94　　感染症の発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 感染症発現例数 | 20 (8.5) | 36 (7.7) |
| 重篤 | 7 (3.0) | 11 (2.3) |
| 日和見感染 [1] | 5 (2.1) | 13 (2.8) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 6 (1.3) |
| 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）[1] | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| 重篤 | 0 | 2 (0.4) |
| 活動性結核 | 2 (0.9) | 2 (0.4) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 2 (0.4) |
| 非日和見性 | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見性 [1] | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 帯状疱疹 [2] | 12 (5.1) | 29 (6.2) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 6 (1.3) |
| 非日和見性 | 10 (4.3) | 21 (4.5) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 4 (0.9) |
| 日和見性 [1] | 2 (0.9) | 9 (1.9) |
| 重篤 | 0 | 3 (0.6) |
| 再発性 | 1 (0.4) | 4 (0.9) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 播種性 | 2 (0.9) | 5 (1.1) |
| 重篤 | 0 | 2 (0.4) |
| 敗血症 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
MedDRA 18.1/J 18.1
1. 治験依頼者による判定
2. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

### 日本人集団

日本人では、注目すべき有害事象としての感染症は 10 mg/kg-iv 群で 3 例に発現し、プラセボ iv 群では認められなかった。10 mg/kg-iv 群の 3 例のうち 2 例は非日和見性の帯状疱疹であり、このうち 1 例は重篤であった。治験薬の投与中止に至ったものはなかった。もう 1 例はマイコバクテリア感染であり、治験薬の投与中止に至った。

### IV-CRD 試験との比較

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における注目すべき有害事象としての感染症の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-95 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、感染症の発現割合はプラセボ iv 群で 0%、10 mg/kg-iv 群で 7.7%（3 例）であった。被験者数の多い北東アジア人ではプラセボ iv 群（8.5%）と 10 mg/kg-iv 群（7.7%）で同様であり、IV-CRD 試験でもプラセボ iv 群（5.5%）とベリムマブ iv 併合群（5.2%）又は 10 mg/kg-iv 群（4.7%）で同様であった。

北東アジア人における帯状疱疹［日和見感染性（再発性又は播種性）を含む］の発現割合はIV-CRD試験に比べて高かった。北東アジア人における帯状疱疹と日和見感染全体の発現割合はプラセボiv群と10 mg/kg-iv群で同程度であり、日和見感染性の帯状疱疹の発現割合は10 mg/kg-iv群（9例、1.9%）がプラセボiv群（2例、0.9%）に比べて高かった。発現割合が低く、日本人被験者数が少ないことから、これらの解釈には注意が必要である。

**表 2.7.4.2-95　感染症の発現割合（BEL113750及びIV-CRD試験）**

| カテゴリー | BEL113750試験 日本人 Safety集団 | | BEL113750試験 全体集団（北東アジア人） Safety集団 | | IV-CRD試験（52週） MITT集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボiv群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv群 N=39 n (%) | プラセボiv群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv群 N=470 n (%) | プラセボiv群 N=675 n (%) | 10 mg/kg-iv群 N=674 n (%) | ベリムマブiv併合群[1] N=1458 n (%) |
| 感染症発現例数 | 0 | 3 (7.7) | 20 (8.5) | 36 (7.7) | 37 (5.5) | 32 (4.7) | 76 (5.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (2.6) | 7 (3.0) | 11 (2.3) | 5 (0.7) | 9 (1.3) | 19 (1.3) |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 5 (2.1) | 13 (2.8) | 8 (1.2) | 9 (1.3) | 15 (1.0) |
| 重篤 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 6 (1.3) | 0 | 4 (0.6) | 6 (0.4) |
| 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）[2] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (0.6) | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.1) |
| 活動性結核 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 非日和見性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 日和見性[2] | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹[3] | 0 | 2 (5.1) | 12 (5.1) | 29 (6.2) | 25 (3.7) | 21 (3.1) | 46 (3.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 6 (1.3) | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 7 (0.5) |
| 非日和見性 | 0 | 2 (5.1) | 10 (4.3) | 21 (4.5) | 19 (2.8) | 15 (2.2) | 36 (2.5) |
| 重篤 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 4 (0.9) | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 日和見性[2] | 0 | 0 | 2 (0.9) | 9 (1.9) | 6 (0.9) | 7 (1.0) | 11 (0.8) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.6) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| 再発性 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (0.9) | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 6 (0.4) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 播種性 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 5 (1.1) | 0 | 3 (0.4) | 5 (0.3) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 12 (0.8) |
| 重篤 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 6 (0.9) | 12 (0.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21
BEL113750試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ1、4、10 mg/kg-iv群の併合。
2. 治験依頼者による判定
3. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

【結核】

日本人では活動性結核の発現はなかった。

北東アジア人では、活動性結核の発現割合は 1%未満であり、プラセボ iv 群で 0.9%、10 mg/kg-iv 群で 0.4%であった。

IV-CRD 試験では、プラセボ iv 群、ベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群で活動性結核の報告はなかった。

【帯状疱疹】

日本人では、帯状疱疹は 10 mg/kg-iv 群の 2 例（5.1%）で報告されたが、プラセボ iv 群での報告はなかった。2 例とも非日和見性（播種性、再発性ではない）であったが、1 例は重篤であった。

被験者数の多い北東アジア人では、帯状疱疹はプラセボ iv 群の 5.1%、10 mg/kg-iv 群の 6.2%で報告された。重篤で非日和見性の帯状疱疹の発現割合はプラセボ iv 群（0.9%）と 10 mg/kg-iv 群（0.9%）で同様であった。重篤で日和見性の帯状疱疹（治験依頼者の判定による）は 10 mg/kg-iv 群の 3 例（0.6%）に発現したが、プラセボ iv 群での発現はなかった。

IV-CRD 試験では帯状疱疹の発現割合は低く、プラセボ iv 群（3.7%）、ベリムマブ iv 併合群（3.2%）、10 mg/kg-iv 群（3.1%）で同様であった。重篤な帯状疱疹の発現割合は 1%未満であり、プラセボ iv 群で 0.4%、ベリムマブ iv 併合群で 0.5%、10 mg/kg-iv 群で 0.4%であった。重篤で非日和見性の帯状疱疹（プラセボ iv 群 0.4%、ベリムマブ iv 併合群 0.2%、10 mg/kg-iv 群 0.1%）、重篤で日和見性の帯状疱疹（プラセボ iv 群 0%、ベリムマブ iv 併合群 0.3%、10 mg/kg-iv 群 0.3%）の発現割合はいずれも低かった。

【敗血症】

日本人では敗血症の報告はなかった。

被験者数の多い北東アジア人では、敗血症の発現割合は 1%未満であり、プラセボ iv 群で 0.9%（2 例）、10 mg/kg-iv 群で 0.2%（1 例）であった。

IV-CRD 試験でも、敗血症の発現割合は同様に 1%未満であり、プラセボ iv 群で 0.4%、ベリムマブ iv 併合群で 0.8%、10 mg/kg-iv 群で 0.9%であった。

日本人では感染症は 3 例で報告された。感染症に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は見られなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.2.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、BEL113750 試験と同じ定義を用いて感染症の解析を行った。

IV-LTC 試験における感染症の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-96 に示す。感染症の発現率は全期間で 5.1/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 10 年目～（2.3/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（7.6/100 人年）であった。重篤な感染症の発現率は低く、全期間で 0.7/100 人年であり、年ごとの発現率が最も高かったのは 7～8 年目で 1.1/100 人年であった。

日和見感染の発現率は全期間で 0.9/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 8～9 年目、10 年目～（いずれも 0/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（2.5/100 人年）であった。重篤な日和見感染の発現率は低く（全期間で 0.2/100 人年）、5 年目以降の発現はなかった。敗血症の発現率も低かった。全期間で 29 件（0.4/100 人年）の敗血症が発現し、そのうち 27 件（0.4/100 人年）が重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は 1.1/100 人年を上回ることはなかった。

治験薬の投与中止に至った感染症は全期間で 9 件（0.1/100 人年）に発現し、そのうち 6 件（0.1/100 人年未満）は重篤であった。年ごとの発現率はほとんどの年で 0/100 人年であり、最も高かったのは 5～6 年目の 0.5/100 人年であった。

感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-96　感染症の 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| カテゴリー | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症発現件数 | 349 (5.1) | 73 (5.7) | 59 (4.9) | 52 (4.9) | 46 (5.0) | 30 (3.7) | 39 (6.2) | 17 (4.5) | 10 (5.5) | 6 (3.8) | 9 (7.6) | 1 (2.3) |
| 重篤 | 48 (0.7) | 13 (1.0) | 5 (0.4) | 8 (0.8) | 6 (0.6) | 3 (0.4) | 3 (0.5) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 日和見感染 [1] | 60 (0.9) | 6 (0.5) | 9 (0.7) | 10 (1.0) | 4 (0.4) | 6 (0.7) | 12 (1.9) | 6 (1.6) | 1 (0.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 |
| 重篤 | 11 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く） [1] | 25 (0.4) | 4 (0.3) | 3 (0.2) | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 4 (0.5) | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 重篤 | 10 (0.1) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 活動性結核 | 4 (<0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 3 (<0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非日和見性 | 3 (<0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 3 (<0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日和見性 [1] | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 [2] | 171 (2.5) | 40 (3.1) | 28 (2.3) | 20 (1.9) | 23 (2.5) | 12 (1.5) | 23 (3.7) | 12 (3.2) | 4 (2.2) | 3 (1.9) | 5 (4.2) | 1 (2.3) |
| 重篤 | 7 (0.1) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非日和見性 | 137 (2.0) | 38 (3.0) | 22 (1.8) | 14 (1.3) | 23 (2.5) | 10 (1.2) | 13 (2.1) | 6 (1.6) | 4 (2.2) | 3 (1.9) | 3 (2.5) | 1 (2.3) |
| 重篤 | 6 (<0.1) | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日和見性 [1] | 34 (0.5) | 2 (0.2) | 6 (0.5) | 6 (0.6) | 0 | 2 (0.2) | 10 (1.6) | 6 (1.6) | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 重篤 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 再発性 | 27 (0.4) | 1 (<0.1) | 5 (0.4) | 5 (0.5) | 0 | 2 (0.2) | 6 (1.0) | 6 (1.6) | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| 播種性 | 5 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 29 (0.4) | 8 (0.6) | 1 (<0.1) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 4 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 重篤 | 27 (0.4) | 8 (0.6) | 1 (<0.1) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.5) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.52
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
1. 治験依頼者による判定
2. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

#### 2.7.4.2.1.5.2.4. 進行性多巣性白質脳症（PML）

PML は神経障害を引き起こし死亡に至ることもある疾患であり、ベリムマブ等の免疫抑制剤の投与を受けた SLE 患者での発現が報告されている。現行の企業中核データシート（CCDS）には、神経学的徴候又は症状の発現や悪化が見られた場合には PML の診断を考慮すべきであると記載されている。患者は神経内科医又は他の適切な専門家の診断を受け、もし PML と確認された場合にベリムマブを含む免疫抑制剤の投与中止を考慮すべきである。

SLE 患者における PML のリスクに関する公表データは限られており、SLE 患者における PML の真の発現率は不明である。一般集団における PML 発現率もデータに限りがあるため不明であるが、SLE 患者では一般集団やリウマチ性疾患の患者に比べて PML のリスクが高いことが示されている[Amend, 2010; Arkema, 2012; Molloy, 2009; Molloy, 2012; Molloy, 2008; Nived, 2008]。

データロック（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに自発報告で 2 例、臨床試験で 1 例、合計 3 例の PML が報告され、PML 発現率は 6.23/100, 000 人年（95%信頼区間：1.28～18.20）と推定された。報告された臨床試験（BEL115467 試験）はベリムマブ投与中の活動性で自己抗体陽性の成人 SLE 患者を対象として注目すべき有害事象を検討する第 IV 相試験であり、現在実施中である。また、データロック後に、自発報告により新たに 1 例の PML が報告された。

PML が報告されたこれらの患者は、いずれも免疫抑制剤や高用量のステロイド投与を受けていた。現在までに、ベリムマブと PML との因果関係についての結論は得られていない。

#### 2.7.4.2.1.5.3. 悪性新生物

##### 2.7.4.2.1.5.3.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、悪性新生物は MedDRA PT を用いて特定した。特定に用いた PT の一覧を 2.7.4.7.1.2.に示す。

IV-CRD 試験で報告された悪性新生物の一覧（52 週）を表 2.7.4.2-97 に示す。二重盲検期間中に 8 例の悪性新生物が報告され（プラセボ iv 群 2 例、1 mg/kg-iv 群 3 例、及び 10 mg/kg-iv 群 3 例）、1 例（1 mg/kg-iv 群）で良性又は悪性が特定されていない新生物（甲状腺新生物）が発現した。更に、試験終了後に 1 例（プラセボ iv 群）で悪性新生物（乳癌）が報告された。試験ごとの内訳は、LBSL02 試験で 3 例（悪性 2 例、良性／悪性未特定 1 例）、BEL110751 試験で 6 例（いずれも悪性）、BEL110752 試験で 1 例（悪性、試験終了後に発現）であった。これら 10 例の新生物のうち、6 例が固形癌［乳癌 2 例、消化管カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、卵巣癌、甲状腺新生物（良性／悪性未特定）］、4 例が非メラノーマ性皮膚癌（基底細胞癌 2 例、皮膚有棘細胞癌 2 例）であった。10 mg/kg-iv 群では固形癌の発現はなかった。また、血液癌の報告はなかった。

悪性新生物のうち 1 例（子宮頸部癌、1 mg/kg-iv 群）が治験薬と関連あるかもしれないと判定された。この事象は Day 439 に発現し、治験薬の投与は中止された。本被験者では、ベリムマブ投与開始から約 5 ヵ月後に重篤でない子宮ポリープが報告されていた。

悪性新生物により死亡した被験者は 1 例（卵巣癌、1 mg/kg-iv 群）であった。

乳癌を発現した 1 例（1 mg/kg-iv 群）には、乳癌の家族歴（母親、60 歳）及びホルモン補充療法歴があった。また、別の被験者で発現した乳癌（プラセボ iv 群）は、治験薬最終投与から約 2 ヵ月後に報告された。

**表 2.7.4.2-97　悪性新生物の一覧：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 投与群 | 試験/<br>被験者番号 | 基本語 | 発現日<br>（持続期間 [1]） | 重篤度 | 重症度 | 因果関係/<br>転帰/<br>治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ iv 群 | LBSL02<br>US006-006 | 基底細胞癌 | Day 210<br>（1 日） | 非重篤 | 軽度 | 多分関連なし/<br>回復/<br>変更なし |
| | BEL110751<br>US016-004 | 胃のカルチノイド腫瘍 | Day 202<br>（50 日） | 重篤 | 中等度 | 多分関連なし/<br>回復/<br>投与中止 |
| | BEL110752<br>TW005-002 | 乳癌 [2] | 試験終了後<br>（256 日） | 重篤 | 重度 | 多分関連なし/<br>回復（後遺症あり）/<br>変更なし |
| 1 mg/kg-iv 群 | LBSL02<br>US052-009 | 甲状腺新生物 [3] | Day 378<br>（継続中） | 非重篤 | 中等度 | 関連なし/<br>未回復/<br>変更なし |
| | BEL110751<br>DE002-001 | 子宮頚部癌第 0 期 | Day 439<br>（120 日） | 重篤 | 重度 | 関連あるかもしれない/<br>回復/<br>投与中止 |
| | BEL110751<br>US041-023 | 乳癌 | Day 102<br>（継続中） | 重篤 | 生命を脅かす | 関連なし/<br>未回復/<br>投与中止 |
| | BEL110751<br>US042-006 | 卵巣癌 | Day 21<br>（372 日） | 重篤 | 重度 | 関連なし/<br>死亡/<br>変更なし |
| 10 mg/kg-iv 群 | LBSL02<br>US014-008 | 皮膚有棘細胞癌 | Day 264<br>（61 日） | 重篤 | 中等度 | 関連なし/<br>回復/<br>投与中断 |
| | BEL110751<br>US011-006 | 基底細胞癌 | Day 348<br>（59 日） | 非重篤 | 軽度 | 関連なし/<br>回復/<br>なし |
| | BEL110751<br>US042-010 | 皮膚有棘細胞癌 | Day 77<br>（1 日） | 非重篤 | 重度 | 関連なし/<br>回復/<br>なし |

Data Source: IV-ISS T178, Table 6-1 (Appendix 6)
MedDRA 12.0/J 12.0
1. データカットオフ時点
2. 治験薬最終投与から 62 日後に発現した。
3. 未分類のため、良性腫瘍の可能性もある。

IV-CRD 試験における悪性新生物の 100 人年当たりの発現率（52 週）を表 2.7.4.2-98 に示す。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）の発現率はベリムマブ iv 併合群（0.41/100 人年、95%信頼区間：0.15～0.89）とプラセボ iv 群（0.45/100 人年、95%信頼区間：0.09～1.30）で同程度であり、発現率の比は 0.91（95%信頼区間：0.19～5.64）であった。非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の発現率もベリムマブ iv 併合群（0.20/100 人年、95%信頼区間：0.04～0.60）とプラセボ iv 群（0.30/100 人年、95%信頼区間：0.04～1.07）で同程度であり、発現率の比は 0.68（95%信頼区間：0.08～8.20）であった。

**表 2.7.4.2-98　悪性新生物の 100 人年当たりの発現率：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=675<br>672.3 人年 | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458<br>1472.9 人年 | 比 |
|---|---|---|---|
| すべての悪性新生物 | | | |
| 発現例数（%） | 3 (0.4) | 6 (0.4) | |
| 100 人年当たりの発現率（95%信頼区間） | 0.45 (0.09, 1.30) | 0.41 (0.15, 0.89) | 0.91 (0.19, 5.64) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く） | | | |
| 発現例数（%） | 2 (0.3) | 3 (0.2) | |
| 100 人年当たりの発現率（95%信頼区間） | 0.30 (0.04, 1.07) | 0.20 (0.04, 0.60) | 0.68 (0.08, 8.20) |

Data Source: IV-ISS Table 6-2 (Appendix 6)
注：本解析には試験終了後に発現した 1 例（乳癌）を含めた。良性又は悪性が特定されていない 1 例（甲状腺新生物）は含めなかった。
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg の併合

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、新たに 1 件の悪性新生物が報告された。この事象は 1 mg/kg-iv 群の被験者における皮膚有棘細胞癌であり、重篤ではなく、治験薬と関連なしと判定され、回復した。したがって、二重盲検期間中に発現した悪性新生物は合計 10 件であった。このうち死亡に至ったものは 1 件（卵巣癌、BEL110751 試験、1 mg/kg-iv 群）、治験薬と関連あるかもしれないと判定されたのは 1 件（子宮頸癌、BEL110751 試験、1 mg/kg-iv 群）であった。

#### 2.7.4.2.1.5.3.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験では 10 mg/kg-iv 群で固形癌（子宮頚部癌）1 例（0.2%、中国人）が報告された。

日本人では悪性新生物の発現はなかった。

#### IV-CRD 試験との比較

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における悪性新生物の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-99 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では悪性新生物の発現はなかった。北東アジア人では 10 mg/kg-iv 群の 1 例（中国人）で報告された（固形癌／子宮頚部癌）。IV-CRD 試験における悪性新生物の発現割合はベリムマブ iv 併合群で 0.3%（1458 例中 5 件、非メラノーマ性皮膚癌 3 件と固形癌 2 件）、10 mg/kg-iv 群で 0.4%（674 例中 3 件、いずれも非メラノーマ性皮膚癌）、プラセボ iv 群で 0.3%（675 例中 2 件、非メラノーマ性皮膚癌 1 件、固形癌 1 件）であった。

北東アジア人における悪性新生物の発現割合は IV-CRD 試験と同様に低かった。悪性新生物に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は認められなかった。

**表 2.7.4.2-99　悪性新生物の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| カテゴリー | BEL113750 試験<br>日本人<br>Safety 集団 | | BEL113750 試験<br>全体集団<br>（北東アジア人）<br>Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週）<br>MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1]<br>N=1458<br>n (%) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[2] 発現例数 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 5 (0.3) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[2] 発現例数 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。

### 2.7.4.2.1.5.3.3.　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、BEL113750 試験と同じ定義を用いて悪性新生物の解析を行った。

IV-LTC 試験における悪性新生物の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-100 に示す。非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の全期間の発現率は 0.5/100 人年であった。固形癌、血液癌、皮膚癌（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率はそれぞれ 0.4/100 人年、0.1/100 人年未満、0.1/100 人年未満であった。非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の年ごとの発現率が最も低かったのは 0～1 年目（0.1/100 人年未満）、最も高かったのは 9～10 年目（3.4/100 人年）であった。

悪性新生物の各カテゴリーの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-100　悪性新生物の 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| カテゴリー | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[1]発現件数 | 35 (0.5) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 7 (0.7) | 7 (0.8) | 6 (0.7) | 3 (0.5) | 3 (0.8) | 0 | 2 (1.3) | 4 (3.4) | 0 |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1]発現件数 | 48 (0.7) | 3 (0.2) | 5 (0.4) | 10 (1.0) | 8 (0.9) | 6 (0.7) | 4 (0.6) | 5 (1.3) | 0 | 3 (1.9) | 4 (3.4) | 0 |
| 固形癌 | 28 (0.4) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 4 (0.5) | 3 (0.5) | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.3) | 4 (3.4) | 0 |
| 血液癌 | 4 (<0.1) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| すべての皮膚癌 | 16 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 非メラノーマ性皮膚癌 | 13 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 非メラノーマ性皮膚癌を除く | 3 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.52
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。

#### 2.7.4.2.1.5.4. うつ病及び自殺／自傷

##### 2.7.4.2.1.5.4.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において、精神障害の発現割合はプラセボ iv 群（12.1%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 15.3 及び 14.8%）でわずかに高かった（表 2.7.4.2-3）。主な事象は軽度／中等度の不眠症（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.3%、5.5%、6.5%）、うつ病（3.7%、6.1%、5.2%）及び不安（2.5%、4.5%、2.2%）であった。治験薬との因果関係がある事象（0.7%、0.9%、0.4%）、重度の事象（0.3%、0.6%、0.6%）の発現割合に群間差は認められなかった。重篤な精神障害の発現割合はプラセボ iv 群（0.4%）に比べて 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群（0.6 及び 1.2%）でわずかに高く、これは、主に重篤なうつ病を発現した被験者がプラセボ iv 群の 1 例に対してベリムマブ iv 群では 6 例（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で各 3 例）であったことによるものであった。

SMQ「うつ病および自殺／自傷」を用いて事後解析を行った（2.7.4.7.1.2.）。解析には狭域検索による PT のみを用いた。うつ病及び自殺／自傷の発現割合を表 2.7.4.2-101 に示す。個々の試験では、LBSL02 試験におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合が BEL110751 及び BEL110752 試験に比べて高かった。しかし、LBSL02 試験における高い発現割合はすべての投与群を通して認められたものであり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 8.0%、14.9%、9.9%であった。IV-CRD 試験を併合したときのうつ病及び自殺／自傷の発現割合はいずれの群でも同程度であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 4.7%、6.4%、5.5%であった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたときのうつ病及び自殺／自傷の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.0%、6.5%、6.1%であり、うつ病及び自殺／自傷のプロファイルに変化はなかった。

**表 2.7.4.2-101 うつ病及び自殺／自傷の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 3 試験併合 | N=675 | N=673 | N=111 | N=674 |
| | 32 (4.7) | 43 (6.4) | 12 (10.8) | 37 (5.5) |
| LBSL02 試験 | N=113 | N=114 | N=111 | N=111 |
| | 9 (8.0) | 17 (14.9) | 12 (10.8) | 11 (9.9) |
| BEL110751 試験 | N=275 | N=271 | — | N=273 |
| | 12 (4.4) | 16 (5.9) | — | 16 (5.9) |
| BEL110752 試験 | N=287 | N=288 | — | N=290 |
| | 11 (3.8) | 10 (3.5) | — | 10 (3.4) |

Data Source: IV-ISS TA7, TA9

IV-CRD 試験において自殺傾向に差が認められたことから、コロンビア大学の医師によりコロンビア自殺評価アルゴリズム（C-CASA）を用いた盲検下でのレトロスペクティブ分析を行った。その結果、レトロスペクティブ分析の性質による確認バイアスが存在した可能性もあるが、自殺（自殺既遂及び自殺企図）について、プラセボ群との差は認められなかった。分析の結果は、自殺及び自殺企図の発現率はベリムマブ群（0.13/100 人年）とプラセボ群（0.14/100 人年）で同程度であった。

#### 2.7.4.2.1.5.4.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、MedDRA SMQ を一部改変してうつ病及び自殺／事象の解析を行った（IV-CRD 試験とは異なる定義を用いた）。うつ病及び自殺／事象の定義を 2.7.4.7.1.4.に示す。

BEL113750 試験におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合を表 2.7.4.2-102 に示す。うつ病（CMQ）の発現割合はプラセボ iv 群 2.6%、10 mg/kg-iv 群 1.9%であった。自殺／自傷（SMQ）の発現割合はプラセボ iv 群 0.4%、10 mg/kg-iv 群 0.2%であった。自殺既遂の報告はなかった。

10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験依頼者の判定による自殺念慮（中等度の自殺念慮、重篤）、プラセボ iv 群の 1 例が治験依頼者の判定による自殺行為（中等度の自殺企図、重篤）と判定された。治験薬の投与中止に至った自殺／自傷は見られず、被験者の死亡に至ったものもなかった。

**表 2.7.4.2-102 うつ病及び自殺／自傷の発現割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| カテゴリー | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 | 6 (2.6) | 10 (2.1) |
| うつ病 [1] | 6 (2.6) | 9 (1.9) |
| 自殺／自傷 [2] | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [3] 発現例数 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| GSK の判定による自殺行為 [3] | 1 (0.4) | 0 |
| GSK の判定による自殺念慮 [3] | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
1. MedDRA SMQ（Ver.18.1）を一部改変して使用した。
2. MedDRA SMQ（Ver.18.1）
3. 治験依頼者による判定

#### 日本人集団

日本人では、プラセボ iv 群で 1 例（4.8%）、10 mg/kg-iv 群で 3 例（7.7%）にうつ病（CMQ）が発現した。自殺／自傷（SMQ）の発現はなかった。プラセボ iv 群の 1 例は不安、10 mg/kg-iv 群の 3 例はうつ病、不安障害、抑うつ気分であった。重篤なうつ病（CMQ）は見られなかった。

**IV-CRD 試験との比較**

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.7.4.2-103 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、うつ病（CMQ）は 10 mg/kg-iv 群で 3 例（7.7%、うつ病、不安障害、抑うつ気分）、プラセボ iv 群で 1 例（4.8%、不安）に発現した。自殺企図又は自傷の発現はなかった。

北東アジア人では、うつ病及び自殺／自傷が発現した被験者は 10 mg/kg-iv 群で 10 例（2.1%）、プラセボ iv 群で 6 例（2.6%）であった。いずれの群でも、最も多く報告された事象は睡眠の質低下であった（プラセボ iv 群 3 例、1.3%、10 mg/kg-iv 群 5 例、1.1%）。自殺企図がプラセボ iv 群の 1 例（韓国人）で、自殺念慮が 10 mg/kg-iv 群の 1 例（中国人）で報告された。自殺既遂は報告されなかった。

IV-CRD 試験では、うつ病及び自殺／自傷の発現割合はプラセボ iv 群で 8.3%、ベリムマブ iv 併合群で 10.0%、10 mg/kg-iv 群で 8.8%であった。IV-CRD 試験で発現した事象の多くはうつ病（CMQ）であり、発現割合はプラセボ iv 群 8.3%、ベリムマブ iv 併合群 9.9%、10 mg/kg-iv 群 8.6%であった。自殺既遂がベリムマブ iv 群の 2 例（0.1%、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で各 1 例）で報告されたが、プラセボ iv 群での報告はなかった。

日本人及び北東アジア人におけるうつ病及び自殺／事象の発現割合は低く、自殺既遂の報告はなかった。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験を通してうつ病及び自殺／自傷に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は見られなかった。

**表 2.7.4.2-103　うつ病及び自殺／自傷の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）**

| カテゴリー | BEL113750 試験 日本人 Safety 集団 | | BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団 | | IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | プラセボ iv 群 N=235 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%) | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) | ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%) |
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 6 (2.6) | 10 (2.1) | 56 (8.3) | 59 (8.8) | 146 (10.0) |
| うつ病 [2] | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 6 (2.6) | 9 (1.9) | 56 (8.3) | 58 (8.6) | 145 (9.9) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 7 (0.5) |
| 自殺／自傷 [3] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [4] 発現例数 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 4 (0.3) |
| GSK の判定による自殺行為 [4] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| GSK の判定による自殺既遂 [4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| GSK の判定による自殺念慮 [4] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| GSK の判定による自傷行動（自殺の意図を伴わない） [4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 102.21, Table 2.21

1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。
3. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）
4. 治験依頼者による判定

#### 2.7.4.2.1.5.4.2.1. コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

BEL113750 試験では、各来院時に C-SSRS を用いて自殺の評価を行った。C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動の要約を表 2.7.4.2-104 に示す。プラセボ iv 群の 5 例（2.2%）、10 mg/kg-iv 群の 7 例（1.5%）において、治験薬投与前の自殺念慮又は自殺行動の既往の有無に関わらず、治験薬投与中に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた。C-SSRS に基づく自殺行動がプラセボ iv 群の 1 例（0.4%）で、自殺の意図を伴わない自傷行為がプラセボ iv 群の 1 例（0.4%）と 10 mg/kg-iv 群の 1 例（0.2%）で認められた。

**表 2.7.4.2-104 C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動の要約**
**（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 試験中に C-SSRS 評価を受けた被験者数 | 231 | 467 |
| 自殺念慮又は自殺行動（1-10） | 5 (2.2) | 7 (1.5) |
| 自殺念慮 (1-5) | 5 (2.2) | 7 (1.5) |
| 1. 死んでしまいたいという願望 | 2 (0.9) | 2 (0.4) |
| 2. 積極的な自殺念慮－具体性なし | 2 (0.9) | 4 (0.9) |
| 3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし | 1 (0.4) | 0 |
| 4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない | 0 | 1 (0.2) |
| 5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり | 0 | 0 |
| 自殺行動 (6-10) | 1 (0.4) | 0 |
| 6. 予備行動 | 0 | 0 |
| 7. 中断した自殺企図 | 0 | 0 |
| 8. 中断された自殺企図 | 1 (0.4) | 0 |
| 9. 非致死性の自殺企図 | 1 (0.4) | 0 |
| 10. 自殺既遂 | 0 | 0 |
| 自殺の意図を伴わない自傷行為 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.38
注：治験薬投与中に C-SSRS の評価を 1 回以上受けた被験者に対する割合とした。自殺念慮に関しては治験薬投与中に 1 回以上該当した場合、自殺企図に関しては治験薬投与中の最も強い企図とした。被験者は 2 つ以上の自殺念慮及び／又は自殺企図の項目に該当する可能性がある。

#### 2.7.4.2.1.5.4.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、BEL113750 試験と同じ定義を用いてうつ病及び自殺／自傷の解析を行った。

IV-LTC 試験におけるうつ病及び自殺／自傷の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-105 に示す。重篤なうつ病の全期間の発現率は低かった（0.2/100 人年）。年ごとの発現率が最も高かったのは 5〜6 年目（0.5/100 人年）であった。CMQ を用いた検索では、合計 11 件（0.2/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 8 件（0.1/100 人年）が重篤であった。これらの重篤な自殺／自傷の発現時期は 2〜3 年目と 4〜5 年目がそれぞれ 3 件（2〜3 年目：0.3/100 人年、4〜5 年目：0.4/100 人年）、3〜4 年目と 5〜6 年目がそれぞれ 1 件（3〜4 年目：0.1/100 人年、5〜6 年目：0.2/100 人年）であった。治験依頼者の判定では、2 件（0.1/100 人年未満）が重篤な自殺既遂（被験者の死亡）とされた。これら 2 件の有害事象の PT は各種物質毒性と自殺既遂であった。

うつ病及び自殺／自傷の各カテゴリーの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-105　うつ病及び自殺／自傷の 100 人年当たりの発現率（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| カテゴリー | 全期間<br>6894 人年<br>件数<br>（率） | 0～1 年目<br>1273 人年<br>件数<br>（率） | 1～2 年目<br>1203 人年<br>件数<br>（率） | 2～3 年目<br>1053 人年<br>件数<br>（率） | 3～4 年目<br>925 人年<br>件数<br>（率） | 4～5 年目<br>811 人年<br>件数<br>（率） | 5～6 年目<br>626 人年<br>件数<br>（率） | 6～7 年目<br>375 人年<br>件数<br>（率） | 7～8 年目<br>183 人年<br>件数<br>（率） | 8～9 年目<br>160 人年<br>件数<br>（率） | 9～10 年目<br>118 人年<br>件数<br>（率） | 10 年目～<br>43 人年<br>件数<br>（率） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| うつ病及び自殺／自傷発現件数 | 466 (6.8) | 132 (10.4) | 89 (7.4) | 56 (5.3) | 54 (5.8) | 33 (4.1) | 23 (3.7) | 32 (8.5) | 20 (10.9) | 11 (6.9) | 7 (5.9) | 1 (2.3) |
| うつ病 [1] | 455 (6.6) | 131 (10.3) | 88 (7.3) | 52 (4.9) | 53 (5.7) | 30 (3.7) | 22 (3.5) | 32 (8.5) | 20 (10.9) | 11 (6.9) | 7 (5.9) | 1 (2.3) |
| 重篤 | 14 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 3 (0.5) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自殺／自傷 [2] | 11 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 8 (0.1) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [3] 発現件数 | 11 (0.2) | 0 | 0 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤な自殺行為 [3] | 10 (0.1) | 0 | 0 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤な自殺既遂 [3] | 2 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤な自殺念慮 [3] | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.52
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. MedDRA SMQ（Ver.17.1）
3. 治験依頼者による判定

#### 2.7.4.2.1.5.5. その他の有害事象における探索的な解析（IV-CRD 試験）

IV-CRD 試験のデータを用いて有害事象プロファイルについて調査した結果、有害事象の発現割合が高く、更に考察が必要な SOC が特定された（精神障害、眼障害、心臓障害）。更に、BEL110751 試験において、うつ病、動悸、ウイルス性胃腸炎のような事象に差が認められたことから、うつ病及び自殺／自傷、不整脈、胃腸感染に関して事後解析を実施した。うつ病及び自殺／自傷に関しては 2.7.4.2.1.5.4.1.に記載した。

また、FDA との協議により、SMQ「重症皮膚副作用」及び「薬剤に関連する可能性のある肝障害」に関する解析を実施した。

#### 2.7.4.2.1.5.5.1. 眼障害

IV-CRD 試験において、SOC「眼障害」の有害事象はプラセボ iv 群（8.7%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 10.4 及び 10.8%）でわずかに多く認められた（表 2.7.4.2-3）。この差の原因と考えられる特定の有害事象はなく、多く認められた事象は比較的深刻ではない症状（眼乾燥等）であり、重度又は重篤な事象は少なかった（表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-43）。

重篤又は重度の事象を発現した被験者はベリムマブ iv 群の 6 例に対してプラセボ iv 群では 0 例であり、このうち治験薬との因果関係がある事象は 10 mg/kg-iv 群の 1 例のみ（アレルギー性結膜炎、重度、非重篤）であった。

BEL110752 試験において、1 mg/kg-iv 群の被験者 2 例で網膜剥離が認められた。このうち 1 例では片側失明及び眼血管炎（両眼）も発現し、すべて重篤であった。もう 1 例では網膜出血及び硝子体出血も発現し、いずれも重篤ではないと報告された。

#### 2.7.4.2.1.5.5.2. 心臓障害

BEL110751 試験では、SOC「心臓障害」の有害事象が用量依存的に増加した（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.5%、8.9%、11.0%）。最もよく見られた事象は動悸（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.5%、1.8%、2.6%）であったが、心臓障害に関する用量依存性が説明できるような個々の事象及びパターンは認められなかった。この傾向は BEL110752 試験では認められず、SOC「心臓障害」の発現割合はベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 2.8 及び 5.2%）に比べてプラセボ iv 群（7.0%）でわずかに高かった。また、LBSL02 試験では SOC「心臓障害」の発現割合はいずれの群でも同程度であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 8.8%、10.5%、9.0%であった。IV-CRD 試験の併合解析では、SOC「心臓障害」の発現割合は 1 mg/kg-iv 群（6.5%）又はプラセボ iv 群（6.7%）に比べて 10 mg/kg-iv 群（8.2%）でわずかに高かった（表 2.7.4.2-3）。治験薬との因果関係がある事象、重度又は重篤な事象の発現割合は IV-CRD 試験で同程度であった（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群において、因果関係がある事象はそれぞれ 1.0、0.6 及び 1.2%、重度の事象はそれぞれ 1.3、0.6 及び 0.7%、重篤な事象はそれぞれ 1.9、0.9 及び 1.6%）。

SMQ「不整脈」を一部改変して不整脈を特定し、事後解析を行った（2.7.4.7.1.2.）。不整脈（CMQ）の発現割合を表 2.7.4.2-106 に示す。不整脈（CMQ）の発現割合はいずれの試験でも同程度であった。3 試験のデータを併合したときの発現割合は 1 mg/kg-iv 群（3.6%）及びプラセボ iv 群（3.0%）で同程度であり、10 mg/kg-iv 群（4.6%）でわずかに高かった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたときの不整脈（CMQ）の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 3.1%、3.9%、4.7%であり、不整脈のプロファイルに変化はなかった。

**表 2.7.4.2-106　　不整脈（CMQ）の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 3 試験併合 | N=675 | N=673 | N=111 | N=674 |
| | 20 (3.0) | 24 (3.6) | 8 (7.2) | 31 (4.6) |
| LBSL02 試験 | N=113 | N=114 | N=111 | N=111 |
| | 3 (2.7) | 7 (6.1) | 8 (7.2) | 5 (4.5) |
| BEL110751 試験 | N=275 | N=271 | — | N=273 |
| | 8 (2.9) | 14 (5.2) | — | 17 (6.2) |
| BEL110752 試験 | N=287 | N=288 | — | N=290 |
| | 9 (3.1) | 3 (1.0) | — | 9 (3.1) |

Data Source: IV-ISS TA7, TA9

ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で不整脈の発現割合がわずかに高かったのは、主に重篤ではない動悸（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.3%、1.5%、2.2%）によるものであった。治験薬の投与日に発現した不整脈（動悸を含む）の発現割合は 1 mg/kg-iv 群（3 例、0.4%）及び 10 mg/kg-iv 群（3 例、0.4%）に比べてプラセボ iv 群（6 例、0.9%）でわずかに高く、不整脈の発現割合の上昇を注入後全身性反応で説明することはできなかった。これら投与日に発現した不整脈のうち、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の各 1 例で徐脈が発現し、プラセボ iv 群での発現はなかった。このうち 1 mg/kg-iv 群の 1 例で発現した徐脈はベリムマブとの因果関係がある重篤な事象であった。この事象は 12 回目のベリムマブ投与 30 分後に発現し、心拍数が 54 bpm まで低下した。ベリムマブの投与は中断され、その後中止された。本事象はこれ以外の処置を行うことなく回復した。ベリムマブ iv 群で投与日に発現したその他の不整脈はすべて非重篤であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

プラセボ iv 群で、投与日に 1 例で SOC「心臓障害」の重篤な有害事象が認められ、これは LBSL02 試験で初回投与後に発現した非 Q 波心筋梗塞であった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定されたが、合併症である抗リン脂質抗体症候群による可能性の方が高いと考えられた。

#### 2.7.4.2.1.5.5.3. 胃腸感染

BEL110751 試験におけるウイルス性胃腸炎の発現割合は、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高く（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.5%、4.4%、4.4%）、IV-CRD 試験を併合した場合も同様であった（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.0%、3.4%、3.3%）。IV-CRD 試験における治験薬との因果関係があるウイルス性胃腸炎、重度又は重篤なウイルス性胃腸炎の発現割合は同程度であった（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群において、因果関係がある事象はそれぞれ 0.1、0.3 及び 0%、重度の事象はそれぞれ 0、0.3 及び 0%、重篤な事象はそれぞれ 0、0.3 及び 0%）。

MedDRA 高位グループ用語（HLGT）「消化管感染」を一部改変して胃腸感染を特定し、事後解析を行った（2.7.4.7.1.2.）。胃腸感染の発現割合を表 2.7.4.2-107 に示す。胃腸感染の発現割合は LBSL02 試験に比べて他の 2 試験でわずかに高かった。3 試験を併合したときの胃腸感染の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 8.6、11.3 及び 10.7%であり、ベリムマブ iv 群で発現割合が高かったのは主に胃腸炎及びウイルス性胃腸炎関連事象（すなわち、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染症、ウイルス性下痢）によるものであった。しかし、重篤な胃腸感染が認められた被験者数は少数であった（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 6 例、5 例及び 6 例）。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたときの胃腸感染の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 9.0%、11.6%、11.3%であり、これらのプロファイルに変化はなかった。

**表 2.7.4.2-107 胃腸感染の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 3 試験併合 | N=675 | N=673 | N=111 | N=674 |
| | 58 (8.6) | 76 (11.3) | 9 (8.1) | 72 (10.7) |
| LBSL02 試験 | N=113 | N=114 | N=111 | N=111 |
| | 7 (6.2) | 9 (7.9) | 9 (8.1) | 6 (5.4) |
| BEL110751 試験 | N=275 | N=271 | — | N=273 |
| | 23 (8.4) | 38 (14.0) | — | 32 (11.7) |
| BEL110752 試験 | N=287 | N=288 | — | N=290 |
| | 28 (9.8) | 29 (10.1) | — | 34 (11.7) |

Data Source: IV-ISS TA7, TA9

#### 2.7.4.2.1.5.5.4. 重症皮膚副作用

FDA の要請により、IV-CRD 試験を対象として SMQ「重症皮膚副作用」の解析を実施した。結果を表 2.7.4.2-108 に示す。重症皮膚副作用の発現割合はいずれの群でも同程度であり（プラセボ iv 群 8.9%、1 mg/kg-iv 群 7.1%、10 mg/kg-iv 群 8.0%）、その多くが口腔内潰瘍形成であった（プラセボ iv 群 5.2%、1 mg/kg-iv 群 3.4%、10 mg/kg-iv 群 5.3%）。口腔内潰瘍形成は SLE 患者で一般的に認められる症状であり、予測の範囲内であった。治験責任医師により重度と判定された事象は 9 例のみであり、その内訳は皮膚壊死 1 例（プラセボ iv 群）、皮膚血管炎 2 例（1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群各 1 例）、口腔内潰瘍形成 5 例（1 mg/kg-iv 群 3 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）、セフォタキシムによる薬疹 1 例（4 mg/kg-iv 群）であった。

SMQ「重症皮膚副作用」の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-109 に示す。重篤な重症皮膚副作用を発現した被験者の割合はいずれの群でも同程度であった（プラセボ iv 群 0.3%、1 mg/kg-iv 群 0.1%、10 mg/kg-iv 群 0.4%）。

**表 2.7.4.2-108 SMQ「重症皮膚副作用」の有害事象の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 60 (8.9) | 48 (7.1) | 16 (14.4) | 54 (8.0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 35 (5.2) | 23 (3.4) | 12 (10.8) | 36 (5.3) |
| 皮膚血管炎 | 9 (1.3) | 7 (1.0) | 3 (2.7) | 5 (0.7) |
| 結膜炎 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 水疱性皮膚炎 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 5 (0.7) |
| 口内炎 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 水疱 | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 2 (1.8) | 1 (0.1) |
| 皮膚びらん | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| 薬疹 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 0 |
| 皮膚粘膜潰瘍形成 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| 口腔咽頭水疱形成 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 粘膜潰瘍 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 剥脱性皮膚炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜剥脱 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 皮膚壊死 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性皮疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA150
MedDRA 12.0/J 12.0

**表 2.7.4.2-109　　SMQ「重症皮膚副作用」の重篤な有害事象の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 皮膚血管炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 水疱性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚壊死 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA151
MedDRA 12.0/J 12.0

### 2.7.4.2.1.5.5.5.　　薬剤に関連する可能性のある肝障害

FDA の要請により、IV-CRD 試験を対象として SMQ「薬剤に関連する可能性のある肝障害」の解析を実施した。結果を表 2.7.4.2-110 に示す。薬剤に関連する可能性のある肝障害の発現割合はベリムマブ iv 群に比べてプラセボ iv 群で高く（プラセボ iv 群 6.7%、1 mg/kg-iv 群 3.3%、10 mg/kg-iv 群 3.9%）、いずれの群でも肝酵素異常（例えば、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加等）であった。重篤な薬剤に関連する可能性のある肝障害の発現割合はいずれの群でも同程度であった（プラセボ iv 群 0.3%、1 mg/kg-iv 群 0.1%、10 mg/kg-iv 群 0.1%）。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、薬剤に関連する可能性のある肝障害の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 6.7、3.7 及び 3.9%であり、これらのプロファイルに変化はなかった。

**表 2.7.4.2-110　SMQ「薬剤に関連する可能性のある肝障害」の有害事象の発現割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| PT | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 45 (6.7) | 22 (3.3) | 7 (6.3) | 26 (3.9) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 13 (1.9) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 (1.2) | 7 (1.0) | 0 | 6 (0.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 0 | 7 (1.0) |
| 肝酵素上昇 | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| 肝機能検査異常 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 3 (2.7) | 1 (0.1) |
| プロトロンビン時間延長 | 6 (0.9) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 低アルブミン血症 | 3 (0.4) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 2 (1.8) | 1 (0.1) |
| 脂肪肝 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| INR 増加 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 中毒性肝炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 腹水 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 自己免疫性肝炎 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 限局性結節性過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 肝嚢胞 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 肝生検異常 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肝臓血管腫 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 肝炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肝脾腫大 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肝障害 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肝スキャン異常 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 黄疸眼 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| 食道静脈瘤 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS TA152
MedDRA 12.0/J 12.0

#### 2.7.4.2.1.6. BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合における安全性

BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者のうち、日本と韓国の被験者は BEL114333 試験に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、中国の被験者は BEL113750 試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、BEL114333 試験には BEL112341 試験（皮下投与）を完了した日本人の被験者も移行可能であった。

現時点では、これらの試験の結果は得られていない。本項では安全性データベースのデータを元に、2016 年 3 月 8 日までに BEL113750 試験のオープンラベル期又は BEL114333 試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の情報を記載する。

**重篤な有害事象**

BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では、合計 564 例がベリムマブの投与を受けた。2016 年 3 月 8 日現在、重篤な有害事象は 77 例（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（24 件）であり、次いで「腎および尿路障害」（13 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（12 件）であった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-111 に示す。被験者の 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（1.2%）と骨壊死（1.1%）であった。

**表 2.7.4.2-111 2 例以上に発現した重篤な有害事象**
**（BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期）**

| PT | ベリムマブ<br>N=564<br>n (%) |
|---|---|
| ループス腎炎 | 7 (1.2) |
| 骨壊死 | 6 (1.1) |
| 挫傷 | 3 (0.5) |
| 発熱 | 3 (0.5) |
| 心内膜炎 | 2 (0.4) |
| 肺炎 | 2 (0.4) |
| 自然流産 | 2 (0.4) |
| 腎結石症 | 2 (0.4) |
| 関節内遊離体 | 2 (0.4) |
| 尿管結石症 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 safety report Table 1
MedDRA 18.1/J 18.1

110 件の重篤な有害事象の転帰は、回復が 88 件、後遺症ありが 10 件、報告時点で軽快が 8 件、報告時点で未回復が 2 件、死亡（感染性の心内膜炎、偶発的な転倒）が 2 件であった。

83 件は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。また、27 件は因果関係があると判定された。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象で最も多

かったのはループス腎炎（2 件）と肺炎（2 件）であり、この他はすべて 1 件のみの発現であった。

**死亡**

死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で報告された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

- 被験者 3304（57 歳女性、日本人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 281 日後に感染性の心内膜炎により死亡した。本被験者はタクロリムスを併用していた。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。
- 被験者 613（32 歳女性、中国人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 411 日後に偶発的な転倒により死亡した。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。

**注目すべき事象**

日和見感染：重篤な日和見感染が 1 件報告された（被験者 602、皮膚結核）。重篤な日和見性の帯状疱疹の報告はなかった。重篤なヘルペス性皮膚炎、単純ヘルペス性咽頭炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、陰部帯状疱疹の報告があったが、いずれも治験依頼者により非日和見性と判定された。

悪性新生物：重篤な悪性新生物が 1 件報告された。本被験者は 26 歳の女性であり、ベリムマブの投与開始から 497 日後に乳頭様甲状腺癌が発現した。本事象は後遺症を残して回復し、ベリムマブとの因果関係はなしと判定された。

注入後全身性反応：重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）の報告はなかった。

自殺：重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

**妊婦使用例**

データロックまでに合計 14 件の妊娠が報告された。妊娠の転帰は 10 件が妊娠中絶、3 件が自然流産（1 件の生化学的妊娠を含む）であった。残り 1 件の妊娠の転帰は報告時点で不明であった。

**日本で組み入れられた被験者における重篤な有害事象及び妊婦使用例**

BEL114333 試験に日本から組み入れられた被験者は 72 例であり、うち 71 例の人種が日本人であった。

日本で組み入れられた被験者で発現した重篤な有害事象及び妊婦使用例を表 2.7.4.2-112 に示す。

日本で組み入れられた被験者では 23 件の重篤な有害事象が発現した。死亡に至ったのは 1 例であった（感染性心内膜炎、治験薬との因果関係なし）。その他の重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係はないと判定され、ほとんどが回復又は軽快した。

また、1 件の妊娠が報告された。

**表 2.7.4.2-112　　日本人における重篤な有害事象及び妊婦使用例**

| 被験者番号 | 年齢<br>性別 | 有害事象 | 発現日[1] | 転帰 | 重症度 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 009005 | 46 歳<br>女性 | 回転性めまい | 1 日 | 軽快 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| 003027 | 26 歳<br>女性 | 尿崩症 | 1130 日 | 未回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| 003203 | 59 歳<br>男性 | 大腸ポリープ | 765 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| 003302 | 50 歳<br>男性 | 発熱 | 34 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| 009011 | 44 歳<br>女性 | 顎膿瘍 | 288 日 | 軽快 | 中等度/<br>Grade 2 | なし |
| 003028 | 30 歳<br>男性 | 異型肺炎 | 8 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| | | ループス心膜炎 | 369 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | | 胸膜炎 | 335 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| 003064 | 34 歳<br>女性 | 骨盤内炎症性疾患 | 210 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| 003303 | 46 歳<br>女性 | 蜂巣炎 | 645 日 | 回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| | | 皮膚エリテマトーデス | 648 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| | 47 歳<br>女性 | サルモネラ菌性胃腸炎 | 1345 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| 003304 | 57 歳<br>女性 | 全身性エリテマトーデス皮疹 | 226 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| | | 心内膜炎 | 280 日 | 死亡 | 軽度以外 | なし |
| 003222 | 39 歳<br>女性 | 尿中蛋白陽性 | 112 日 | 回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| 003221 | 34 歳<br>女性 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 11 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 11 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| 003306 | 59 歳<br>女性 | 被殻出血 | 173 日 | 軽快 | 軽度以外 | なし<br>不明 |
| 003182 | 37 歳<br>女性 | 自然流産 | 784 日 | 回復 | － | なし |
| | | 妊娠時曝露[2] | － | 回復 | － | 該当せず |
| 003145 | 53 歳<br>女性 | 腎結石症 | － | 軽快 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| | | 急性腎盂腎炎 | － | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | 52 歳<br>女性 | 尿管結石症 | 99 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | 55 歳<br>女性 | 尿管結石 | 1372 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | なし |

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 safety report Appendix 1
MedDRA 18.1/J 18.1
1. ベリムマブ初回投与からの日数
2. 非重篤

**まとめ**

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験又は BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象を検討した結果、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の徴候は認められなかった。SLE 治療薬としてのベリムマブのベネフィットーリスクプロファイルは依然として良好であった。

#### 2.7.4.2.1.7. その他の試験における安全性

#### 2.7.4.2.1.7.1. 第 I 相試験における安全性

##### 2.7.4.2.1.7.1.1. 日本人健康成人にベリムマブ IV 製剤又は SC 製剤を単回投与した試験（BEL116119 試験）

日本人健康成人 16 例に 200 mg のベリムマブを単回静脈内又は単回皮下投与後、重篤な有害事象の発現はなく、16 例中 5 例で 7 件の有害事象（インフルエンザ、蜂巣炎、咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加）が報告された。このうち、IV 群 8 例中 4 例から 6 件の有害事象が報告された。注射部位反応は報告されなかった。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった。全有害事象のうち、1 件（蜂巣炎、IV 群）が治験薬との関連ありと判断され、重症度は中等度であり、併用薬を投与後、回復した。日本人健康成人にベリムマブ 200 mg を単回 IV 又は SC 投与したときの忍容性は良好であった。

##### 2.7.4.2.1.7.1.2. 日本人 SLE 患者にベリムマブ IV 製剤を単回投与した試験（BEL114243 試験）

日本人 SLE 患者 12 例にプラセボ又はベリムマブ 1 又は 10 mg/kg（各 4 例）を単回静脈内投与後、7 例の被験者（プラセボ群：3 例、1 及び 10 mg/kg 群：各 2 例）から有害事象が報告され、用量の増加に伴う有害事象の頻度の増加は認められなかった。

10 mg/kg の 2 例（50%）、1 mg/kg の 1 例（25%）から、治験薬との因果関係がある有害事象（咽頭炎、口腔ヘルペス、爪囲炎、便秘、紅斑及び発疹）が報告された。

プラセボ投与後に報告され、重篤な有害事象と判定された 1 件の背部痛（治験薬との関連なし）を除き、すべての有害事象は軽度と判定された。

ベリムマブ 1 及び 10 mg/kg を日本人 SLE 患者に単回投与したときの忍容性は良好であった。

#### 2.7.4.2.1.7.1.3. 外国人 SLE 患者にベリムマブ IV 製剤を投与した試験（LBSL01 試験）

外国人 SLE 患者 70 例にベリムマブを 1～20 mg/kg を単回又は 2 回投与後、最も頻度の高かった有害事象（10%超）は関節痛（26.3%）、頭痛（21.1%）、発疹（21.1%）、下痢（17.5%）、悪心（17.5%）、疲労（12.3%）、上気道感染（12.3%）、関節炎（10.5%）及び背部痛（10.5%）であった。関節痛（30.8%）、悪心（30.8%）、上気道感染（15.4%）はプラセボ群においても頻度の高い有害事象であり、ベリムマブ群と同程度の割合であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なし又は多分関連なしと判断された。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象の頻度は、用量の増加及び投与回数の増加に伴って増加しなかった。

ベリムマブ群で 5 例（8.8%）、プラセボ群で 1 例（7.7%）、計 8 件の重篤な有害事象が報告されたものの、これらの事象はすべて治験薬との関連なしと判断された。

ベリムマブ群における感染症に関連した有害事象の発現割合は 36.8%であり、プラセボ群における発現割合（61.5%）より大幅に低かった。

SLE 患者にベリムマブ 1～20 mg/kg を単回又は 2 回投与後の忍容性は良好であった。

#### 2.7.4.2.1.7.1.4. 外国人健康成人にベリムマブ IV 製剤又は SC 製剤を投与した試験（BEL114448 試験）

ベリムマブ 240 mg を単回静脈内投与、あるいはベリムマブ 120 又は 240 mg を単回又は 4 週間反復皮下投与した 118 例における有害事象の発現割合は、ベリムマブ単回投与群の発現割合（IV 群及び SC 群：それぞれ 73.7 及び 69.5%）に比べて、反復 SC 群では高い頻度（92.5%）であったが、多くは軽度の注射部位反応に関連する事象であった。ベリムマブ投与後 5%超の被験者で報告された有害事象は注射部位疼痛（SC 群のみ）、頭痛、注射部位紅斑（SC 群のみ）、下痢（SC 群のみ）及び咽頭炎であった。

2 例で重篤な有害事象が報告された。1 例では重篤な虫垂炎（関連あるかもしれない、回復）が 2 回目の皮下投与後 6 日に発現し、治験薬の投与を中止した。前十字靭帯損傷及び右膝痛の疾患歴があるもう 1 例の被験者において、1 日目に中等度の四肢痛（関連なし）が発現した。重篤と判断された虫垂炎（1 件）を除き、本試験で報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

反復 SC 群の注射部位反応の発現率（80.0%）は単回 SC 群（42.4%）より高かったが、注射部位反応（疼痛を除く）の発現率は単回 SC 及び反復 SC 群で顕著な違いはなかった（単回：20.3% vs. 反復：30.0%）。注射部位疼痛の多くは皮下投与直後に発現し、投与日以降に発現した被験者はいなかった。注射部位疼痛の忍容性は、240 mg（1.2 mL）皮下投与と比べて、200 mg の単回及び反復皮下投与で良好であった。投与部位（腹腔内又は大腿部）の違いは注射部位疼痛の忍容性及び注射部位反応の発現頻度に概して関連しなかった。

ベリムマブの単回及び反復皮下投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

### 2.7.4.2.1.7.2. LBSL02 試験の継続投与期終了後、BEL112626 試験に移行しなかった被験者における安全性

LBSL02 試験の 52 週間の治療期を完了した被験者は、24 週間の継続投与期に移行し投与を継続することができた。継続投与期を完了した後は、長期継続投与試験である BEL112626 試験に移行することができた。

LBSL02 試験の継続投与期に移行した被験者のうち、合計 47 例が BEL112626 試験に移行しなかった。これら 47 例の LBSL02 試験の継続投与期のデータは IV-CRD 試験、IV-LTC 試験いずれの集計にも含まれていない。そのため、これら 47 例における LBSL02 試験の継続投与期の安全性について以下に記載する。

**有害事象**

継続投与期（オープンラベルのベリムマブ投与開始後）に発現した有害事象について集計した。有害事象は 95.7%（45/47 例）の被験者に発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は 29.8%、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12.8%の被験者に発現した。重度の有害事象は 14.9%、重篤な有害事象は 21.3%の被験者に発現した。47 例のうち、継続投与期に死亡した被験者はなかった。

継続投与期に 30%以上の被験者で発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（55.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（46.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（40.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（36.2%）、「胃腸障害」（31.9%）であった。10%以上の被験者で発現した有害事象は関節痛（23.4%）、疲労（17.0%）、悪心（12.8%）、上気道感染（12.8%）、尿路感染（12.8%）であった。

**重篤な有害事象**

重篤な有害事象は 10 例（21.3%）に 21 件発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は非心臓性胸痛（2 例、4.3%）及び呼吸困難（2 例、4.3%）であった。

**注目すべき有害事象**

悪性新生物：非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物が 2 例（4.3%）に発現した。1 例は B 細胞性リンパ腫を発現し、治験責任医師に治験薬と関連あるかもしれないと判定された。別の 1 例は肺の悪性新生物、骨転移及び骨髄転移を発現したが、治験薬と因果関係があると判定されたものはなかった。

注入後全身性反応：注入後全身性反応は 3 例（6.4%）に 5 件発現した。発現した事象はそう痒症が 1 例、呼吸困難及び口唇腫脹が 1 例、低血圧（2 件）が 1 例であった。これらはいずれも重篤ではなく、治験薬と因果関係があると判定されたものもなかった。

感染症：感染症は 3 例（6.4%）に発現した。1 例は帯状疱疹（非日和見性）、1 例は敗血症（重篤）、1 例は陰部ヘルペスを発現した。これら 3 例の感染症はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。

うつ病および自殺／自傷：うつ病は 2 例（4.3%）に発現した。発現した事象はいずれも不安であった。いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判定された。自殺／自傷の報告はなかった。

#### 2.7.4.2.1.7.3. BEL112233 試験の最終解析時における安全性

BEL112233 試験の最終解析時（最終データ：2015 年 3 月 26 日）における安全性の結果を以下に記載する。詳細は 2.7.6.BEL112233 試験を参照。

**治験薬の曝露**

BEL112233 試験には 268 例が組み入れられた。合計 140 例（52.2%）が試験を完了し、128 例（47.8%）が中止した。中止した被験者の年ごとの割合は、7 年目までを通して 3～14%であった。

曝露期間の中央値（範囲）は 2167 日（28～2908）であった。投与回数が 70～79 回、80～89 回の被験者の割合はそれぞれ 15.3%、18.7%であり、22.8%が 90 回以上の投与を受けた。投与回数の平均値（SD）は 67 回（26.4）であった。

**有害事象**

有害事象の SOC 別の発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは低下した。重度の有害事象の SOC 別の発現率に臨床的な懸念は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象では、発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは低下した。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は見られず、ほとんどの SOC では全期間の発現率が 1/100 人年未満であった。重篤な有害事象の SOC ごとの発現率は 1 つの有害事象（PT）によるものではなく、いずれの SOC でも、重篤な有害事象の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

被験者の 99.6%（267/268 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象を発現した被験者は 37.3%であった。

全期間によく見られた有害事象（上位 5 事象）は関節炎（40.3%）、悪心（32.8%）、頭痛（32.1%）、細菌性上気道感染（28.7%）、ウイルス性上気道感染（28.4%）であった。全期間の発現割合が 10%以上の有害事象は、細菌性尿路感染を除き、0～1 年目から 6～7 年目にかけて発現割合は低下したか、もしくはおおむね一定であった。細菌性尿路感染の発現割合は 0～1 年目（3.4%）から 3～4 年目（9.1%）にかけて上昇し、その後 6～7 年目（11.5%）まではおおむね一定であった。

**死亡**

全期間に合計 2 例（高血圧性心疾患、各種物質毒性）の死亡が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。2 例とも治験薬投与中に死亡した。各種物質毒性による死亡は治験依頼者の判定により重篤な自殺既遂とされた。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象は全期間に 112 例（41.8%）に 286 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象はなかった。全期間によく見られた重篤な有害事象（5 事象）は非心臓性胸痛（4.5%）、蜂巣炎（2.6%）、肺炎（1.9%）、細菌性肺炎（1.9%）、発熱（1.9%）であった。重篤な有害事象の全期間の発現率（100 人年当たりの発現件数）は 19.5/100 人年であった。重篤な有害事象の年ごとの発現率は 0〜1 年目（24.0/100 人年）から 6〜7 年目（14.6/100 人年）にかけて低下した。

**その他の重要な有害事象**

合計 26 例（9.7%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。4 例を除き、有害事象により中止した被験者は最初の 4 年間（0〜1 年目、1〜2 年目、2〜3 年目、3〜4 年目）に中止した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は乳管内増殖性病変（2 例、0.7%）のみであった。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低かった（1.8/100 人年）。

**注目すべき有害事象**

悪性新生物、Infusion Reaction、感染症、うつ病／自殺／自傷行為を注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象の発現率は低く、いずれも臨床的な懸念は認められなかった。

**臨床検査値の評価**

血液学的検査では、全期間に 10%以上の被験者が Grade 3 又は 4 に悪化したパラメータはリンパ球減少のみであり、50 例（28.2%）が Grade 3 であった。リンパ球減少が Grade 4 に悪化した被験者は全期間に 2 例（1.1%）であった。これは対象集団の背景（SLE の疾患活動性、免疫抑制剤の使用、ステロイドの使用）と一貫していた。この他の血液学的パラメータが Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は低く、いずれの年でも 10%を超えなかった。血液生化学検査の Grade 3 又は 4 への悪化はいずれのパラメータ（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）でも 4%を超えなかった。IgG（減少）が Grade 3 又は 4 に悪化した被験者は全期間で 7 例（2.6%）であり、1 例（0.4%）は 1〜2 年目に Grade 4 に悪化した。全体的に、Grade 3 又は 4 の臨床検査値の悪化に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。

合計 2 例が持続性の陽性となった。2 回以上連続して持続性の陽性となった被験者はいなかった。持続性の陽性となった 2 例では、その後の評価時に再び持続性の陽性となった被験者はなく、1 例が 1 回一過性の陽性となった。これら 2 例では局所部位反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

さらに 1 例が 8 週フォローアップ時（最終評価時）に一過性の陽性となった。最終評価時に 1 回陽性であったため、本来であれば持続性の陽性となるが、本被験者はその後の規定外

来院時の検査（臨床データベースには含まれていない）で陰性であったため、8 週フォローアップ時の結果は一過性の陽性と報告された。

ほとんどの陽性所見は 0～1 年目に認められた。この年に一過性の陽性となった被験者は 1.9%であり、持続性の陽性となった被験者はいなかった。3～4 年目より後に陽性（持続性又は一過性）となった被験者はいなかった。

血清クレアチニンが 25%以上増加した被験者の割合は 0～1 年目が最も高く、2～3 年目に減少し、6～7 年目にかけては一定であった。クレアチニンが 25%以上増加した被験者の割合は、先行試験でプラセボを投与された被験者（7.7%、0～1 年目）よりもベリムマブを投与された被験者（23.2%、0～1 年目）で高かった。試験期間中にクレアチニンがベースラインの 2 倍以上に増加した被験者は 4 例のみであった（1～2 年目及び 6～7 年目に各 1 例、5～6 年目に 2 例）。クレアチニンがベースラインに高値（124 µmol/L 超）であり、試験中に 25%以上減少した被験者もわずかであった（いずれの年も 1 例以下）。

**バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目**

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 74.3 mmHg（9.92）と 119.7 mmHg（15.75）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。7 年目の 48 週における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73.1 mmHg（9.94）と 120.6 mmHg（14.19）であった。

### 2.7.4.2.1.7.4. BEL112626 試験の最終解析時における安全性

BEL112626 試験の最終解析時（最終データ：2016 年 2 月 23 日）における安全性の結果を以下に記載する。詳細は 2.7.6.BEL112626 試験を参照。

**治験薬の曝露**

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は 2812.0 日（1320.26）であり、最小値は 260 日、最大値は 4332 日であった。全体の 58.4%の被験者が 90 回以上の投与を受けていた。投与回数の平均値（SD）は 97.0 回（46.24）であった。

**有害事象**

被験者の 99.3%（294/296 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の年ごとの発現割合は 51.1%（11 年目～）～98.3%（0～1 年目）であった。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 72.6%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は 14.9%であった。重度の有害事象は 49.3%、重篤な有害事象は 61.5%の被験者で報告された。本試験での死亡例は 8 例（2.7%）であった。

全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。SOC 別にみると、有害事象の発現率（100 人年あたりの件数）は全体的にほとんどの SOC で 0～1 年目から 10～11 年目

まで一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間の有害事象の発現割合をみると、最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は上気道感染（73.3%）、関節痛（66.2%）、頭痛（52.7%）、悪心（48.0%）及び副鼻腔炎（47.6%）であった。よくみられた有害事象の発現割合は 0〜1 年目から 10〜11 年目にかけておおむね一定であったか、もしくは経時的に低下した。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 72.6%であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24.3%）、副鼻腔炎（16.9%）、尿路感染（14.9%）、気管支炎（12.8%）、悪心（12.5%）、頭痛（11.5%）、肺炎（8.1%）、疲労（7.8%）、下痢（7.1%）、関節痛（6.4%）であった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0〜1 年目から 10〜11 年目にかけて比較的一定であったか、もしくは低下した。

約半数の被験者で、試験期間中に発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。11 年目以降を除き、重度の有害事象の年ごとの発現割合は 8.4%（10〜11 年目）から 17.6%（0〜1 年目）の範囲内であった。最もよくみられた重度の有害事象（上位 5 つ）は頭痛（4.4%）、肺炎（4.1%）、腹痛（2.7%）、変形性関節症（2.7%）、処置による疼痛（2.7%）であった。重度の有害事象の発現率は全期間で 25.1/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0〜1 年目（30.8/100 人年）から 10〜11 年目（12.5/100 人年）にかけておおむね一定であった。重度の有害事象の SOC の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

**死亡**

本試験では合計 8 例の死亡が報告された（中間解析後に新たな死亡の報告はなかった）。2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 7 例は治験薬投与中の死亡であり、死亡時期は 0〜1 年目が 1 例（0.3%）、2〜3 年目が 1 例（0.4%）、3〜4 年目が 1 例（0.4%）、5〜6 年目が 1 例（0.5%）、6〜7 年目が 2 例（1.0%）、9〜10 年目が 1 例（0.7%）であった。残りの 1 例は追跡調査期間の死亡であった。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象は 182 例（61.5%）に 719 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象は肺炎（6.8%）のみであった。最もよくみられた重篤な有害事象は肺炎、変形性関節症（4.7%）、非心臓性胸痛（4.1%）であった。重篤な有害事象の全期間の発現率は 29.8/100 人年であった。11 年目以降を除き、重篤な有害事象の年ごとの発現率は 18.6/100 人年（0〜1 年目）から 42.7/100 人年（4〜5 年目）の範囲内であった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり（5.5/100 人年）、ほとんどの SOC の発現率は 2/100 人年未満であった。全体的に、重篤な有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**その他の重要な有害事象**

44 例（14.9%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 2%を超えたのは 3～4 年目（2.8%）、4～5 年目（2.2%）、5～6 年目（2.9%）、6～7 年目（3.1%）、9～10 年目（3.3%）であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は浸潤性乳管癌（3 例、1.0%）と低γグロブリン血症（2 例、0.7%）のみであった。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（1.8/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目であった（3.6/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。

**注目すべき有害事象**

悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷を注目すべき有害事象とした。重篤な注入後全身性反応の全期間の発現率は 0.2/100 人年であった。感染症及び重篤な感染症の全期間の発現率はそれぞれ 5.1/100 人年及び 0.7/100 人年であった。重篤なうつ病及び自殺／自傷の全期間の発現頻度はそれぞれ 0.1/100 人年及び 0.2/100 人年であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率は 0.8/100 人年であった。ベリムマブの長期継続投与試験である BEL112234 試験（中間解析）では 0.2/100 人年、BEL112233 試験（最終解析）では 0.7/100 人年であった。しかし、本試験では 4 例 4 件の扁平上皮癌が扁平上皮癌ではなく固形癌に分類されていた。また、2 件の固形癌の事象に対する処置（surgery to remove carcinoma、melanoma biopsy）が固形癌に分類され、固形癌の事象と重複してカウントされていた。これらを修正して Post-hoc 解析を行った結果、本試験での悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は 0.538/100 人年となった。

全般的に、注目すべき有害事象の発現率は低く、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**臨床検査値の評価**

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータは好中球減少のみであり、45 例（15.2%）が Grade 3 であった。Grade 4 の好中球減少は全期間に 8 例（2.7%）で認められた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低かった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長とプロトロンビン時間延長は例外であったが、これらの検査項目は臨床症状に応じて追加で測定することとしており、1～2 年目以降の測定例数が少なかった。血液生化学検査（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 5%を超えたのはγ-GTP 増加（Grade 3：5.7%、Grade 4：3.0%）と高血糖（Grade 3：4.7%、Grade 4：0.7%）のみであった。

被験者の多く（195 例、65.9%）でベースライン後の IgG は Grade 0 であった。Grade 3 又は 4 の IgG 減少が認められた被験者は全期間に 19 例（6.4%）であり、このうち 12 例（4.1%）が Grade 3、7 例（2.4%）が Grade 4 であった。IgG の平均値のベースラインからの減少が持続的に認められ、ベリムマブの作用機序と一致していた。感染症（重篤又は非重

篤）の発現率は経時的に安定しており、Grade 3 又は 4 の IgG 減少に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。合計 7 例が持続性の陽性となり、これら全例が、陽性反応が最終評価時に 1 回のみ得られたことによるものであった。これら 7 例では、陽性反応がみられた時点で局所反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

**バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目**

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73.4 mmHg（10.48）と 120.6 mmHg（16.91）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。12 年目の 32 週時における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 75.3 mmHg（9.87）と 123.3 mmHg（15.59）であった。

### 2.7.4.2.1.7.5. BEL115470 試験における安全性

BEL115470 試験は多施設共同、無作為化、非盲検の第 IV 相試験であり、SLE 患者を対象としてベリムマブが 23 価肺炎球菌ワクチンによる免疫応答に及ぼす影響を検討する試験であった（2.7.4.5.3.1.）。

BEL115470 試験では、有害事象は Early cohort（ベリムマブ投与前にワクチン接種）で 91.2%、Late cohort（ベリムマブ投与開始後にワクチン接種）で 86.7%に発現した。最もよく見られた有害事象はいずれのコホートでも関節痛（Early cohort で 17.6%、Late cohort で 22.2%）であった。その他に多く見られた有害事象は悪心、ウイルス性胃腸炎、咳嗽、浮動性めまい及び下痢であった。試験中に死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象の発現割合は Early cohort で 11.8%（4 例）、Late cohort で 6.7%（3 例）であり、いずれのコホートでも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。Late cohort で自殺企図が 1 例（2.2%）、自殺念慮が 2 例（4.4%）で報告された。いずれのコホートでも、自殺既遂は報告されなかった。

#### 2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象に関する叙述の記載箇所を表 2.7.4.2-113 に示す。

**表 2.7.4.2-113 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象に関する叙述の記載箇所**

| 試験 | 総括報告書の記載箇所 |
|---|---|
| LBSL02 | 11.10.3 Narratives of Deaths and Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events |
| BEL110751 | 14 Narratives of Deaths and Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events |
| BEL110752 | 14 Narratives of Deaths and Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events |
| BEL113750 | 13. CASE NARRATIVES |
| BEL112626 | 11. CASE NARRATIVES（中間報告書）、11. CASE NARRATIVES（最終報告書） |
| BEL112233 | 12. CASE NARRATIVES（最終報告書） |
| BEL112234 | 10. CASE NARRATIVES |

また、評価資料である LBSL02、BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験に関しては、2.7.6 の各試験の項に、死亡及び重篤な有害事象の叙述を添付した。

### 2.7.4.3. 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1. 血液学的検査及び凝固検査

##### 2.7.4.3.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験で Grade 3 又は 4 の血液学的検査及び凝固検査値異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-1 に示す。大部分の被験者では、リンパ球以外の血液学的検査及び凝固検査値の最大グレードは Grade 0 又は 1 であった。最もよく見られた血液学的検査値の異常はリンパ球減少であり、各群の 20%以上の被験者で Grade 3 の異常が報告された。この所見は SLE 患者の特性を反映していた。プロトロンビン時間延長についても Grade 3 及び 4 の異常が比較的多くの被験者（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群又は 10 mg/kg-iv 群で 3.5～5.9%）で報告されたが、注意すべき点として、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 25%、27%及び 23%の被験者が抗トロンビン薬（プロトロンビン時間を延長させる）を投与されていた。Grade 3 のヘモグロビン減少は 10 mg/kg-iv 群（1.3%）に比べてプラセボ iv 群（4.5%）で高頻度に認められた。

**表 2.7.4.3-1 Grade 3 又は 4 の血液学的検査及び凝固検査値異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | | |
| n | 664 | 663 | 110 | 664 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 3 (0.5) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 30 (4.5) | 21 (3.1) | 4 (3.6) | 9 (1.3) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 白血球減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 20 (3.0) | 18 (2.7) | 5 (4.5) | 26 (3.9) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| リンパ球減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 155 (23.0) | 175 (26.2) | 22 (20.0) | 160 (23.8) |
| Grade 4 | 19 (2.8) | 12 (1.8) | 2 (1.8) | 20 (3.0) |
| 好中球減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 25 (3.7) | 29 (4.3) | 9 (8.2) | 28 (4.2) |
| Grade 4 | 7 (1.0) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 7 (1.0) |
| 血小板減少 | | | | |
| n | 673 | 668 | 110 | 671 |
| Grade 3 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 0 | 5 (0.7) |
| Grade 4 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 0 | 0 |
| プロトロンビン時間延長 | | | | |
| n | 664 | 663 | 110 | 664 |
| Grade 3 | 32 (4.8) | 39 (5.9) | 13 (11.8) | 36 (5.4) |
| Grade 4 | 23 (3.5) | 24 (3.6) | 9 (8.2) | 27 (4.1) |

Data Source: IV-ISS T180

Grade 3 又は 4 の血液学的検査異常の発現割合は 3 試験を通して同程度であったが、プロトロンビン時間延長の発現割合は BEL110751 試験（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 10.8%、12.5%及び 11.2%）及び LBSL02 試験（12.5%、11.5%及び 15.3%）に比べて、BEL110752 試験（4.2%、6.0%及び 5.6%）で低かった。このような差が認められた理由は、ワルファリンの使用が LBSL02 試験及び BEL110751 試験に比べて BEL110752 試験で少なかったためと考えられた。

血液学的検査及び凝固検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-2 に示す。血液学的検査及び凝固検査値が 2 グレード以上悪化した被験者の割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群又は 10 mg/kg-iv 群で同程度であり、大部分は Grade 0 から 2 への悪化であった。2 グレード以上悪化した被験者の割合が最も高かったのはリンパ球減少であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 30.9%、33.0%及び 27.9%であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、2 グレード以上の悪化のパターンに変化はなかった。

**表 2.7.4.3-2　血液学的検査及び凝固検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | | |
| n | 663 | 662 | 110 | 662 |
| 2 グレード以上の悪化 | 6 (0.9) | 7 (1.1) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒2 | 5 (0.8) | 3 (0.5) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 3 (0.5) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 671 |
| 2 グレード以上の悪化 | 34 (5.0) | 28 (4.2) | 2 (1.8) | 28 (4.2) |
| Grade 0⇒2 | 18 (2.7) | 18 (2.7) | 0 | 22 (3.3) |
| Grade 0⇒3 | 6 (0.9) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 9 (1.3) | 5 (0.7) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 白血球減少 | | | | |
| n | 673 | 666 | 110 | 671 |
| 2 グレード以上の悪化 | 49 (7.3) | 56 (8.4) | 7 (6.4) | 59 (8.8) |
| Grade 0⇒2 | 43 (6.4) | 50 (7.5) | 6 (5.5) | 46 (6.9) |
| Grade 0⇒3 | 5 (0.7) | 3 (0.5) | 0 | 7 (1.0) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.1) | 3 (0.5) | 1 (0.9) | 5 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| リンパ球減少 | | | | |
| n | 673 | 664 | 110 | 671 |
| 2 グレード以上の悪化 | 208 (30.9) | 219 (33.0) | 25 (22.7) | 187 (27.9) |
| Grade 0⇒2 | 142 (21.1) | 152 (22.9) | 18 (16.4) | 127 (18.9) |
| Grade 0⇒3 | 51 (7.6) | 56 (8.4) | 5 (4.5) | 48 (7.2) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 9 (1.3) | 7 (1.1) | 2 (1.8) | 7 (1.0) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 2⇒4 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| 好中球減少 | | | | |
| n | 673 | 664 | 110 | 671 |
| 2 グレード以上の悪化 | 64 (9.5) | 78 (11.7) | 16 (14.5) | 74 (11.0) |
| Grade 0⇒2 | 46 (6.8) | 57 (8.6) | 8 (7.3) | 54 (8.0) |
| Grade 0⇒3 | 11 (1.6) | 14 (2.1) | 3 (2.7) | 11 (1.6) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 4 (0.6) | 5 (0.8) | 4 (3.6) | 5 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板減少 | | | | |
| n | 668 | 664 | 108 | 666 |
| 2 グレード以上の悪化 | 12 (1.8) | 10 (1.5) | 1 (0.9) | 5 (0.8) |
| Grade 0⇒2 | 5 (0.7) | 5 (0.8) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒3 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.4) | 3 (0.5) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| プロトロンビン時間延長 | | | | |
| n | 663 | 662 | 110 | 662 |
| 2 グレード以上の悪化 | 29 (4.4) | 24 (3.6) | 15 (13.6) | 41 (6.2) |
| Grade 0⇒2 | 10 (1.5) | 6 (0.9) | 4 (3.6) | 11 (1.7) |
| Grade 0⇒3 | 10 (1.5) | 10 (1.5) | 5 (4.5) | 10 (1.5) |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.5) | 5 (0.8) | 2 (1.8) | 10 (1.5) |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 1 (0.9) | 5 (0.8) |
| Grade 1⇒4 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 1 (0.9) | 2 (0.3) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 2 (1.8) | 3 (0.5) |

Data Source: IV-ISS T182

IV-CRD 試験における血液学的検査及び凝固検査値の平均値はいずれの群でも同様であり、おおむね経時的に一定に維持された。

#### 2.7.4.3.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-3 に示す。リンパ球減少を除き、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であり、いずれも 7%未満であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群で 28.1%、10 mg/kg-iv 群で 24.8%であった。この所見は SLE の疾患活動性、免疫抑制剤やステロイドの使用といった被験者集団の特性を反映していた。

**表 2.7.4.3-3 Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 白血球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| Grade 3 | 7 (3.0) | 15 (3.2) |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.2) |
| 好中球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| Grade 3 | 4 (1.7) | 19 (4.1) |
| Grade 4 | 2 (0.9) | 3 (0.6) |
| リンパ球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| Grade 3 | 63 (27.3) | 106 (22.7) |
| Grade 4 | 2 (0.9) | 10 (2.1) |
| ヘモグロビン減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| Grade 3 | 12 (5.2) | 17 (3.6) |
| Grade 4 | 3 (1.3) | 1 (0.2) |
| 血小板減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| Grade 3 | 4 (1.7) | 2 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.50

血液学的検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-4 に示す。血液学的検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は両群で同様であった。いずれの群でも、リンパ球減少がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合が高く（プラセボ iv 群 31.6%、10 mg/kg-iv 群 29.6%）、他の項目ではこれより低かった（11%未満）。リンパ球減少の 2 グレード以上の悪化のほとんどは Grade 0 から 2 への悪化であった。臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-4　血液学的検査及び凝固検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 白血球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| 2 グレード以上の悪化 | 23 (10.0) | 38 (8.1) |
| Grade 0⇒2 | 19 (8.2) | 29 (6.2) |
| Grade 0⇒3 | 3 (1.3) | 3 (0.6) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 5 (1.1) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| 好中球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| 2 グレード以上の悪化 | 23 (10.0) | 50 (10.7) |
| Grade 0⇒2 | 18 (7.8) | 33 (7.1) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 11 (2.4) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.9) | 3 (0.6) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| リンパ球減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| 2 グレード以上の悪化 | 73 (31.6) | 138 (29.6) |
| Grade 0⇒2 | 47 (20.3) | 101 (21.6) |
| Grade 0⇒3 | 21 (9.1) | 30 (6.4) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 4 (1.7) | 4 (0.9) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| ヘモグロビン減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| 2 グレード以上の悪化 | 15 (6.5) | 10 (2.1) |
| Grade 0⇒2 | 6 (2.6) | 5 (1.1) |
| Grade 0⇒3 | 3 (1.3) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 4 (1.7) | 4 (0.9) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| 血小板減少 | | |
| n | 231 | 467 |
| 2 グレード以上の悪化 | 5 (2.2) | 7 (1.5) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.9) | 5 (1.1) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.9) | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.56

血液学的検査値及びベースラインからの変化量の平均値の推移に関して、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**日本人集団**

BEL113750 試験の日本人における Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-5 に示す。日本人ではプラセボ iv 群の 38.1%、10 mg/kg-iv 群の 43.6%で Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた。

**表 2.7.4.3-5 Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 白血球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| Grade 3 | 1 (4.8) | 1 (2.6) |
| 好中球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| Grade 3 | 1 (4.8) | 2 (5.1) |
| リンパ球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| Grade 3 | 8 (38.1) | 14 (35.9) |
| Grade 4 | 0 | 3 (7.7) |
| ヘモグロビン減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| Grade 3 | 0 | 3 (7.7) |
| Grade 4 | 1 (4.8) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.50
注：Grade 3 又は 4 の血小板減少は見られなかった。

血液学的検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-6 に示す。リンパ球減少が 2 グレード以上悪化した被験者はプラセボ iv 群で 33.3%、10 mg/kg-iv 群で 38.5%であった。いずれの群でも、Grade 0 から 2 への悪化が多かった。

**表 2.7.4.3-6　血液学的検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 白血球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| Grade 0⇒2 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| 好中球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 3 (14.3) | 5 (12.8) |
| Grade 0⇒2 | 2 (9.5) | 3 (7.7) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 2 (5.1) |
| Grade 1⇒3 | 1 (4.8) | 0 |
| リンパ球減少 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 7 (33.3) | 15 (38.5) |
| Grade 0⇒2 | 4 (19.0) | 10 (25.6) |
| Grade 0⇒3 | 2 (9.5) | 2 (5.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 2 (5.1) |
| Grade 1⇒3 | 1 (4.8) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (2.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.56
注：ヘモグロビン、血小板の 2 グレード以上の悪化は見られなかった。

### IV-CRD 試験との比較

日本人及び北東アジア人では、概して、血液学的検査及び凝固検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。IV-CRD 試験でも傾向は同様であり、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.1.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における Grade 3 又は 4 の血液学的検査及び凝固検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-7 に示す。ほとんどの血液学的検査項目では、Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者は少なかった。ベースライン後に 10%以上の被験者で Grade 3 又は 4 の異常が認められた項目はリンパ球減少のみであり、Grade 3 が 170 例（25.0%）、Grade 4 が 13 例（1.9%）であった。これは対象集団の背景（SLE の疾患活動性、免疫抑制剤の使用、ステロイドの使用）と一致していた。

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の年ごとの発現割合が 10%を超えた検査項目はリンパ球減少とプロトロンビン時間延長のみであった。Grade 3 のリンパ球減少が 0～1 年目に 23.4%、1～2 年目に 12.7%、Grade 4 のリンパ球減少が 0～1 年目に 1.8%、1～2 年目に 0.4%で発現した。それ以降はリンパ球を測定した被験者数が少なく（2～3 年目、3～4 年目でそれぞれ 5 例、4 年目以降は 0 例）、意味のある結果は得られなかった。Grade 3 又は 4 のプロトロンビン時間延長が認められた被験者が 8～9 年目と 9～10 年目に 10%を超えたが、いずれの年も評価対象例数が少なかった（8～9 年目：5 例、9～10 年目：1 例）。

その他の項目では、Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者は少なく、年ごとの発現割合はいずれも 10%以下であった。血液学的検査の Grade 3 又は 4 の異常の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

また、血液学的検査項目が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合も全体的に低く、最も高かったのはリンパ球減少であった（Grade 0 から Grade 3 の悪化が 7.4%）。

## 表 2.7.4.3-7　Grade 3 又は 4 の血液学的検査及び凝固検査値異常が認められた被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| 最大グレード | 全期間 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1296 | 1181 | 869 | 756 | 653 | 507 | 300 | 31 | 5 | 1 | 2 |
| Grade 3 | 13 (1.0) | 3 (0.2) | 0 | 4 (0.5) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 8 (0.6) | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1298 | 1247 | 1119 | 973 | 862 | 712 | 496 | 203 | 167 | 145 | 90 |
| Grade 3 | 59 (4.5) | 24 (1.8) | 22 (1.8) | 12 (1.1) | 13 (1.3) | 3 (0.3) | 4 (0.6) | 7 (1.4) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 |
| Grade 4 | 7 (0.5) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1002 | 1002 | 952 | 845 | 725 | 639 | 505 | 304 | 26 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 47 (4.7) | 23 (2.3) | 18 (1.9) | 10 (1.2) | 10 (1.4) | 5 (0.8) | 3 (0.6) | 4 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 680 | 680 | 504 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 170 (25.0) | 159 (23.4) | 64 (12.7) | 2 (40.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 13 (1.9) | 12 (1.8) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1298 | 1246 | 1118 | 973 | 862 | 712 | 496 | 203 | 167 | 145 | 90 |
| Grade 3 | 88 (6.8) | 49 (3.8) | 38 (3.0) | 27 (2.4) | 20 (2.1) | 16 (1.9) | 18 (2.5) | 9 (1.8) | 10 (4.9) | 6 (3.6) | 6 (4.1) | 0 |
| Grade 4 | 24 (1.8) | 13 (1.0) | 6 (0.5) | 1 (<0.1) | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1298 | 1247 | 1116 | 972 | 862 | 712 | 496 | 203 | 167 | 145 | 90 |
| Grade 3 | 15 (1.2) | 8 (0.6) | 2 (0.2) | 5 (0.4) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| Grade 4 | 11 (0.8) | 5 (0.4) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 最大グレード | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プロトロンビン時間延長 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1296 | 1182 | 869 | 756 | 653 | 507 | 300 | 31 | 5 | 1 | 2 |
| Grade 3 | 105 (8.1) | 61 (4.7) | 63 (5.3) | 38 (4.4) | 29 (3.8) | 23 (3.5) | 23 (4.5) | 8 (2.7) | 1 (3.2) | 2 (40.0) | 1 (100.0) | 0 |
| Grade 4 | 80 (6.2) | 44 (3.4) | 30 (2.5) | 23 (2.6) | 12 (1.6) | 10 (1.5) | 7 (1.4) | 7 (2.3) | 1 (3.2) | 1 (20.0) | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.72

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：検査項目は試験ごとに治験実施計画書で定めており、すべての検査項目がすべての試験で測定されたわけではない。

#### 2.7.4.3.2. 血液生化学検査

##### 2.7.4.3.2.1. 肝機能

###### 2.7.4.3.2.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-8 に示す。大部分の被験者では、肝機能検査値の最大グレードは Grade 0 又は 1 であった。最もよく見られた肝機能検査値の異常はγ-GTP 増加であり、各群の 2～3%の被験者で Grade 3 の異常が報告され、Grade 4 の異常の報告はこれより少なかった。Grade 3 又は 4 の ALP、AST、ALT 又は総ビリルビンの異常が報告された被験者の割合は少なかった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合はベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群とで同程度であった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、肝機能検査値の最大グレードのパターンに変化は見られなかった。

**表 2.7.4.3-8 Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ALT 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ALP 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 1 (0.1) |
| 総ビリルビン増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 18 (2.7) | 16 (2.4) | 2 (1.8) | 21 (3.1) |
| Grade 4 | 10 (1.5) | 3 (0.4) | 3 (2.7) | 4 (0.6) |

Data Source: IV-ISS T186

肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-9 に示す。肝機能検査値が 2 グレード以上悪化した被験者の割合は低く、いずれの群でも同程度であり、大部分は Grade 0 から 2 への悪化であった。2 グレード以上悪化した被験者の割合が最も高かったのはγ-GTP 増加であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、2 グレード以上の悪化のパターンに変化はなかった。

**表 2.7.4.3-9　肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ALT 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 19 (2.8) | 10 (1.5) | 4 (3.6) | 7 (1.0) |
| Grade 0⇒2 | 15 (2.2) | 8 (1.2) | 4 (3.6) | 6 (0.9) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ALP 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 11 (1.6) | 12 (1.8) | 2 (1.8) | 6 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 8 (1.2) | 9 (1.3) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (0.9) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 総ビリルビン増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 4 (0.6) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 39 (5.8) | 24 (3.6) | 4 (3.6) | 33 (4.9) |
| Grade 0⇒2 | 22 (3.3) | 12 (1.8) | 2 (1.8) | 18 (2.7) |
| Grade 0⇒3 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒4 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| Grade 1⇒3 | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 0 | 8 (1.2) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 2⇒4 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |

Data Source: IV-ISS T188

IV-CRD 試験における肝機能検査値の平均値はいずれの群でも同様であり、おおむね経時的に一定に維持された。γ-GTP 値の平均値の変動は大きく、範囲（最小値～最大値）も広かったが、γ-GTP の異常に関してはベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の間で差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.2.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-10 に示す。いずれの項目でも、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であり、3%未満であった。

**表 2.7.4.3-10 Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| AST 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 4 | 0 | 2 (0.4) |
| ALT 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| Gade 4 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| γ-GTP 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 6 (2.6) | 8 (1.7) |
| Grade 4 | 0 | 3 (0.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.51

肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-11 に示す。肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は両群で同様であり、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-11　肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| AST 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.9) | 4 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 2 (0.4) |
| ALT 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 1 (0.4) | 6 (1.3) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 4 (0.9) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| ALP 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) |
| γ-GTP 増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 11 (4.8) | 17 (3.6) |
| Grade 0⇒2 | 8 (3.5) | 12 (2.6) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.9) | 3 (0.6) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.57

肝機能検査値及びベースラインからの変化量の平均値の推移に関して、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**日本人集団**

日本人では、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められたのは 10 mg/kg-iv 群の 1 例のみであった。本被験者では γ-GTP が 8 週時に Grade 3 に悪化した。本被験者のベースラインの γ-GTP は Grade 2 であり、8 週時に Grade 3 に悪化した他は Grade 1～2 で推移し、52 週時には Grade 2 であった。

**IV-CRD 試験との比較**

日本人及び北東アジア人では、概して、肝機能検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。IV-CRD 試験でも傾向は同様であり、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.2.1.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-12 に示す。いずれの肝機能検査項目でも、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は 3.5%以下であり、最も高かったのは γ-GTP であった（Grade 3、3.5%）。肝機能検査値の Grade 3 又は 4 の異常の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

また、肝機能検査値が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合も全体的に低く、最も高かったのは γ-GTP であった（Grade 0 から Grade 3 の悪化が 1.3%）。

## 表 2.7.4.3-12　Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| 最大グレード | 全期間 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALT 増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 9 (0.7) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 4 (0.3) | 0 | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALP 増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1120 | 977 | 861 | 709 | 494 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 6 (0.5) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 8 (0.6) | 3 (0.2) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 45 (3.5) | 25 (1.9) | 22 (1.8) | 9 (0.8) | 9 (0.9) | 7 (0.8) | 5 (0.7) | 1 (0.2) | 6 (3.0) | 3 (1.8) | 2 (1.4) | 0 |
| Grade 4 | 20 (1.5) | 10 (0.8) | 1 (<0.1) | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 4 (0.8) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.73

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：検査項目は試験ごとに治験実施計画書で定めており、すべての検査項目がすべての試験で測定されたわけではない。

#### 2.7.4.3.2.2. 電解質

##### 2.7.4.3.2.2.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-13 に示す。大部分の被験者では、電解質検査値の最大グレードは Grade 0 又は 1 であった。最もよく見られた電解質検査値異常は Grade 3 の低リン酸血症であり、各群の約 1%の被験者で Grade 3 の異常が報告されたが、Grade 4 の異常の報告はなかった。

**表 2.7.4.3-13 Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 高カリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 高ナトリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 低カルシウム血症 [1] | | | | |
| n | 562 | 554 | — | 561 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) | — | 1 (0.2) |
| Grade 4 | 0 | 0 | — | 0 |
| 低ナトリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 6 (0.9) | 8 (1.2) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T191
注：Grade 3 又は 4 の高カルシウム血症、高マグネシウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症は認められなかった。
1. BEL110751 及び BEL110752 試験ではアルブミン値で補正したカルシウム値を用いたが、LBSL02 試験では補正は行わなかったため、低カルシウム血症に関しては BEL110751 及び BEL110752 試験のみの値を示した。

電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-14 に示す。電解質検査値が 2 グレード以上悪化した被験者の割合は低く、いずれの群でも同程度であった（ほとんどが 1%未満であったが、例外として低リン酸血症は 5%以下であった）。大部分は Grade 0 から 2 への悪化であった。2 グレード以上悪化した被験者の割合が最も高かったのは低リン酸血症であり、その発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、2 グレード以上の悪化のパターンに変化はなかった。

**表 2.7.4.3-14　電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 高カリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 3 (0.4) | 0 | 5 (0.7) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 高ナトリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.3) | 6 (0.9) | 0 | 6 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.1) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.7) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 低カルシウム血症 [1] | | | | |
| n | 562 | 554 | — | 561 |
| 2 グレード以上の悪化 | 3 (0.5) | 3 (0.5) | — | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 3 (0.5) | 2 (0.4) | — | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) | — | 1 (0.2) |
| 低カリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 6 (0.9) |
| 低ナトリウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| 低リン酸血症 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 34 (5.0) | 32 (4.8) | 4 (3.6) | 29 (4.3) |
| Grade 0⇒2 | 28 (4.2) | 27 (4.0) | 3 (2.7) | 23 (3.4) |
| Grade 0⇒3 | 4 (0.6) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 4 (0.6) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |

Data Source: IV-ISS T193

1. BEL110751 及び BEL110752 試験ではアルブミン値で補正したカルシウム値を用いたが、LBSL02 試験では補正は行わなかったため、低カルシウム血症に関しては BEL110751 及び BEL110752 試験のみの値を示した。

IV-CRD 試験における電解質検査値の平均値はいずれの群でも同様であり、経時的におおむね一定に維持された。電解質検査値に対するベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。

#### 2.7.4.3.2.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた電解質検査項目は低リン酸血症のみであり、プラセボ iv 群の 1 例（0.4%）、10 mg/kg-iv 群の 1 例（0.2%）に発現した（いずれも Grade 3）。

電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-15 に示す。電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は両群で同様であり、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-15 電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 低ナトリウム血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) |
| 高ナトリウム血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 低カリウム血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| 低マグネシウム血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 低カルシウム血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) |
| 低リン酸血症 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 7 (3.0) | 11 (2.4) |
| Grade 0⇒2 | 7 (3.0) | 11 (2.4) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.58

電解質検査値及びベースラインからの変化量の平均値の推移に関して、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

#### 日本人集団

日本人では Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常は認められなかった。

**IV-CRD 試験との比較**

日本人及び北東アジア人では、概して、電解質検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。IV-CRD 試験の血液学的検査及び血液生化学検査でも傾向は同様であり、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.4.3.2.2.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-16 に示す。いずれの電解質項目でも、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は 1.5%以下であり、最も高かったのは低リン酸血症であった（Grade 3、1.3%）。電解質検査値の Grade 3 又は 4 の異常の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

また、電解質検査値が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合も全体的に低かった。

## 表 2.7.4.3-16 Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常が認められた被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| 最大グレード | 全期間 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 高カルシウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1292 | 1242 | 1115 | 977 | 861 | 709 | 494 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1120 | 977 | 861 | 708 | 494 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 3 (0.2) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高ナトリウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 7 (0.5) | 3 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 2 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1292 | 1242 | 1115 | 977 | 861 | 709 | 494 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 14 (1.1) | 7 (0.5) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (1.1) |
| Grade 4 | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1120 | 977 | 861 | 708 | 494 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 最大グレード | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 低リン酸血症 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 17 (1.3) | 5 (0.4) | 4 (0.3) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 4 (0.5) | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.74

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：検査項目は試験ごとに治験実施計画書で定めており、すべての検査項目がすべての試験で測定されたわけではない。

#### 2.7.4.3.2.3. その他の血液生化学検査

##### 2.7.4.3.2.3.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-17 に示す。大部分の被験者では、その他の血液生化学的検査値の最大グレードは Grade 0 又は 1 であった。最もよく見られた Grade 3 又は 4 の異常はアルブミン減少及び高血糖であり、これらの発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

**表 2.7.4.3-17 Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| アルブミン減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 10 (1.5) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| Grade 4 | 3 (0.4) | 5 (0.7) | 0 | 0 |
| クレアチニン増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 11 (1.6) | 7 (1.0) | 1 (0.9) | 10 (1.5) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 低血糖 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 尿酸増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| Grade 3 | 8 (1.2) | 3 (0.4) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T196

その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-18 に示す。その他の血液生化学検査値が 2 グレード以上悪化した被験者の割合は低く、いずれの群でも同程度であり、大部分は Grade 0 から 2 への悪化であった。2 グレード以上悪化した被験者の割合が最も高かったのは高血糖及び低血糖であった。低血糖の発現割合はいずれの群でも同程度であったが、高血糖の発現割合はベリムマブ iv 群に比べてプラセボ iv 群で高かった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、2 グレード以上の悪化のパターンに変化はなかった。

**表 2.7.4.3-18　その他の生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| アルブミン減少 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 14 (2.1) | 12 (1.8) | 2 (1.8) | 11 (1.6) |
| Grade 0⇒2 | 9 (1.3) | 8 (1.2) | 1 (0.9) | 9 (1.3) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| クレアチニン増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 2 (1.8) | 4 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 3 (0.4) | 4 (0.6) | 2 (1.8) | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 41 (6.1) | 21 (3.1) | 1 (0.9) | 36 (5.4) |
| Grade 0⇒2 | 35 (5.2) | 15 (2.2) | 1 (0.9) | 29 (4.3) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 4 (0.6) |
| 低血糖 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 34 (5.0) | 39 (5.8) | 10 (9.1) | 30 (4.5) |
| Grade 0⇒2 | 31 (4.6) | 37 (5.5) | 10 (9.1) | 29 (4.3) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 尿酸増加 | | | | |
| n | 674 | 668 | 110 | 672 |
| 2 グレード以上の悪化 | 12 (1.8) | 8 (1.2) | 0 | 3 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 7 (1.0) | 5 (0.7) | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Data Source: IV-ISS T197.1

IV-CRD 試験におけるその他の血液生化学的検査値の平均値はいずれの群でも同様であり、おおむね経時的に一定に維持された。その他の血液生化学的検査値に対するベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。

#### 2.7.4.3.2.3.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における Grade 3 又は 4 のその他の生化学検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-19 に示す。いずれの項目でも、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であり、5%を超えなかった。

**表 2.7.4.3-19 Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| クレアチニン増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| アルブミン減少 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 10 (4.3) | 14 (3.0) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 尿酸増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 0 |
| 高血糖 | | |
| n | 231 | 468 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.53

その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-20 に示す。その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は両群で同様であり、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-20　その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| クレアチニン増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.9) | 0 |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| アルブミン減少 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 13 (5.6) | 7 (1.5) |
| Grade 0⇒2 | 5 (2.2) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.9) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 5 (2.2) | 3 (0.6) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿酸増加 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 6 (2.6) | 8 (1.7) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.3) | 4 (0.9) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 4 (0.9) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| 低血糖 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 6 (2.6) | 14 (3.0) |
| Grade 0⇒2 | 6 (2.6) | 14 (3.0) |
| 高血糖 | | |
| n | 231 | 468 |
| 2 グレード以上の悪化 | 8 (3.5) | 20 (4.3) |
| Grade 0⇒2 | 7 (3.0) | 19 (4.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.59

その他の血液生化学検査値及びベースラインからの変化量の平均値の推移に関して、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**日本人集団**

日本人では Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常は認められなかった。

その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-21 に示す。日本人では 2 グレード以上の低血糖及び高血糖の悪化が認められた。いずれも Grade 0 から 2 への悪化であった。

**表 2.7.4.3-21　その他の血液生化学検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 低血糖 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (9.5) | 1 (2.6) |
| Grade 0⇒2 | 2 (9.5) | 1 (2.6) |
| 高血糖 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 2 (9.5) | 3 (7.7) |
| Grade 0⇒2 | 2 (9.5) | 3 (7.7) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.59
注：クレアチニン、アルブミン、尿酸の 2 グレード以上の悪化は見られなかった。

### IV-CRD 試験との比較

日本人及び北東アジア人では、概して、その他の血液生化学検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。IV-CRD 試験でも傾向は同様であり、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.4.3.2.3.3.　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-22 に示す。いずれの項目でも、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は 2.5%以下であり、最も高かったのは高血糖であった（Grade 3、2.5%）。その他の血液生化学検査値の Grade 3 又は 4 の異常の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

また、その他の血液生化学検査値が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合も全体的に低かった。

## 表 2.7.4.3-22　その他の血液生化学検査値で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| 最大グレード | 全期間 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アルブミン減少 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 22 (1.7) | 6 (0.5) | 5 (0.4) | 9 (0.8) | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 10 (0.8) | 5 (0.4) | 5 (0.4) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クレアチニン増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 147 | 95 |
| Grade 3 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 33 (2.5) | 15 (1.2) | 11 (0.9) | 7 (0.6) | 9 (0.9) | 9 (1.0) | 6 (0.8) | 6 (1.2) | 6 (3.0) | 8 (4.8) | 5 (3.4) | 0 |
| Grade 4 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 711 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 7 (0.5) | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 6 (0.5) | 2 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿酸増加 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1297 | 1297 | 1247 | 1121 | 977 | 861 | 712 | 496 | 203 | 167 | 146 | 92 |
| Grade 3 | 20 (1.5) | 5 (0.4) | 7 (0.6) | 5 (0.4) | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| Grade 4 | 4 (0.3) | 3 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.75

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：検査項目は試験ごとに治験実施計画書で定めており、すべての検査項目がすべての試験で測定されたわけではない。

#### 2.7.4.3.3. 尿検査

##### 2.7.4.3.3.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における Grade 3 又は 4 の尿検査異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-23 に示す。大部分の被験者では、尿検査の最大グレードは Grade 0、1 又は 2 であった。最もよく見られた Grade 3 又は 4 の尿検査異常は尿蛋白／クレアチニン比であった。尿検査異常の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

**表 2.7.4.3-23 Grade 3 又は 4 の尿検査異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 潜血 | | | | |
| n | 669 | 666 | 110 | 671 |
| Grade 3 | 12 (1.8) | 11 (1.7) | 9 (8.2) | 11 (1.6) |
| 尿蛋白（定性） | | | | |
| n | 669 | 666 | 110 | 671 |
| Grade 3 | 20 (3.0) | 10 (1.5) | 0 | 18 (2.7) |
| 尿蛋白／クレアチニン比 | | | | |
| n | 668 | 665 | 109 | 668 |
| Grade 3 | 49 (7.3) | 41 (6.2) | 5 (4.6) | 44 (6.6) |
| Grade 4 | 31 (4.6) | 34 (5.1) | 2 (1.8) | 34 (5.1) |

Data Source: IV-ISS T200

尿検査異常の発現割合は 3 試験を通して同程度であった。BEL110751 及び BEL110752 試験では Grade 3 の尿蛋白（定性）が 1.4～4.8%の被験者で認められ、その発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度であったが、LBSL02 試験では認められなかった。また、LBSL02 試験ではプラセボ iv 群及びベリムマブ iv 群を通して約 10%の被験者で Grade 3 の潜血が認められたが、BEL110751 及び BEL110752 試験では認められなかった。

尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-24 に示す。尿検査が 2 グレード以上悪化した被験者の割合はいずれの群でも同程度であった。大部分は Grade 0 から 2 への変化であった。2 グレード以上悪化した被験者の割合が最も高かったのは潜血であり、その発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同程度であった（プラセボ iv 群で 34.1%、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 31.7%及び 36.5%）。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、2 グレード以上の悪化のパターンに変化はなかった。

**表 2.7.4.3-24　尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群 N=675 n (%) | 1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%) | 4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 潜血 | | | | |
| n | 656 | 650 | 110 | 658 |
| 2 グレード以上の悪化 | 224 (34.1) | 206 (31.7) | 28 (25.5) | 240 (36.5) |
| Grade 0⇒2 | 213 (32.5) | 196 (30.2) | 20 (18.2) | 231 (35.1) |
| Grade 0⇒3 | 11 (1.7) | 9 (1.4) | 7 (6.4) | 8 (1.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.9) | 1 (0.2) |
| 尿蛋白（定性） | | | | |
| n | 656 | 650 | 110 | 658 |
| 2 グレード以上の悪化 | 70 (10.7) | 51 (7.8) | 7 (6.4) | 70 (10.6) |
| Grade 0⇒2 | 63 (9.6) | 49 (7.5) | 7 (6.4) | 64 (9.7) |
| Grade 0⇒3 | 5 (0.8) | 0 | 0 | 6 (0.9) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 尿蛋白／クレアチニン比 | | | | |
| n | 668 | 665 | 109 | 668 |
| 2 グレード以上の悪化 | 39 (5.8) | 34 (5.1) | 4 (3.7) | 44 (6.6) |
| Grade 0⇒2 | 10 (1.5) | 5 (0.8) | 1 (0.9) | 12 (1.8) |
| Grade 0⇒3 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.9) | 3 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 9 (1.3) | 9 (1.4) | 2 (1.8) | 15 (2.2) |
| Grade 1⇒4 | 4 (0.6) | 5 (0.8) | 0 | 4 (0.6) |
| Grade 2⇒4 | 8 (1.2) | 8 (1.2) | 0 | 8 (1.2) |

Data Source: IV-ISS T202

IV-CRD 試験における尿検査の平均値の変動は非常に大きかったが、投与群を通しておおむね類似していた。尿検査に対するベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。

### 2.7.4.3.3.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験では、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた尿検査項目は尿蛋白（定性）のみであり、プラセボ iv 群の 26 例（11.3%）、10 mg/kg-iv 群の 39 例（8.4%）に発現した（いずれも Grade 3）。

尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-25 に示す。尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は両群で同様であり、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-25　尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 尿蛋白（定性） | | |
| n | 231 | 464 |
| 2 グレード以上の悪化 | 28 (12.1) | 30 (6.5) |
| Grade 0⇒2 | 23 (10.0) | 28 (6.0) |
| Grade 0⇒3 | 5 (2.2) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| 潜血 | | |
| n | 230 | 464 |
| 2 グレード以上の悪化 | 74 (32.2) | 137 (29.5) |
| Grade 0⇒2 | 74 (32.2) | 137 (29.5) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.60

**日本人集団**

日本人では Grade 3 又は 4 の尿検査異常は認められなかった。

尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合を表 2.7.4.3-26 に示す。いずれも Grade 0 から 2 への悪化であった。

**表 2.7.4.3-26　尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合（BEL113750 試験日本人、Safety 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) |
|---|---|---|
| 尿蛋白（定性） | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 3 (14.3) | 2 (5.1) |
| Grade 0⇒2 | 3 (14.3) | 2 (5.1) |
| 潜血 | | |
| n | 21 | 39 |
| 2 グレード以上の悪化 | 7 (33.3) | 11 (28.2) |
| Grade 0⇒2 | 7 (33.3) | 11 (28.2) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 9.60

**IV-CRD 試験との比較**

日本人及び北東アジア人では、概して、尿検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。IV-CRD 試験でも傾向は同様であり、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.3.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における Grade 3 又は 4 の尿検査異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-27 に示す。ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合が最も高かったのは尿蛋白／クレアチニン比であった。尿検査パラメータの Grade 3 又は 4 の異常の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は見られなかった。

また、尿検査パラメータが 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合も全体的に低く、最も高かったのは尿蛋白排泄率であった。

## 表 2.7.4.3-27　Grade 3 又は 4 の尿検査異常が認められた被験者の割合（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

| 最大グレード | 全期間 N=1299 n (%) | 0～1 年目 N=1299 n (%) | 1～2 年目 N=1254 n (%) | 2～3 年目 N=1139 n (%) | 3～4 年目 N=983 n (%) | 4～5 年目 N=867 n (%) | 5～6 年目 N=722 n (%) | 6～7 年目 N=511 n (%) | 7～8 年目 N=245 n (%) | 8～9 年目 N=169 n (%) | 9～10 年目 N=152 n (%) | 10 年目～ N=99 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 潜血 | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1298 | 1247 | 1115 | 974 | 859 | 710 | 491 | 202 | 165 | 141 | 78 |
| Grade 3 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白（定性） | | | | | | | | | | | | |
| n | 1298 | 1298 | 1247 | 1115 | 974 | 859 | 710 | 491 | 202 | 165 | 141 | 78 |
| Grade 3 | 19 (1.5) | 17 (1.3) | 9 (0.7) | 4 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白排泄率 [1] | | | | | | | | | | | | |
| n | 296 | 296 | 224 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 12 (4.1) | 11 (3.7) | 7 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白／クレアチニン比 [1] | | | | | | | | | | | | |
| n | 881 | 770 | 561 | 264 | 239 | 223 | 189 | 137 | 40 | 18 | 12 | 5 |
| Grade 3 | 47 (5.3) | 42 (5.5) | 17 (3.0) | 4 (1.5) | 3 (1.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 33 (3.7) | 26 (3.4) | 5 (0.9) | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 1 (2.5) | 1 (5.6) | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.76

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：検査項目は試験ごとに治験実施計画書で定めており、すべての検査項目がすべての試験で測定されたわけではない。

1. LBSL02 試験（BEL112626 試験の先行試験）では尿蛋白排泄率（g/日）のデータを収集した。他の試験では尿蛋白／クレアチニン比のデータを収集した。

#### 2.7.4.3.4. 免疫グロブリン

##### 2.7.4.3.4.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、各群の大部分の被験者（プラセボ iv 群 97.1%、1 mg/kg-iv 群 95.2%及び 10 mg/kg-iv 群 93.7%）で、各来院時の IgG 値は LLN 以上であった。

IgG で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-28 に示す。被験者 9 例（1 mg/kg-iv 群 4 例、4 mg/kg-iv 群 3 例、プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群各 1 例）で Grade 3 の IgG 減少が認められた。これら 9 例全員がベースラインにも IgG 減少が認められ、6 例が Grade 2、3 例が Grade 3 であり、Grade 4 の減少は認められなかった。IgG 減少の発現割合は LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験を通して同程度であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、新たに 10 mg/kg-iv 群の被験者 1 例で Grade 3 の IgG 減少が認められた。

**表 2.7.4.3-28 Grade 3 又は 4 の IgG 異常が認められた被験者の割合：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| IgG | | | | |
| n | 665 | 662 | 108 | 666 |
| Grade 3 | 1 (0.2) | 4 (0.6) | 3 (2.8) | 1 (0.2) |

Data Source: IV-ISS T205

IV-CRD 試験における免疫グロブリンのベースラインからの変化（52 週）を表 2.7.4.3-29 に示す。合計 21 例の被験者でベースラインから 2 グレード以上の IgG 減少の悪化が認められ、その大部分（19/21 例）は Grade 0 から 2 への悪化であった。IgG 減少がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は 3 試験とも類似していたが、LBSL02 試験のプラセボ iv 群では 2 グレード以上の悪化は認められなかった。IgG の減少にベリムマブ投与の明らかな影響及び用量依存性は認められなかった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、新たに 2 例（1 mg/kg-iv 群 1 例及び 10 mg/kg-iv 群 1 例）で 2 グレード以上の悪化が認められ、1 mg/kg-iv 群の被験者は Grade 0 から 2 への悪化、10 mg/kg-iv 群の被験者は Grade 0 から 3 への悪化であった。

IgM 減少の発現割合はプラセボ iv 群（6.0%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv、4 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 16.9%、21.3%及び 18.5%）で高かった（表 2.7.4.3-29）。IgA 減少の発現割合は少なかったが、プラセボ iv 群（1.2%）に比べてベリムマブ iv 群（2.0～3.7%）で高頻度に発現する傾向が認められた。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、IgM 及び IgA に関するこれらの所見に変化はなかった。

**表 2.7.4.3-29　免疫グロブリンのベースラインからの変化：52 週**
**（IV-CRD 試験、MITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=673<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| IgG | | | | |
| n | 665 | 662 | 108 | 665 |
| 高値／正常値⇒低値 | 19 (2.9) | 32 (4.8) | 5 (4.6) | 42 (6.3) |
| 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.8) | 7 (1.1) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| Grade 0⇒2 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 1 (0.9) | 8 (1.2) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| IgA | | | | |
| n | 653 | 651 | 108 | 659 |
| 高値／正常値⇒低値 | 8 (1.2) | 13 (2.0) | 4 (3.7) | 17 (2.6) |
| IgM | | | | |
| n | 652 | 651 | 108 | 658 |
| 高値／正常値⇒低値 | 39 (6.0) | 110 (16.9) | 23 (21.3) | 122 (18.5) |

Data Source: IV-ISS T208, T210

ベースラインの IgG、IgA 及び IgM の平均値及び中央値はいずれの群でも同程度であった。52 週までの解析では、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で IgG、IgA 及び IgM の平均値に経時的な減少傾向が見られたが、プラセボ iv 群ではほとんど変化は見られなかった。

### 2.7.4.3.4.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験における Grade 3 又は 4 の IgG 異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-30 に示す。ベースライン後に Grade 1 又は 2 の IgG 減少が認められた被験者の割合は両群で同様であった。Grade 3 の IgG 減少はプラセボ iv 群では認められず、10 mg/kg-iv 群では 7 例（1.5%）に認められた。10 mg/kg-iv 群の 1 例（0.2%）では IgG 減少がベースラインの Grade 0 から Grade 3 に悪化した。本被験者では Grade 3 の IgG 減少が見られた日から 30 日以内に感染症の発現はなかった。

ベースラインに IgG が低値（基準値下限未満）であった被験者の割合は低く（プラセボ iv 群 4.7%、10 mg/kg-iv 群 4.7%）、その割合は 52 週間の試験期間を通して低いままであった。ベースラインに IgG が高値／正常値であり、52 週時に低値に減少した被験者の割合はプラセボ iv 群で 1.2%、10 mg/kg-iv 群で 2.4%であった。

10 mg/kg-iv 群では IgG の平均値の減少が認められたが、プラセボ iv 群ではそのような所見は認められなかった（52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：プラセボ iv 群 0.73 g/L、10 mg/kg-iv 群-1.39 g/L）。

**表 2.7.4.3-30　IgG の Grade 3 又は 4 の異常、グレードの悪化及びベースラインからの変化（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| 最大グレード | | |
| n | 228 | 460 |
| Grade 3 | 0 | 7 (1.5) |
| グレードの悪化 | | |
| n | 228 | 460 |
| 2 グレード以上の悪化 | 0 | 5 (1.1) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 3 (0.7) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| ベースラインからの変化（52 週時） | | |
| ベースラインに低値（6.94 g/L 未満） | | |
| n | 9 | 17 |
| 低値⇒高値／正常値 | 5 (55.6) | 10 (58.8) |
| 変化なし | 4 (44.4) | 7 (41.2) |
| ベースラインに正常値／高値（6.94 g/L 以上） | | |
| n | 171 | 371 |
| 高値／正常値⇒低値 | 2 (1.2) | 9 (2.4) |
| 変化なし | 169 (98.8) | 362 (97.6) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.55, Table 3.61, Table 3.92

IgA 又は IgM が正常値／高値から低値に減少した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて高かった（IgA：プラセボ iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 1.6%、IgM：プラセボ iv 群 8.5%、10 mg/kg-iv 群 25.2%、いずれも 52 週時）。

IgA が低値の被験者はベースラインにプラセボ iv 群で 0.4%、10 mg/kg-iv 群で 1.5%であり、この割合は 52 週時にわずかに増加した（プラセボ iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 2.8%）。IgM が低値の被験者はベースラインにプラセボ iv 群で 18.7%、10 mg/kg-iv 群で 23.6%であった。この割合は 52 週時にプラセボ iv 群で 21.7%、10 mg/kg-iv 群で 42.0%となった。

10 mg/kg-iv 群では IgA の平均値の減少が認められたが、プラセボ iv 群ではそのような所見は認められなかった（52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：プラセボ iv 群 0.05 g/L、10 mg/kg-iv 群-0.45 g/L）。また、10 mg/kg-iv 群では IgM の平均値の減少も認められたが、プラセボ iv 群ではそのような所見は認められなかった（52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：プラセボ iv 群-0.07 g/L、10 mg/kg-iv 群-0.27 g/L）。

**日本人集団**

日本人では Grade 3 又は 4 の IgG 減少、2 グレード以上の悪化は認められなかった。

IgA が LLN 未満の被験者はベースラインにプラセボ iv 群で 0%、10 mg/kg-iv 群で 5.1%（2/39 例）であった。52 週時には、この割合はプラセボ iv 群では 0%のままであったが、10 mg/kg-iv 群では 11.8%（4/34 例）となった。

IgM が LLN 未満の被験者はベースラインにプラセボ iv 群で 23.8%（5/21 例）、10 mg/kg-iv 群で 28.2%（11/39 例）であった。52 週時には、この割合はプラセボ iv 群で 35.7%（5/14 例）、10 mg/kg-iv 群で 47.1%（16/34 例）となった。

**IV-CRD 試験との比較**

免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の減少はベリムマブの薬理学的作用である。免疫グロブリンの減少は IV-CRD 試験と同様に日本人及び北東アジア人でも認められ、いずれの集団でもベリムマブとプラセボとの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.4.3.4.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験における IgG の Grade 3 又は 4 の異常及びベースラインからの変化を表 2.7.4.3-31 に示す。ベースラインに IgG が LLN 以上であった被験者の 7.3%で、ベースライン後に IgG の減少が認められた。Grade 3 の IgG 減少は全期間に 19 例（1.5%）、Grade 4 の IgG 減少は全期間に 8 例（0.6%）に認められた。Grade 3 又は 4 の IgG 減少が最も多く認められたのは 7～8 年目（2.1%）と 9～10 年目（2.1%）であった。Grade 3 又は 4 の IgG 減少の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

IgG 減少が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は低かった。全期間に Grade 0 から 3 への悪化が 15 例（1.2%）、Grade 0 から 4 への悪化が 5 例（0.4%）に認められた。また、Grade 1 から 3 への悪化が 3 例（0.2%）、Grade 2 から 4 への悪化が 2 例（0.2%）に認められた。

**表 2.7.4.3-31　IgG の Grade 3 又は 4 の異常及びグレードの悪化（IV-LTC 試験、MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ**

| | 全期間<br>N=1299<br>n (%) | 0～1 年目<br>N=1299<br>n (%) | 1～2 年目<br>N=1254<br>n (%) | 2～3 年目<br>N=1139<br>n (%) | 3～4 年目<br>N=983<br>n (%) | 4～5 年目<br>N=867<br>n (%) | 5～6 年目<br>N=722<br>n (%) | 6～7 年目<br>N=511<br>n (%) | 7～8 年目<br>N=245<br>n (%) | 8～9 年目<br>N=169<br>n (%) | 9～10 年目<br>N=152<br>n (%) | 10 年目～<br>N=99<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 1296 | 1296 | 1241 | 1104 | 959 | 847 | 657 | 447 | 193 | 167 | 146 | 92 |
| 最大グレード | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | 19 (1.5) | 6 (0.5) | 5 (0.4) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 5 (0.6) | 5 (0.8) | 8 (1.8) | 4 (2.1) | 2 (1.2) | 2 (1.4) | 1 (1.1) |
| Grade 4 | 8 (0.6) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.3) | 2 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 3 (2.1) | 1 (1.1) |
| 2 グレード以上の悪化 | 77 (5.9) | 13 (1.0) | 14 (1.1) | 15 (1.4) | 14 (1.5) | 19 (2.2) | 23 (3.5) | 28 (6.3) | 17 (8.8) | 15 (9.0) | 11 (7.5) | 6 (6.5) |
| Grade 0⇒2 | 52 (4.0) | 10 (0.8) | 11 (0.9) | 13 (1.2) | 11 (1.1) | 14 (1.7) | 17 (2.6) | 20 (4.5) | 13 (6.7) | 13 (7.8) | 7 (4.8) | 5 (5.4) |
| Grade 0⇒3 | 15 (1.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 4 (0.6) | 5 (1.1) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 |
| Grade 0⇒4 | 5 (0.4) | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 1 (1.1) |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.2) | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (LTC) Table 3.77, Table 3.83

注：全期間の集計には追跡調査期間を含めたが、年ごとの集計には含めなかった。

注：Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレードを判定した。年ごとの集計では、各年の最大グレードとした。

#### 2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

##### 2.7.4.4.1. バイタルサイン

###### 2.7.4.4.1.1. 収縮期及び拡張期血圧

####### 2.7.4.4.1.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、ベースラインの収縮期及び拡張期血圧の平均値（118～120 mmHg 及び 74～76 mmHg）はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で同様であった。すべてのベリムマブ iv 群において、収縮期及び拡張期血圧は来院日を通して比較的安定していた。

####### 2.7.4.4.1.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であった（収縮期血圧：プラセボ iv 群 118.2 mmHg、10 mg/kg-iv 群 119.2 mmHg、拡張期血圧：プラセボ iv 群 76.4 mmHg、10 mg/kg-iv 群 77.5 mmHg）。

収縮期血圧及び拡張期血圧は 52 週時まで比較的安定していた。収縮期血圧のベースラインからの平均変化量はプラセボ iv 群で-2.0～0 mmHg、10 mg/kg-iv 群で-2.9～-0.8 mmHg、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量はプラセボ iv 群で-3.1～0.2 mmHg、10 mg/kg-iv 群で-2.8～-0.7 mmHg であった。

####### 2.7.4.4.1.1.3. IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、ベースラインの収縮期血圧の平均値（SD）は 119 mmHg（15.8）、拡張期血圧の平均値（SD）は 75 mmHg（10.3）であった。収縮期血圧、拡張期血圧ともに試験期間中の平均値（SD）は安定していた。11 年目の 48 週時の収縮期血圧の平均値（SD）は 125 mmHg（15.2）、拡張期血圧の平均値（SD）は 75 mmHg（10.1）であった。

###### 2.7.4.4.1.2. その他のバイタルサイン

LBSL02 試験では心拍数、呼吸数及び体温について評価した。これらの変動はいずれの群でも同様であり、試験期間を通して安定していた。

BEL113750 試験では体重について評価した。ベースラインの体重の平均値はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であった（プラセボ iv 群 57.70 kg、10 mg/kg-iv 群 57.93 kg）。いずれの群でも体重の平均値はやや増加した。52 週間の体重のベースラインからの平均変化量はプラセボ iv 群で 0.12～0.93 kg、10 mg/kg-iv 群で 0.19～0.59 kg であった。

その他の試験では、心拍数、呼吸数、体温及び体重の評価は行わなかった。

#### 2.7.4.4.2. 心電図及び補正 QT 間隔（QTc 間隔）

##### 2.7.4.4.2.1. 12 誘導心電図

12 誘導心電図は BEL113750 試験のみで評価した。12 誘導心電図所見の要約を表 2.7.4.4-1 に示す。心電図所見に関して、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。日本人では、臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

**表 2.7.4.4-1 12 誘導心電図所見の要約（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
|---|---|---|
| ベースライン | | |
| 正常 | 175 (74.5) | 338 (71.9) |
| 臨床的に重要でない異常 | 53 (22.6) | 112 (23.8) |
| 臨床的に重要な異常 | 5 (2.1) | 8 (1.7) |
| 24 週時 | | |
| 正常 | 153 (65.1) | 310 (66.0) |
| 臨床的に重要でない異常 | 45 (19.1) | 96 (20.4) |
| 臨床的に重要な異常 | 1 (0.4) | 7 (1.5) |
| 52 週時 | | |
| 正常 | 128 (54.5) | 282 (60.0) |
| 臨床的に重要でない異常 | 45 (19.1) | 87 (18.5) |
| 臨床的に重要な異常 | 1 (0.4) | 9 (1.9) |
| 早期中止時 | | |
| 正常 | 27 (11.5) | 30 (6.4) |
| 臨床的に重要でない異常 | 9 (3.8) | 5 (1.1) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.77

##### 2.7.4.4.2.2. QT/QTc 評価試験

ベリムマブは、分子量の大きい他の生物学的製剤と同様に、心筋組織の重要な電解質チャネルに干渉する一部の低分子化合物のように QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。したがって、他の生物学的製剤に準じて、QT/QTc 評価試験は実施しなかった。IV-CRD 試験では、ベリムマブの投与により不整脈の発現割合が上昇することはなかった。SOC「心臓障害」の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群又は 1 mg/kg-iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群でわずかに高かったが、重度又は重篤な事象の発現割合はベリムマブ 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった（2.7.4.2.1.5.5.2.）。

#### 2.7.4.4.3. 免疫原性

ベリムマブの臨床試験で用いた免疫原性の測定法は 2.7.2.4.1.に記載した。

ベリムマブの臨床開発プログラムでは、ADA 分析法として、酵素免疫測定（ELISA）法及び 2 世代の免疫学的電気化学発光（ECL）法が使用された。第 2 世代の ECL 法では、BLyS の干渉を除いたことにより、偽陽性結果が得られる確率が第 1 世代の ECL 法よりも低下した。第 2 世代の ECL 法は 2013 年 1 月以降に収集したデータで用いられている。第 1 世代の ECL 法により分析済みの検体は、第 2 世代の ECL 法による再分析を行わなかった。ただし、第 1 世代の ECL 法による分析が完了していなかった場合には、第 2 世代の ECL 法より分析を行い、未完了の分析結果は無効とした。

##### 2.7.4.4.3.1. 海外第 III 相静脈内投与試験

海外第 III 相静脈内投与試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）では、Day 0、8 週、24 週、52 週／終了時及び 76 週／終了時（BEL110751 試験）、並びに 8 週フォローアップ時（長期継続投与試験に参加しなかった被験者）に免疫原性評価用の検体を採取した。8 週フォローアップ時に抗ベリムマブ抗体の陽性反応が認められた被験者については、治験薬投与終了 6 ヵ月後以降、試験完了時又は試験の盲検解除日のいずれか遅い時点に検体を採取した（可能な場合）。

免疫原性の要約（52 週）を表 2.7.4.4-2 に示す。治験薬投与開始後にプラセボ iv 群 10 例（1.8%）、1 mg/kg-iv 群 26 例（4.7%）及び 10 mg/kg-iv 群 4 例（0.7%）が持続性の陽性となった。また、免疫原性の要約（76 週）を表 2.7.4.4-3 に示す。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めたとき、持続性の陽性となった被験者はプラセボ iv 群 10 例（1.8%）、1 mg/kg-iv 群 42 例（7.5%）及び 10 mg/kg-iv 群 9 例（1.6%）に増加した。

持続性の陽性であり、ベリムマブ濃度が十分低く中和分析が可能であった被験者のうち、プラセボ iv 群 7 例、1 mg/kg-iv 群 3 例で中和抗体が検出されたが、10 mg/kg-iv 群では検出されなかった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、この被験者数に変化はなかった。

**表 2.7.4.4-2　免疫原性の要約：52 週（海外第 III 相静脈内投与試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=562 | 1 mg/kg-iv 群<br>N=559 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563 |
|---|---|---|---|
| 持続性の陽性 [1], n (%) | 10 (1.8) | 27 (4.8) | 4 (0.7) |
| NA／陰性⇒陽性, n (%) | 10 (1.8) | 26 (4.7) | 4 (0.7) |
| 陽性⇒陽性, n (%) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ベースライン後に中和抗体検出 [2], n/n | 7/10 | 3/11 | 0/1 |
| 一過性の陽性 [3], n (%) | 1 (0.2) | 46 (8.2) | 1 (0.2) |
| NA／陰性⇒陽性, n (%) | 1 (0.2) | 44 (7.9) | 1 (0.2) |
| 陽性⇒陰性, n (%) | 0 | 2 (0.4) | 0 |
| ベースライン後に中和抗体検出 [2], n/n | 0 | 1/11 | 0 |
| 陰性, n (%) | 551 (98.0) | 486 (86.9) | 558 (99.1) |

Data Source: IV-ISS T216

1. 持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、又は最終評価時に陽性反応が得られた場合とした。
2. 中和分析の結果が得られた被験者における値。
3. 一過性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られ、最終評価時に陰性であった場合とした。

**表 2.7.4.4-3　免疫原性の要約：76 週（海外第 III 相静脈内投与試験、MITT 集団）**

| | プラセボ iv 群<br>N=562 | 1 mg/kg-iv 群<br>N=559 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563 |
|---|---|---|---|
| 持続性の陽性 [1], n (%) | 10 (1.8) | 42 (7.5) | 9 (1.6) |
| NA／陰性⇒陽性, n (%) | 10 (1.8) | 41 (7.3) | 9 (1.6) |
| 陽性⇒陽性, n (%) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ベースライン後に中和抗体検出 [2], n/n | 7/10 | 3/19 | 0/1 |
| 一過性の陽性 [3], n (%) | 1 (0.2) | 47 (8.4) | 2 (0.4) |
| NA／陰性⇒陽性, n (%) | 1 (0.2) | 45 (8.1) | 2 (0.4) |
| 陽性⇒陰性, n (%) | 0 | 2 ( 0.4) | 0 |
| ベースライン後に中和抗体検出 [2], n/n | 0 | 1/11 | 0 |
| 陰性, n (%) | 551 (98.0) | 470 (84.1) | 552 (98.0) |

Data Source: IV-ISS T216_w76

1. 持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、又は最終評価時に陽性反応が得られた場合とした。
2. 中和分析の結果が得られた被験者における値。
3. 一過性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られ、最終評価時に陰性であった場合とした。

持続的な陽性となった患者 41 例を対象として、Infusion Reaction 及び過敏症に関する解析を実施した。Infusion Reaction 又は過敏症が見られた被験者は 4 例（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）のみであった。BEL110752 試験のプラセボ iv 群の 1 例が頭痛を 2 回発現し、1 mg/kg-iv 群の 1 例も頭痛を 1 回発現した。BEL110751 試験の 1 mg/kg-iv 群の 1 例では反復性の悪心及び紅斑が発現した。BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群の 1 例は治験薬初回投与後に軽度の呼吸困難が発現したため、試験を中止した。本被験者では初回投与時に軽度又は中等度のそう痒症、紅斑性皮疹及び眼瞼浮腫も発現した。これらの注入後全身性反応はすべて非重篤であり、軽度又は中等度であった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた場合でも、これらに変化はなかった。

また、BEL110752 試験で中和抗体陽性であった被験者 1 例（1 mg/kg-iv 群）は、治験薬の初回投与後に頭痛が発現したため、自発的に試験を中止した。

海外第 III 相静脈内投与試験では、プラセボ iv 群の被験者 11 例が抗ベリムマブ抗体陽性（持続性又は一過性）となった。これら 11 例中 6 例で、試験期間中の 1 時点以上で血清中ベリムマブ濃度が測定可能であり、これらの被験者が少なくとも 1 回のベリムマブ投与を受けた可能性があることが示された。プラセボ iv 群の被験者で検出された免疫原性は、単発性の投与ミス、検体表示のミス、又はこの種の分析法において薬物非存在下で予想される偽陽性率（1%未満）によるものであると考えられた。

#### 2.7.4.4.3.2. LBSL02 試験

LBSL02 試験では、治療期の Day 0、2 週、8 週、24 週、52 週時、並びに 8 週及び 24 週フォローアップ時、継続投与期の 56、64、76 週時、並びに 8 週及び 24 週フォローアップ時に免疫原性評価用の検体を採取した。

ベリムマブ濃度が 1.0 μg/mL 未満（同時に採取した薬物動態用検体の ELISA 測定値による）の検体のみを抗ベリムマブ抗体の評価対象とした。すべての検体が定量下限未満であった被験者（すなわち、一般的にはプラセボ iv 群の被験者）については、免疫原性の評価は実施しなかった。

LBSL02 試験の被験者 1 例（1 mg/kg-iv 群）で抗ベリムマブ抗体の陽性反応が確認された。抗体が検出されたすべての時点において、中和抗体であることが明らかになった。この被験者では Day 168 に初めて抗ベリムマブ抗体の陽性が確認され、Day 532 の時点でも持続的な陽性反応が認められ、抗体価が上昇していた。このような抗体反応が認められたにもかかわらず、この被験者は 52 週間の治療期を完了して 24 週間の継続投与期に参加し、約 4 ヵ月の投与を受けた後、股関節手術を受けるために試験の中止を希望した（Day 532）。追跡調査期間中に抗体価は低下した。この被験者ではアレルギー反応又は過敏症を示唆する有害事象の報告はなかった。

#### 2.7.4.4.3.3. BEL113750 試験

BEL113750 試験における免疫原性の要約を表 2.7.4.4-4 に示す。日本人では、ベリムマブに対して一過性又は持続性の免疫反応を示した被験者はいなかった。北東アジア人では、免疫原性が陽性を示した被験者の割合（一過性又は持続性）は全体の 2.1%（15/705 例、プラセボ iv 群 14 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）であり、過去のベリムマブの試験と同様に低い値であった。

**表 2.7.4.4-4　　免疫原性の要約（BEL113750 試験、Safety 集団）**

| | BEL113750 試験<br>日本人 | | BEL113750 試験<br>北東アジア人 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=235<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470<br>n (%) |
| ベースライン, n | 21 | 39 | 232 | 468 |
| 陰性 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 231 (99.6) | 467 (99.8) |
| 持続性の陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一過性の陽性 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 8 週時, n | 21 | 38 | 225 | 444 |
| 陰性 | 21 (100.0) | 38 (100.0) | 221 (98.2) | 443 (99.8) |
| 持続性の陽性 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 一過性の陽性 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 0 |
| 24 週時, n | 18 | 37 | 208 | 424 |
| 陰性 | 18 (100.0) | 37 (100.0) | 200 (96.2) | 424 (100.0) |
| 持続性の陽性 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 0 |
| 一過性の陽性 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 0 |
| 52 週時, n | 14 | 34 | 179 | 388 |
| 陰性 | 14 (100.0) | 34 (100.0) | 168 (93.9) | 388 (100.0) |
| 持続性の陽性 | 0 | 0 | 11 (6.1) | 0 |
| 一過性の陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.72, Table 9.72
注：免疫原性の結果は、陰性、持続性の陽性（免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、又は最終評価時に陽性反応が得られた場合）、一過性の陽性（免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られ、最終評価時に陰性であった場合）のいずれかに分類した。

BEL113750 試験の二重盲検期では、10 mg/kg-iv 群の 1 例、プラセボ iv 群の 14 例で抗ベリムマブ抗体が一過性又は持続性の陽性となった（いずれも中国の被験者）。10 mg/kg-iv 群で陽性となった 1 例はベースライン時にも陽性であったが、治験薬の投与により免疫原性の上昇が見られ、投与中に抗体価は上昇し、追跡調査期に低下した。陽性の検体が得られた時の本被験者のベリムマブ血中濃度を測定したところ、治療域内であった。本被験者では免疫原性に関連する臨床所見は認められなかった。プラセボ iv 群で免疫原性が陽性となった被験者について調査したところ、ベリムマブの存在がないことが確認された（血中濃度が定量限界未満）。用いた抗薬物抗体のアッセイ法は統計学的に偽陽性となる確率を含むため、真の陽性率は不明であり、プラセボ iv 群で偽陽性の結果が得られたことは予想外ではなかった。一過性及び持続性を含む合計の陽性率は 2%（15/705 例）であり、ベリムマブの過去の試験と同様に低かった。

### 2.7.4.4.3.4.　　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では合計 37 例で抗ベリムマブ抗体が持続性の陽性となり、その内訳は BEL112626 試験が 7 例、BEL112233 試験が 2 例、BEL112234 試験が 28 例であった。37 例のうち 21 例は最終評価時に 1 回のみ持続性の陽性となり、16 例は試験中に 1 回のみ持続性の陽性となった。この 16 例では、その後の評価時に再び持続性の陽性となった被験者はなく、5 例が一過性の陽性となった。この 5 例では、局所部位反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

### 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1. 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1. 性別

IV-CRD 試験では女性被験者が全体の 94%を占めていた。そのため、女性被験者の有害事象プロファイルは試験全体の有害事象プロファイルを代表するものであった。SLE の有病率は女性で高く、女性が 90%を占めることが知られており[Ward, 2004]、これは想定されたことであった。男性被験者は全体の 6.0%（129/2133 例）と少なく、性差及び性別サブグループ内での投与群間差に関して、意味のある結論は得られなかった。

##### 2.7.4.5.1.2. 年齢

IV-CRD 試験で有害事象の年齢（65 歳以上、65 歳未満）別集計を行ったが、65 歳以上の被験者は全体の 2%未満（35/2133 例）と少なく、年齢サブグループ間、及び 65 歳以上のサブグループ内の投与群間で意味のある比較を行うことはできなかった。

##### 2.7.4.5.1.3. 人種

IV-CRD 試験において、有害事象の人種別サブグループ解析を行った。有害事象の概略のサブグループ解析を表 2.7.4.5-1 に示す。

白人サブグループにおける有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループと同程度であった。白人サブグループでは、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の間に重要な差は認められなかった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、白人サブグループでの有害事象プロファイルは全体集団の有害事象プロファイルと同様であった。白人サブグループでは SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が最も高く、また、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群がわずかに高かった。その他の SOC では、有害事象の発現割合に白人サブグループのプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の間で顕著な差はなく、白人サブグループとそれ以外の被験者の間でも顕著な差は認められなかった。

アジア人サブグループにおける有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループと同程度であった。アジア人サブグループでは、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の間に重要な差は認められなかった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、アジア人サブグループでの有害事象プロファイルは全体集団の有害事象プロファイルと同様であった。アジア人サブグループでは SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象、次いで「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合が高く、これらの発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。SOC 全体を通した有害事象の発現割合に関して、アジア人サブグループとそれ以外のサブグループの間で顕著な差は認められなかった。

黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおける有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループと同程度であった。黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループでは、有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

一方、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合は、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループがそれ以外のサブグループに比べて高かった。しかし、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループでは、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で低かった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループでは SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が最も高く、これらの感染症の発現割合はそれ以外のサブグループと同程度であった。SOC「筋骨格系および結合組織障害」、「眼障害」、「胃腸障害」及び「皮膚障害」の有害事象の発現割合は、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループがそれ以外のサブグループに比べてわずかに高かったが、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループ内では、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で発現割合は同程度であった。この他の SOC に関しては、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループ内、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループとそれ以外のサブグループの間で有害事象の発現割合に顕著な差は認められなかった。

アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループにおける有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループに比べて低かった。アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループ内では、有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループの有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループに比べて低かった。しかし、アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループ内では、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で発現割合は同程度であった。

ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系の被験者の組入れは非常に少なかったため（5 例）、このサブグループと全体集団、このサブグループ内でのベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群間の比較を行うことはできなかった。

アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）サブグループでは、有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合は AIA 以外のサブグループに比べてわずかに低かった。AIA サブグループ内では、有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器障害」及び「皮膚障害」の有害事象の発現割合は AIA サブグループで低かった。AIA サブグループ内では、これらの SOC の有害事象の発現割合にベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の間で顕著な差は認められなかった。「眼障害」及び「神経系障害」の有害事象の発現割合は、AIA サブグループが AIA 以外のサブグループに比べてわずかに高かった。AIA サブグループ内では、眼障害の発現割合はプラセボ iv 群（6.9%）に比べてベリムマブ iv 群（11.4～13.3%）で高く、神経系障害の発現割合はプラセボ iv 群（42.0%）に比べてベリムマブ iv 群（35.4～38.9%）で低かった。

## 表 2.7.4.5-1　人種サブグループ別の有害事象の概略：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

| | 白人 | | | | アジア人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=350<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=350<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=76<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=338<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=120<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=115<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=1<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=131<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 323 (92.3) | 328 (93.7) | 75 (98.7) | 316 (93.5) | 114 (95.0) | 108 (93.9) | 1 (100.0) | 123 (93.9) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 173 (49.4) | 166 (47.4) | 33 (43.4) | 147 (43.5) | 32 (26.7) | 28 (24.3) | 0 | 37 (28.2) |
| 重篤な有害事象 | 55 (15.7) | 75 (21.4) | 10 (13.2) | 58 (17.2) | 14 (11.7) | 22 (19.1) | 0 | 25 (19.1) |
| 重度の有害事象 | 55 (15.7) | 61 (17.4) | 15 (19.7) | 53 (15.7) | 12 (10.0) | 15 (13.0) | 1 (100.0) | 20 (15.3) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 19 (5.4) | 24 (6.9) | 1 (1.3) | 15 (4.4) | 9 (7.5) | 3 (2.6) | 0 | 9 (6.9) |
| | 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | | | | アラスカ先住民又はアメリカインディアン | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=74<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=72<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=31<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=78<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=128<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=135<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=3<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=126<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 69 (93.2) | 70 (97.2) | 28 (90.3) | 73 (93.6) | 115 (89.8) | 119 (88.1) | 3 (100.0) | 112 (88.9) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 28 (37.8) | 34 (47.2) | 17 (54.8) | 35 (44.9) | 52 (40.6) | 42 (31.1) | 3 (100.0) | 50 (39.7) |
| 重篤な有害事象 | 21 (28.4) | 14 (19.4) | 5 (16.1) | 19 (24.4) | 17 (13.3) | 14 (10.4) | 0 | 15 (11.9) |
| 重度の有害事象 | 20 (27.0) | 14 (19.4) | 9 (29.0) | 17 (21.8) | 17 (13.3) | 14 (10.4) | 1 (33.3) | 13 (10.3) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 7 (9.5) | 9 (12.5) | 2 (6.5) | 9 (11.5) | 13 (10.2) | 5 (3.7) | 1 (33.3) | 12 (9.5) |
| | ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | | | | アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 [1] | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=3<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=1<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=1<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=174<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=180<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=175<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 3 (100.0) | 1 (100.0) | — | 1 (100.0) | 157 (90.2) | 163 (90.6) | — | 158 (90.3) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 0 | 0 | — | 0 | 72 (41.4) | 62 (34.4) | — | 71 (40.6) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | — | 0 | 30 (17.2) | 24 (13.3) | — | 28 (16.0) |
| 重度の有害事象 | 0 | 0 | — | 0 | 29 (16.7) | 22 (12.2) | — | 23 (13.1) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0 | 1 (100.0) | — | 0 | 17 (9.8) | 11 (6.1) | — | 18 (10.3) |

Data Source: IV-ISS T219, T220, T221, T222, T223, T224

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. BEL110751、BEL110752 試験のみ。

#### 2.7.4.5.1.4. SELENA SLEDAI スコア

IV-CRD 試験では、有害事象の発現割合はベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者と 9 点以下の被験者で同程度であった。重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合は SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下の被験者に比べ、スコアが 10 点以上の被験者でわずかに高かった。しかし、両サブグループ内では、有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合に関して、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の間で顕著な差はないと考えられた。

SOC 別に有害事象を検討した場合、高頻度に発現した有害事象（SOC「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）の発現割合は SELENA SLEDAI スコアに基づく両サブグループで同程度であり、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の発現割合も同程度であった。

#### 2.7.4.5.1.5. 腎機能低下

腎機能低下者を対象としたベリムマブの試験は実施していない。また、臨床試験では重度のループス腎炎の被験者を除外したため、重度の腎疾患を有する被験者の登録は限られている。

高分子化合物では糸球体濾過が妨げられるため、モノクローナル抗体の場合、腎排泄の寄与は低いと考えられる。

SLE 患者を対象とした静脈内投与の臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析において、ベースライン時のクレアチニンクリアランス推定値がベリムマブのクリアランスの統計学的に有意な共変量であったが、その影響は顕著なものではなかった。また、尿蛋白高値（2 g/24 hr 以上）も、母集団薬物動態解析において統計学的に有意な共変量であり、クリアランスの 13%増加が認められた。しかしながら、クレアチニンクリアランスの低下及び蛋白尿の増加がベリムマブのクリアランスに及ぼす影響は顕著なものではなかった（2.7.2.3.1.3.3.1.及び 2.7.2.3.1.3.10.2.）。以上のことから、腎機能の低下した患者で用量調節を行う必要はないと考えられる。

IV-CRD 試験では、ベースラインの尿蛋白が 2 g/24 hr 以上の被験者と 2 g/24 hr 未満の被験者で有害事象の発現割合は類似していた。ベースラインの尿蛋白が 2 g/24 hr 以上の被験者数は少なかったため、カテゴリー別の有害事象や SOC 別の有害事象に関して意味のある比較を行うことはできなかった。

ベリムマブの排泄は腎臓に依存しないことから、腎機能が低下した患者の治療に関連して重大な問題が生じる可能性は低いと考えられる。

#### 2.7.4.5.1.6. 肝機能低下

ベリムマブのようなIgG1分子は、肝臓組織だけでなく、広範に分布する蛋白分解酵素によって代謝されると考えられることから、肝機能が変化してもベリムマブの消失に影響が生じる可能性は低い。ベリムマブの母集団薬物動態解析において、薬物動態パラメータに影響する可能性がある因子として、ベースライン時のALT及びAST値を検討したが、統計学的に有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.1.3.10.3.）。肝機能が低下した患者で用量調節を行う必要性は低いと考えられる。

### 2.7.4.5.2. 外因性要因

IV-CRD試験では、外因性要因（地域、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの免疫抑制剤使用）別に有害事象の検討を行った。

#### 2.7.4.5.2.1. 地域

IV-CRD試験において、有害事象の地域別サブグループ解析を行った。有害事象の概略のサブグループ解析を表 2.7.4.5-2 に示す。

米国／カナダサブグループにおける有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループに比べてわずかに高かった。しかし、米国／カナダサブグループ内では、有害事象の発現割合はベリムマブiv群とプラセボiv群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は米国／カナダサブグループとそれ以外のサブグループで同程度であり、米国／カナダサブグループ内では、重篤な有害事象の発現割合はプラセボiv群とベリムマブiv群で同程度であった。重度の有害事象の発現割合は米国／カナダサブグループがそれ以外のサブグループに比べてわずかに高かったが、米国／カナダサブグループ内での重度の有害事象の発現割合はプラセボiv群とベリムマブiv群で同程度であった。

SOC別に有害事象を検討した場合、SOC「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「神経系障害」の有害事象の発現割合は、概して米国／カナダサブグループがそれ以外のサブグループに比べて高かった。しかし、米国／カナダサブグループ内では、発現割合はベリムマブiv群とプラセボiv群で同程度であった。

米州（米国／カナダを除く）サブグループにおける有害事象の発現割合はそれ以外のサブグループと同程度であり、米州（米国／カナダを除く）サブグループ内では、有害事象の発現割合はベリムマブiv群とプラセボiv群で類似していた。重篤な有害事象、重度の有害事象のいずれについても、その発現割合は米州（米国／カナダを除く）サブグループがそれ以外のサブグループに比べてわずかに低く、米州（米国／カナダを除く）サブグループ内での発現割合はプラセボiv群とベリムマブiv群で同程度であった。

SOC別に有害事象を検討した場合、大部分のSOCでは、米州（米国／カナダを除く）サブグループがそれ以外のサブグループに比べて有害事象発現割合がわずかに低かった。しかし、米州（米国／カナダを除く）サブグループ内での有害事象発現割合は、ベリムマブとプラセボiv群で同程度であった。

西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループにおける有害事象の発現割合は、それ以外のサブグループと同程度であった。西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループ内では、有害事象の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で高かった。この傾向は重篤な有害事象及び重度の有害事象も同様であり、西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループにおける発現割合はそれ以外のサブグループに比べてわずかに高く、また、西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループ内での発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、高頻度に認められた有害事象（「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）の発現割合は西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループとそれ以外のサブグループで同程度であり、また、いずれのサブグループにおいても、有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群でおおむね同程度であった。

東欧サブグループにおける有害事象の発現割合は、それ以外のサブグループに比べてわずかに高かった。しかし、東欧サブグループ内では、有害事象発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で同程度又は低かった。東欧サブグループにおける重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現パターンは、それ以外のサブグループに比べて多様であり、明白な傾向は認められなかった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、東欧サブグループ内での有害事象発現割合はプラセボ iv 群及びベリムマブ iv 群を通して多様であり、その発現割合は東欧以外のサブグループに比べておおむね低かった。しかし、東欧サブグループの被験者数（n=191、9%）はそれ以外の被験者に比べてはるかに少ないことに注意する必要があり、これが SOC 別に評価した有害事象の発現割合の変動原因となった可能性がある。

アジア人サブグループにおける有害事象の発現割合は、それ以外のサブグループとで同程度であった。アジア人サブグループ内では、有害事象発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。しかし、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合はアジア人サブグループとそれ以外のサブグループで同程度であった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、高頻度に認められた有害事象（「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「全身障害および投与局所様態」）の発現割合はアジア人サブグループとそれ以外のサブグループで同程度であったが、例外として「神経系障害」の発現割合はアジア人サブグループがそれ以外のサブグループに比べてわずかに低く、「皮膚および皮下組織障害」の発現割合はアジア人サブグループがそれ以外のサブグループに比べてわずかに高かった。全般的に、アジア人サブグループ内で SOC 別に検討した有害事象の発現割合は、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

## 表 2.7.4.5-2　地域サブグループ別の有害事象の概略：52 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

| | 米国／カナダ | | | | 米州（米国／カナダを除く）[1] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=258<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=269<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=111<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=247<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=175<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=169<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=172<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 250 (96.9) | 260 (96.7) | 107 (96.4) | 237 (96.0) | 157 (89.7) | 151 (89.3) | — | 157 (91.3) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 112 (43.4) | 131 (48.7) | 53 (47.7) | 113 (45.7) | 81 (46.3) | 56 (33.1) | — | 69 (40.1) |
| 重篤な有害事象 | 50 (19.4) | 47 (17.5) | 15 (13.5) | 45 (18.2) | 22 (12.6) | 26 (15.4) | — | 20 (11.6) |
| 重度の有害事象 | 47 (18.2) | 43 (16.0) | 26 (23.4) | 47 (19.0) | 23 (13.1) | 22 (13.0) | — | 20 (11.6) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 19 (7.4) | 15 (5.6) | 4 (3.6) | 19 (7.7) | 14 (8.0) | 10 (5.9) | — | 11 (6.4) |
| | 西欧[2]／オーストラリア／イスラエル | | | | 東欧[3] | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=70<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=68<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=79<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=69<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=61<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=61<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 59 (84.3) | 62 (91.2) | — | 72 (91.1) | 60 (87.0) | 54 (88.5) | — | 50 (82.0) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 39 (55.7) | 36 (52.9) | — | 34 (43.0) | 29 (42.0) | 24 (39.3) | — | 24 (39.3) |
| 重篤な有害事象 | 9 (12.9) | 18 (26.5) | — | 24 (30.4) | 13 (18.8) | 14 (23.0) | — | 6 (9.8) |
| 重度の有害事象 | 12 (17.1) | 17 (25.0) | — | 15 (19.0) | 12 (17.4) | 8 (13.1) | — | 5 (8.2) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 5 (7.1) | 10 (14.7) | — | 6 (7.6) | 4 (5.8) | 4 (6.6) | — | 2 (3.3) |
| | アジア[4] | | | | | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=103<br>n (%) | 1 mg/kg-iv 群<br>N=106<br>n (%) | 4 mg/kg-iv 群<br>N=0<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=115<br>n (%) | | | | |
| 有害事象発現例数 | 98 (95.1) | 99 (93.4) | — | 109 (94.8) | | | | |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 24 (23.3) | 23 (21.7) | — | 29 (25.2) | | | | |
| 重篤な有害事象 | 13 (12.6) | 20 (18.9) | — | 22 (19.1) | | | | |
| 重度の有害事象 | 10 (9.7) | 14 (13.2) | — | 16 (13.9) | | | | |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 6 (5.8) | 3 (2.8) | — | 7 (6.1) | | | | |

Data Source: IV-ISS T7, T237, T238, T239, T240, T241

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

1. アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー、コスタリカ、メキシコ、プエルトリコ
2. オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国
3. ルーマニア、ロシア、チェコ、ポーランド、スロバキア
4. 香港、インド、韓国、フィリピン、台湾

#### 2.7.4.5.2.2. ベースラインのステロイド投与量

IV-CRD 試験では、有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下のサブグループと 7.5 mg/日超のサブグループで同程度であった。これらのサブグループ内では、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の間で重要な差は認められなかった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、高頻度に発現した有害事象のプロファイルはステロイド投与量が 7.5 mg/日以下のサブグループと 7.5 mg/日超のサブグループで類似していたが、例外として「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は 7.5 mg/日以下のサブグループに比べて 7.5 mg/日超のサブグループでわずかに低かった。これらのサブグループ内では、有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

#### 2.7.4.5.2.3. ベースラインの免疫抑制剤使用

IV-CRD 試験では、ベースラインに免疫抑制剤を投与していたサブグループでは、投与していなかったサブグループに比べて有害事象、重篤な有害事象又は重度の有害事象の発現割合がわずかに高かった。しかし、これらのサブグループ内では、有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

SOC 別に有害事象を検討した場合、高頻度に認められた有害事象（「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「胃腸障害」）の発現割合は、免疫抑制剤を投与していたサブグループが投与していなかったサブグループに比べてわずかに高かった。これらのサブグループ内での有害事象発現割合は、ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。

### 2.7.4.5.3. 薬物相互作用

ベリムマブは高分子化合物であり、チトクローム P450 ファミリーの酵素群による代謝を受けないと考えられる。そのため、ベリムマブの薬物動態に及ぼす薬物相互作用を検討する試験は実施しなかった。また、ベリムマブは特異性の高いモノクローナル抗体であるため、薬力学的薬物相互作用の可能性を検討する試験についても実施しなかった。

薬物相互作用試験は実施しなかったが、IV-CRD 試験では SLE の標準治療にベリムマブを併用投与したときの評価を行った。これらの試験では、被験者はベリムマブ又はプラセボの投与に加えてステロイド、抗マラリア薬、その他の免疫抑制剤（例：メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン）、NSAID、アスピリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）等の様々な種類の薬剤の併用投与を受けた。母集団薬物動態解析で、併用薬（免疫抑制剤、抗マラリア薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アスピリンを含む NSAID）は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。ベリムマブのクリアランスに対して統計学的に有意な影響を及ぼす併用薬として、ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬が特定されたが、クリアランスの上昇の程度は小さく、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた（2.7.2.3.1.3.11.）。

#### 2.7.4.5.3.1. ワクチン接種に対する影響

ベリムマブのワクチン接種に対する影響を BEL110751 試験のサブ試験として解析した。本調査では、破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザの予防ワクチンについて検討した。限定的なデータではあるが、ベリムマブの投与が抗体価に大きな変化を引き起こすことはなく、変化があったとしても投与群を通して同様であることが示された。更に、試験前のワクチン接種による防御免疫反応の持続性にベリムマブの投与は影響を及ぼさなかった。

また、SLE 患者を対象としてベリムマブが 23 価肺炎球菌ワクチンに対する内因性の反応を減弱させるかどうかを評価するために、多施設共同、無作為化、オープンラベル、第 IV 相の BEL115470 試験を実施した。この試験ではベリムマブ投与開始前（Early cohort）又は投与開始から 24 週間後（Late cohort）に 23 価肺炎球菌ワクチンを接種した場合の反応を比較した。肺炎球菌ワクチンに免疫応答を示した被験者の割合を図 2.7.4.5-1 に示す。1 種類以上の血清型で陽性反応が得られた被験者の割合は Early cohort（32/33 例、97.0%）と Late cohort（40/41 例、97.6%）で差は見られなかった。より広範な反応が得られた被験者（血清型 2 種類以上～10 種類以上）の割合では、Early cohort と Late cohort でわずかな差が見られたのみであった。23 種類の血清型のうち 10 種類以上で陽性免疫反応が得られた被験者の割合は Early cohort、Late cohort ともに 85%を超えていた。この結果から、ベリムマブを投与している患者に肺炎球菌ワクチンを接種しても、効果が減弱する懸念はないと考えられる。

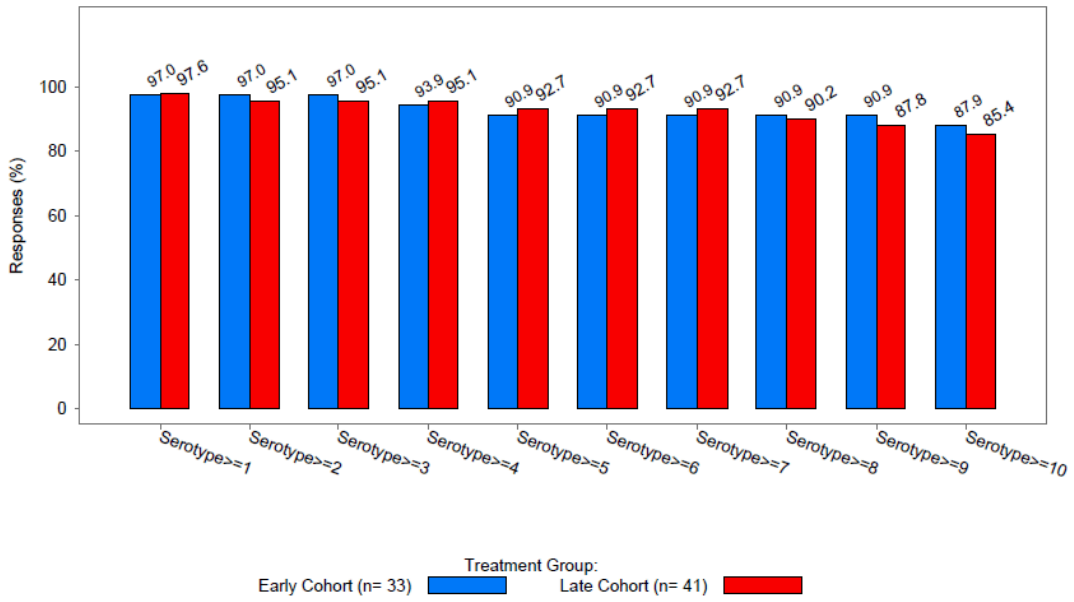



**図 2.7.4.5-1 肺炎球菌ワクチンに免疫応答を示した被験者の割合（As-treated 集団）（BEL115470 試験）**

Data Source: BEL115470 Figure 2.3
Early cohort：ベリムマブ投与前にワクチン接種、Late cohort：ベリムマブ投与開始 24 週間後にワクチン接種

#### 2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

サルを用いたベリムマブの非臨床試験では、最大用量 150 mg/kg-iv の隔週 1 回投与、最大 21 週間投与において母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性は確認されなかった（2.6.6.6.3.）。投与に関連する所見としては、母動物及び出生児において予測された B 細胞の可逆的な減少が、出生児において IgM の可逆的な減少が認められたのみであった。B 細胞数は、ベリムマブ投与終了後、母動物ではおおよそ分娩後 1 年、出生児では生後 3 ヵ月までには回復した。子宮内でベリムマブの曝露を受けた出生児の IgM 値は、生後 6 ヵ月までには回復した。サルにおいて、ベリムマブの胎盤通過性及び乳汁移行性が確認されたが、ヒト乳汁中に移行するかは不明である。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在するものの、公表データでは、新生児及び乳児が乳汁を摂取することによって、これらの母体抗体が臨床的意義のある程度まで血中へ吸収されることはないことが示唆されている[Van de Perre, 2003]。

臨床試験及び自発報告において、ベリムマブを投与された患者の妊娠が報告されている。ベリムマブの臨床試験では妊娠した女性を除外し、被験者はベリムマブ投与開始 1 ヵ月前から投与終了後 8 週間まで避妊することが規定されていた。臨床試験への組入れ後に妊娠した被験者は治験薬の投与を中止するよう規定していた。妊娠可能な女性に対しては、ベリムマブの投与期間中及び投与終了から最低 4 ヵ月間は妊娠を避けるよう指導すること。

症例報告からは妊婦への投与に関して新たな重要な安全性情報は報告されていない。現時点で先天異常等の傾向は認められていないが、このような比較的稀な転帰に関して意義のある結論が得られるほどの妊婦への投与経験はない。妊娠の転帰に関して更に検討するため、BENLYSTA Pregnancy Registry（BPR）が現在進行中であり、受胎前 4 ヵ月以内及び／又は妊娠中にベリムマブの静脈内投与を受けたことがある SLE 患者において、妊娠の自発報告及び妊娠の転帰に関するデータを前向きに収集している。本調査では皮下投与を受けた患者のデータも同様に収集する予定である。

2016 年 3 月 8 日時点におけるすべての臨床試験（完了又は継続中）、自発報告、製造販売後調査、BPR における妊娠の転帰を表 2.7.4.5-3 に示す。これには静脈内投与を受けた患者の他に、皮下投与を受けた患者のデータも含まれている。妊娠の検索は SMQ「妊娠と新生児のトピック」に基づき行い、安全性データベースを用いて妊娠したすべての患者を含めた。60 歳以上の女性と成人男性（パートナーの妊娠が報告された場合を除く）は対象から除外した。

2016 年 3 月 8 日時点で、製造販売後調査で 125 件の妊娠が報告されている。このうち 40 件（32%）が生児出生と報告された。妊娠の転帰の情報が得られた 63 件（中絶を除く）のうち 22 件（35%）が胎児消失（死産又は流産）と報告された。また、生児出生 40 件のうち 4 件（10%）で先天異常が認められた。臨床試験でベリムマブ又は盲検治験薬を投与された被験者では、妊娠の転帰の情報が得られた 96 件（中絶を除く）のうち 33 件（34%）が胎児消失と報告された。これらの値は SLE 患者での背景推定値（4～43%）[Andrade, 2008; Clowse, 2005; Rahman, 1998; Yan Yuen, 2008]と一致していた。生児出生は 62 件であり、このうち 4 件（6.5%）で先天異常が認められた。この値は SLE 集団における先天異常発生率（7.1%）[Nili, 2013]よりもわずかに低かった。

## 表 2.7.4.5-3　臨床試験、自発報告、製造販売後調査、BPR における妊娠の転帰 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ

| 転帰[1] | 静脈内投与対照試験（完了）二重盲検期[2] | | 皮下投与対照試験（完了）二重盲検期[2] | | 静脈内投与オープンラベル試験（完了又は継続中） | 皮下投与オープンラベル試験（完了又は継続中） | 静脈内投与盲検試験（継続中） | BPR | その他[3] | 合計 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ベリムマブ | プラセボ | ベリムマブ | プラセボ | ベリムマブ | ベリムマブ | 盲検下 | ベリムマブ | ベリムマブ | ベリムマブ | ベリムマブ+盲検下 | プラセボ |
| 妊娠件数 | 41 | 7 | 8 | 3 | 70 | 10 | 45 | 24 | 101 | 254 | 299[6] | 10 |
| 追跡不能又は不明 | 6 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 32 | 45 | 46 | 2 |
| 妊娠中 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 11 | 2 | 21 | 27 | 38 | 0 |
| 妊娠の転帰の情報あり | 35 | 6 | 7 | 2 | 62 | 9 | 33 | 21 | 48 | 182 | 215 | 8 |
| 中絶、先天性異常なし | 18 | 2 | 0 | 1 | 20 | 4 | 8 | 1 | 5 | 48 | 56 | 3 |
| 中絶、先天性異常あり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中絶以外 | 17 | 4 | 7 | 1 | 42 | 5 | 25 | 20 | 43 | 134 | 159 | 5 |
| 子宮外妊娠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[5] | 0 | 1[5] | 1[5] | 2[5] | 0 |
| 流産（22 週未満）、先天性異常なし | 7 | 3 | 2 | 0 | 11 | 0 | 8 | 3 | 19 | 42 | 50 | 3 |
| 流産（22 週未満）、先天性異常あり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 死産、先天性異常なし | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| 胎児消失率（流産又は死産）, n/n (%) | 8/17 (47.06) | 4/4 (100.00) | 2/7 (28.57) | 0/1 (0.00) | 11/42 (26.19) | 0/5 (0.00) | 12/25 (48.00) | 3/20 (15.00) | 19/43 (44.19) | 43/134 (32.09) | 55/159 (34.59) | 4/5 (80.00) |
| 生児出生（出生児） | 9 | 0 | 5 | 1 | 31 | 5 | 12 | 17 | 23 | 90 | 102 | 1 |
| 先天性異常なし | 8 | 0 | 5 | 1 | 29 | 4 | 12 | 13 | 23 | 82 | 94 | 1 |
| 先天性異常あり | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 4 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| 生児での先天性異常発生率[4], n/n (%) | 1/9 (11.11) | 0 | 0/5 (0.00) | 0/1 (0.00) | 2/31 (6.45) | 1/5 (20.00) | 0/12 (0.00) | 4/17 (23.53) | 0/23 (0.00) | 8/90 (8.89) | 8/102 (7.84) | 0/1 (0.00) |

1. 卵子提供者、パートナーの妊娠（4 例）は含まない。
2. 静脈内投与の BEL113750 試験、皮下投与の BEL112341 試験の二重盲検期を含む。
3. 自発報告、BPR 以外の製造販売後調査からの報告を含む。
4. 出産前の場合を除く。先天性心臓欠陥は先天異常ではなく抗 Ro 抗体及び／又は抗 La 抗体に起因すると考えられる。染色体 11/13 の不均衡型転座、ダンディー・ウォーカー症候群、両側性の腎腫大、肺動脈弁狭窄症、軽度のエブスタイン奇形、両側性の内反尖足、心室中隔欠損が含まれる。
5. 子宮外妊娠は流産又は死産には含めなかった。
6. 299 例のうち 254 例がベリムマブ（ベリムマブの列にも含まれている）、45 例が盲検下である。

#### 2.7.4.5.5. 過量投与

生殖発生毒性試験では 150 mg/kg-iv までのベリムマブをサルに投与した結果、悪影響は認められず、SLE の臨床試験において検討された最高用量（28 日毎に 10 mg/kg-iv 投与、Day 14 の負荷投与を含む）に対し、十分な安全域が担保されている（2.4.4.）。

ベリムマブの最大耐量は得られていない。静脈内投与の第 I 相用量漸増試験（LBSL01 試験）では最大 20 mg/kg を 2 回投与したが、被験者に用量制限毒性は確認されなかった（2.7.4.2.1.7.1.3.）。また、20 mg/kg 投与を 1 mg/kg、4 mg/kg 又は 10 mg/kg 投与と比較したとき、副作用の発現割合又は重症度の上昇は認められなかった。

ベリムマブの過量投与の情報は限られている。しかし、自発報告では 12 例の過量投与が報告されている。過量投与に関連した有害事象はベリムマブ投与で予測されたものと一致していた。ほとんどは非重篤であり、患者の体重変動が原因で過量投与となったもので、インフルエンザ、悪心、浮動性めまい及び膣感染等の有害事象を発現したと報告されている。ベリムマブ 2400 mg が単回投与された 1 例は重篤と判断された。クリニックの最終来院日に過量投与が判明し、担当医師の助手が患者に緊急治療室を受診するよう指示し、患者は悪心、頭痛及び動悸等の「注入による反応」により入院した。事象はすべて回復し、ベリムマブの投与再開後に再発することもなかった。

#### 2.7.4.5.6. 薬物乱用

化合物の種類（完全なヒトモノクローナル抗体）から、ベリムマブの乱用の可能性が問題となるとは考えられない。

#### 2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

ベリムマブは消失半減期が長いため（母集団薬物動態解析では 1 mg/kg 静脈内投与で 12.5 日、10 mg/kg 静脈内投与で 19.4 日[Struemper, 2013]）、長期継続投与試験に移行しなかった被験者では治験薬投与中止 4 週後及び 8 週後に追跡調査を実施した。IV-CRD 試験では、臨床試験の追跡調査期間には治験薬投与中止による有害事象の発現割合又は重症度の上昇は見られなかった。治療期に認められなかった新たな有害事象の発現は示唆されなかった。追跡調査期間又は最終連絡時点に報告された有害事象は、ベリムマブ iv 群に無作為化された被験者とプラセボ iv 群に無作為化された被験者で同様であった。いくつかの試験では、追跡調査期間の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群よりもプラセボ iv 群で高かった。したがって、ベリムマブ投与後に離脱症状や疾患重症度の悪化は確認されなかった。

休薬及び反跳現象を評価するために BEL116027 試験を実施中である。BEL116027 試験はベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与に加えて標準治療の投与を受けている、疾患活動性の低い SLE の被験者を対象とした 52 週間のオープンラベル、非無作為試験である。ベリムマブを 24 週間休薬した後に再開し、28 週間投与したときの有効性を、ベリムマブを休薬せずに 52 週間連続で投与したときと比較して評価する。本試験は休薬群（50 例）、投与継続群（50 例）及び長期中止群（35 例）で構成される。2016 年 3 月 8 日現在、13 件の重篤な有害事象が報告されている。これらの重篤な有害事象のレビューからは、ベリムマブの既知の安全性プロファイルとの違いは示唆されていない。

#### 2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するベリムマブの影響を調査する試験は実施されていない。ベリムマブの薬理作用又は副作用プロファイルからこれらの活動への有害作用は予測されていない。

### 2.7.4.6. 市販後データ

#### 2.7.4.6.1. 海外における市販後データ

ベリムマブは、2011 年 3 月 9 日に米国で SLE 治療薬として承認を取得して以来、70 ヵ国以上で承認を取得している（2017 年 6 月時点）。ベリムマブ 1 回の静脈内投与あたりの平均投与量を米国では 760 mg、それ以外の欧州、アジア等の国では 700 mg と仮定すると、約 37081 人・年に使用されたと推定される（2016 年 3 月 9 日時点）。

ベリムマブの安全性プロファイルは継続的にモニターされ、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）に反映される。なお、最新の CCSI を含む CCDS Version Number 13 は 1.6.3.に示した。

#### 2.7.4.6.2. 海外で報告された重篤な有害事象

2016 年 3 月 8 日までに入手した自発報告における本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.6-1 に示す。

**表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧**

対象期間：2011 年 3 月 9 日から 2016 年 3 月 8 日まで
本表は以下のデータを含む。
- 対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した重篤な有害事象
- 対象期間内に海外の臨床試験および市販後報告から入手した本剤との関連が否定できないすべての重篤な有害事象
- 本表には報告された有害事象に対し MedDRA（Version 19.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 汎血球減少症 | 7 |
| | | 貧血 | 6 |
| | | 血球減少症 | 2 |
| | | 骨髄機能不全 | 2 |
| | | 再生不良性貧血 | 1 |
| | | 鉄欠乏性貧血 | 1 |
| | | 骨髄毒性 | 1 |
| | 凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く） | 凝血異常 | 2 |
| | | 播種性血管内凝固 | 1 |
| | | 特発性血腫 | 1 |
| | | 抗リン脂質抗体症候群 | 1 |
| | | 出血性素因 | 1 |
| | 血液学的障害 NEC | 血液障害 | 1 |
| | 溶血およびその関連状態 | 溶血 | 1 |
| | | クームス試験陽性溶血性貧血 | 1 |
| | | 溶血性貧血 | 1 |
| | 血小板障害 | 血小板減少症 | 4 |
| | | 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 |
| | 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害 | 脾臓障害 | 1 |
| | 白血球障害 | 白血球減少症 | 45 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 白血球障害 | 好中球減少症 | 19 |
| | | 発熱性好中球減少症 | 4 |
| | | リンパ球減少症 | 1 |
| | | 無顆粒球症 | 1 |
| 心臓障害 | 不整脈 | 心停止 | 7 |
| | | 心房細動 | 4 |
| | | 頻脈 | 3 |
| | | 胎児不整脈 | 2 |
| | | 無脈性電気活動 | 1 |
| | | 完全房室ブロック | 1 |
| | | 胎児一過性徐脈異常 | 1 |
| | | 心室細動 | 1 |
| | | 洞性頻脈 | 1 |
| | | 心室性頻脈 | 1 |
| | | 心房粗動 | 1 |
| | | 胎児徐脈 | 1 |
| | | 胎児頻脈 | 1 |
| | | 心室性期外収縮 | 1 |
| | 心障害徴候および症状 | 動悸 | 2 |
| | | チアノーゼ | 1 |
| | | 心障害 | 1 |
| | 心臓弁膜障害 | 三尖弁閉鎖不全症 | 3 |
| | 冠動脈障害 | 心筋梗塞 | 8 |
| | | 狭心症 | 4 |
| | | 急性心筋梗塞 | 2 |
| | | 冠動脈閉塞 | 1 |
| | 心不全 | 心不全 | 5 |
| | | うっ血性心不全 | 2 |
| | | 心原性ショック | 2 |
| | | 急性心不全 | 1 |
| | 心筋障害 | うっ血性心筋症 | 1 |
| | | 心筋症 | 1 |
| | | 心筋炎 | 1 |
| | 心膜障害 | 心膜炎 | 10 |
| | | 心嚢液貯留 | 8 |
| | | 胸膜心膜炎 | 1 |
| | | ループス心膜炎 | 1 |
| | | 心タンポナーデ | 1 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 先天性心血管系障害 | 心室中隔欠損症 | 2 |
| | | 心房中隔欠損症 | 2 |
| | | 先天性心ブロック | 1 |
| | | 心中隔欠損 | 1 |
| | | 動脈管開存症 | 1 |
| | | エプスタイン奇形 | 1 |
| | 先天性筋骨格系および結合組織障害 | 弯足 | 1 |
| | 先天性神経学的障害 | 先天性水頭症 | 1 |
| | 先天性腎尿路系障害 | 先天性水腎症 | 1 |
| 耳および迷路障害 | 聴覚障害 | 難聴 | 2 |
| | | 片耳難聴 | 1 |
| | | 両耳難聴 | 1 |
| | 内耳および第 8 脳神経障害 | 回転性めまい | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 耳部障害 NEC | 耳部腫脹 | 1 |
| | | 耳漏 | 1 |
| 内分泌障害 | 視床下部および下垂体障害 | 尿崩症 | 1 |
| | 甲状腺障害 | 甲状腺機能亢進症 | 2 |
| | | 甲状腺腫瘤 | 1 |
| | 副腎障害 | クッシング症候群 | 1 |
| 眼障害 | 緑内障および高眼圧症 | 閉塞隅角緑内障 | 1 |
| | 眼部感染、刺激症状および炎症 | 潰瘍性角膜炎 | 1 |
| | | 嚢胞様黄斑浮腫 | 1 |
| | 眼神経筋障害 | 眼筋麻痺 | 2 |
| | 視覚障害 | 失明 | 2 |
| | | 霧視 | 1 |
| | | 視神経症 | 1 |
| | | 一過性失明 | 1 |
| | | 視力低下 | 1 |
| | | 片側失明 | 1 |
| 胃腸障害 | 膵外分泌障害 | 膵炎 | 9 |
| | | 急性膵炎 | 4 |
| | | 膵萎縮 | 1 |
| | | 慢性膵炎 | 1 |
| | | 膵壊死 | 1 |
| | | 浮腫性膵炎 | 1 |
| | | アルコール性膵炎 | 1 |
| | 消化管の状態 NEC | 胃腸障害 | 1 |
| | 消化管出血 NEC | 血便排泄 | 3 |
| | | 直腸出血 | 2 |
| | | 胃腸出血 | 2 |
| | | メレナ | 1 |
| | | 胃出血 | 1 |
| | 消化管炎症性疾患 | 胃炎 | 2 |
| | | 大腸炎 | 1 |
| | | 胃十二指腸炎 | 1 |
| | | 潰瘍性大腸炎 | 1 |
| | | 腸炎 | 1 |
| | 消化管運動および排泄障害 | 下痢 | 11 |
| | | 胃排出不全 | 1 |
| | | 巨大結腸 | 1 |
| | | 血性下痢 | 1 |
| | | 消化管運動障害 | 1 |
| | 消化管徴候および症状 | 悪心 | 6 |
| | | 嘔吐 | 3 |
| | | 腹痛 | 3 |
| | | 上腹部痛 | 1 |
| | 消化管狭窄および閉塞 | 腸閉塞 | 5 |
| | | 腸管狭窄 | 1 |
| | | 胃腸管閉塞 | 1 |
| | 消化管潰瘍および穿孔 | 消化性潰瘍 | 1 |
| | | 胃潰瘍 | 1 |
| | | 直腸潰瘍 | 1 |
| | | 消化管穿孔 | 1 |
| | | 大腸穿孔 | 1 |
| | 消化管血行障害 | 腸管虚血 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 口腔内軟部組織疾患 | 口唇腫脹 | 1 |
| | | 口内炎 | 1 |
| | | 口腔障害 | 1 |
| | 腹膜および後腹膜疾患 | 腹水 | 6 |
| | 舌疾患 | 舌腫脹 | 4 |
| | | 舌潰瘍 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 投与部位反応 | 注入部位反応 | 1 |
| | 体温異常 | 発熱 | 7 |
| | | 低体温 | 1 |
| | 致命的転帰 | 死亡 | 54 |
| | | 脳死 | 1 |
| | | 突然死 | 1 |
| | | 心突然死 | 1 |
| | 全身障害 NEC | 胸痛 | 7 |
| | | 疼痛 | 6 |
| | | 倦怠感 | 6 |
| | | 胸部不快感 | 6 |
| | | 多臓器機能不全症候群 | 5 |
| | | 無力症 | 4 |
| | | 異常感 | 3 |
| | | 歩行不能 | 3 |
| | | 末梢腫脹 | 2 |
| | | 腫脹 | 2 |
| | | 末梢性浮腫 | 2 |
| | | インフルエンザ様疾患 | 2 |
| | | 不明確な障害 | 2 |
| | | 漿膜炎 | 1 |
| | | 随伴疾患悪化 | 1 |
| | | 歩行障害 | 1 |
| | | 状態悪化 | 1 |
| | | 分泌物分泌 | 1 |
| | | 非心臓性胸痛 | 1 |
| | | 仮死 | 1 |
| | | 非特異反応 | 1 |
| | | 悪寒 | 1 |
| | | 疾患再発 | 1 |
| | | 顔面浮腫 | 1 |
| | | 炎症 | 1 |
| | 治療的効果および非治療的効果（毒性を除く） | 薬効欠如 | 1 |
| | | 有害事象 | 1 |
| | 組織障害 NEC | 小結節 | 1 |
| | | 壊死 | 1 |
| | | 出血性嚢胞 | 1 |
| | | 治癒不良 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 肝および肝胆道系障害 | 自己免疫性肝炎 | 4 |
| | | 脂肪肝 | 3 |
| | | 肝不全 | 3 |
| | | 肝硬変 | 2 |
| | | 原発性胆汁性肝硬変 | 2 |
| | | ループス肝炎 | 1 |
| | | 肝腎症候群 | 1 |
| | | 急性肝炎 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 肝および肝胆道系障害 | 肝損傷 | 1 |
| | | 肝機能異常 | 1 |
| 免疫系障害 | アレルギー性疾患 | アナフィラキシー反応 | 18 |
| | | 過敏症 | 12 |
| | | アナフィラキシーショック | 2 |
| | | 薬物過敏症 | 2 |
| | | アナフィラキシー様ショック | 1 |
| | | 血清病様反応 | 1 |
| | 免疫障害 NEC | 腎移植拒絶反応 | 1 |
| | 免疫不全症候群 | 免疫抑制 | 6 |
| | | 低γグロブリン血症 | 3 |
| | | 免疫不全症 | 2 |
| 感染症および寄生虫症 | 細菌感染症 | 蜂巣炎 | 24 |
| | | ブドウ球菌感染 | 10 |
| | | 細菌性肺炎 | 9 |
| | | 細菌性腎盂腎炎 | 4 |
| | | 細菌性関節炎 | 4 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 4 |
| | | ブドウ球菌性敗血症 | 3 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 3 |
| | | サルモネラ症 | 3 |
| | | 細菌性尿路感染 | 3 |
| | | 肺炎球菌性肺炎 | 2 |
| | | 大腸菌感染 | 2 |
| | | 肺炎球菌性髄膜炎 | 2 |
| | | 細菌性敗血症 | 2 |
| | | 髄膜炎菌性菌血症 | 1 |
| | | 大腸菌性敗血症 | 1 |
| | | シュードモナス感染 | 1 |
| | | ブドウ球菌性尿路感染 | 1 |
| | | レンサ球菌性髄膜炎 | 1 |
| | | セラチア性菌血症 | 1 |
| | | レンサ球菌性肺炎 | 1 |
| | | 細菌性副鼻腔炎 | 1 |
| | | ロドコッカス感染 | 1 |
| | | 大腸菌性尿路感染 | 1 |
| | | 細菌重複感染 | 1 |
| | | クレブシエラ性敗血症 | 1 |
| | | ヘリコバクター感染 | 1 |
| | | β溶血性レンサ球菌感染 | 1 |
| | | 肺炎球菌感染 | 1 |
| | | ノカルジア症 | 1 |
| | | 細菌感染 | 1 |
| | | 細菌の過剰増殖 | 1 |
| | | シュードモナス菌性肺感染 | 1 |
| | | 百日咳 | 1 |
| | | サルモネラ菌性胃腸炎 | 1 |
| | | 細菌性咽頭炎 | 1 |
| | | レンサ球菌性咽頭炎 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 真菌感染症 | ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 4 |
| | | 全身性真菌症 | 2 |
| | | 食道カンジダ症 | 2 |
| | | アスペルギルス感染 | 2 |
| | | 真菌感染 | 1 |
| | | 全身性カンジダ | 1 |
| | | クリプトコッカス症 | 1 |
| | | 口腔カンジダ症 | 1 |
| | | 肺真菌症 | 1 |
| | | カンジダ感染 | 1 |
| | | 脳アスペルギルス症 | 1 |
| | | ヒストプラスマ症 | 1 |
| | 詳細不明な感染体による感染症 | 肺炎 | 102 |
| | | 敗血症 | 36 |
| | | 尿路感染 | 20 |
| | | 下気道感染 | 13 |
| | | 敗血症性ショック | 12 |
| | | 気道感染 | 10 |
| | | 肺感染 | 8 |
| | | 腎感染 | 7 |
| | | 心内膜炎 | 6 |
| | | 皮下組織膿瘍 | 6 |
| | | 尿路性敗血症 | 5 |
| | | 創傷感染 | 5 |
| | | 髄膜炎 | 5 |
| | | 歯感染 | 4 |
| | | 歯膿瘍 | 4 |
| | | 胃腸炎 | 3 |
| | | 憩室炎 | 3 |
| | | 気管支炎 | 3 |
| | | 腎盂腎炎 | 3 |
| | | 感染性関節炎 | 3 |
| | | 急性腎盂腎炎 | 3 |
| | | 医療機器関連感染 | 2 |
| | | 菌血症 | 2 |
| | | 虫垂炎 | 2 |
| | | 脊髄炎 | 2 |
| | | 骨盤内炎症性疾患 | 2 |
| | | 骨髄炎 | 2 |
| | | 上気道感染 | 2 |
| | | 四肢膿瘍 | 2 |
| | | 限局性感染 | 2 |
| | | 骨盤膿瘍 | 2 |
| | | 感染 | 2 |
| | | 膿瘍 | 2 |
| | | 卵管炎 | 1 |
| | | 子宮感染 | 1 |
| | | 壊死性筋膜炎 | 1 |
| | | 傍脊椎膿瘍 | 1 |
| | | 涙嚢炎 | 1 |
| | | 膿痂疹 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 詳細不明な感染体による感染症 | 扁桃炎 | 1 |
| | | 感染性下痢 | 1 |
| | | 精巣炎 | 1 |
| | | 会陰膿瘍 | 1 |
| | | 病原体耐性 | 1 |
| | | 眼窩周囲感染 | 1 |
| | | 腹部感染 | 1 |
| | | 腹膜炎 | 1 |
| | | 汗腺感染 | 1 |
| | | 感染性胸水 | 1 |
| | | 消化管感染 | 1 |
| | | 感染性腱鞘炎 | 1 |
| | | 日和見感染 | 1 |
| | | 唾液腺膿瘍 | 1 |
| | | 歯肉膿瘍 | 1 |
| | | 蓄膿 | 1 |
| | | 外陰部膿瘍 | 1 |
| | | 肛門膿瘍 | 1 |
| | | 創部膿瘍 | 1 |
| | | 胃感染 | 1 |
| | | 毛包炎 | 1 |
| | | 唾液腺炎 | 1 |
| | | 感染性大腸炎 | 1 |
| | | 脊髄感染 | 1 |
| | | 寄生虫性胃腸炎 | 1 |
| | | 異型肺炎 | 1 |
| | | 卵巣膿瘍 | 1 |
| | マイコバクテリア感染症 | 結核 | 3 |
| | | 肺結核 | 3 |
| | | マイコバクテリア感染 | 2 |
| | | 結核性胸膜炎 | 2 |
| | | 脾臓結核 | 1 |
| | | 中枢神経系結核 | 1 |
| | | 播種性結核 | 1 |
| | | 皮膚結核 | 1 |
| | | 結核性髄膜炎 | 1 |
| | | マイコバクテリウム・アブセサス感染 | 1 |
| | | マイコバクテリウム・ケロナエ感染 | 1 |
| | ウイルス感染症 | 帯状疱疹 | 14 |
| | | サイトメガロウイルス感染 | 8 |
| | | ウイルス性胃腸炎 | 6 |
| | | 進行性多巣性白質脳症 | 5 |
| | | ウイルス性肺炎 | 3 |
| | | JC ウイルス感染 | 2 |
| | | ウイルス性髄膜炎 | 2 |
| | | サイトメガロウイルス性大腸炎 | 2 |
| | | ウイルス性上気道感染 | 2 |
| | | インフルエンザ | 2 |
| | | 皮膚播種性帯状疱疹 | 2 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | ウイルス感染症 | ノロウイルス性胃腸炎 | 1 |
| | | 水痘帯状疱疹性肺炎 | 1 |
| | | 単純ヘルペス | 1 |
| | | 急性 B 型肝炎 | 1 |
| | | インフルエンザ性肺炎 | 1 |
| | | 播種性帯状疱疹 | 1 |
| | | 口腔ヘルペス | 1 |
| | | サイトメガロウイルス血症 | 1 |
| | | 単純ヘルペス性咽頭炎 | 1 |
| | | 陰部帯状疱疹 | 1 |
| | | ヘルペスウイルス感染 | 1 |
| | | ヘルペス性皮膚炎 | 1 |
| | | 口腔ウイルス感染 | 1 |
| | | 眼部単純ヘルペス | 1 |
| | | 眼帯状疱疹 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 骨および関節損傷 | 股関節部骨折 | 4 |
| | | 脊椎骨折 | 2 |
| | | 骨盤骨折 | 1 |
| | | 手首関節骨折 | 1 |
| | | 腰椎骨折 | 1 |
| | | 多発骨折 | 1 |
| | | 大腿骨頚部骨折 | 1 |
| | | 脊椎圧迫骨折 | 1 |
| | 曝露、化学的損傷および中毒 | 妊娠時曝露 | 1 |
| | | 各種物質毒性 | 1 |
| | | 直接接触を介した曝露 | 1 |
| | 物理的要因による損傷 | 熱射病 | 1 |
| | 損傷 NEC | 創傷 | 2 |
| | | 挫傷 | 2 |
| | | 転倒 | 1 |
| | | 頭部損傷 | 1 |
| | | 創傷出血 | 1 |
| | | 耳部損傷 | 1 |
| | | 脊髄損傷 | 1 |
| | | 交通事故 | 1 |
| | 処置による損傷および合併症 NEC | 注入に伴う反応 | 12 |
| | | 心臓弁破裂 | 1 |
| | | ペンチレータ離脱不成功 | 1 |
| | | 予防接種の効果不良 | 1 |
| | 製品使用に関する問題 | 過少量投与 | 1 |
| | | 過量投与 | 1 |
| 臨床検査 | 心血管系検査（酵素検査を除く） | 心拍数増加 | 1 |
| | | 心電図 ST 部分上昇 | 1 |
| | | 血圧異常 | 1 |
| | | 血圧上昇 | 1 |
| | 血液学的検査（血液型検査を含む） | ヘモグロビン減少 | 1 |
| | | 白血球数増加 | 1 |
| | | 血小板数減少 | 1 |
| | 肝胆道系検査 | 肝酵素上昇 | 5 |
| | | 肝機能検査値上昇 | 1 |
| | | トランスアミナーゼ上昇 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 肝胆道系検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 |
| | 免疫学的およびアレルギー検査 | 補体因子減少 | 1 |
| | | 抗ミトコンドリア抗体 | 1 |
| | 代謝、栄養学的および血液ガス検査 | 酸素飽和度低下 | 1 |
| | 微生物学的および血清学的検査 | JC ウイルス検査陽性 | 1 |
| | 神経学、特殊感覚および精神医学的検査 | CSF 蛋白増加 | 1 |
| | | CSF 検査異常 | 1 |
| | 腎尿路系検査および尿検査 | 尿中蛋白陽性 | 1 |
| | | 血中クレアチニン増加 | 1 |
| | 呼吸器系検査（血液ガス検査を除く） | 胸部コンピュータ断層撮影異常 | 1 |
| | 蛋白および化学的検査 NEC | C-反応性蛋白増加 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 食欲および総合的栄養摂取障害 | 食欲減退 | 4 |
| | | 栄養補給障害 | 3 |
| | 電解質および水分バランス異常 | 脱水 | 3 |
| | | 電解質失調 | 1 |
| | | 低カリウム血症 | 1 |
| | 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 2 型糖尿病 | 1 |
| | | 低血糖 | 1 |
| | 蛋白およびアミノ酸代謝障害 NEC | 低アルブミン血症 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 骨壊死 | 5 |
| | | 顎骨壊死 | 1 |
| | | 骨痛 | 1 |
| | 結合組織障害（先天性障害を除く） | 全身性エリテマトーデス | 140 |
| | | シェーグレン症候群 | 3 |
| | | 混合性結合組織病 | 2 |
| | | 全身性硬化症 | 1 |
| | | 強皮症 | 1 |
| | | 強皮症様反応 | 1 |
| | 関節障害 | 関節痛 | 7 |
| | | 多発性関節炎 | 5 |
| | | 関節炎 | 3 |
| | | SLE 関節炎 | 2 |
| | | 関節リウマチ | 2 |
| | | 関節腫脹 | 1 |
| | | 乾癬性関節症 | 1 |
| | 筋障害 | 筋力低下 | 2 |
| | | 多発性筋炎 | 1 |
| | 筋骨格系および結合組織障害 NEC | 背部痛 | 2 |
| | | 頚部痛 | 1 |
| | | 運動性低下 | 1 |
| | | 筋骨格硬直 | 1 |
| | 滑膜および滑液包障害 | 滑膜炎 | 1 |
| | 腱、靭帯および軟骨障害 | 肋軟骨炎 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 良性乳房新生物（乳頭を含む） | 乳管内乳頭腫 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む） | 乳癌 | 9 |
| | | 浸潤性乳管癌 | 1 |
| | | 乳管内増殖性病変 | 1 |
| | 良性皮膚新生物 | 皮膚乳頭腫 | 1 |
| | | メラノサイト性母斑 | 1 |
| | 良性内分泌新生物 | 甲状腺腺腫 | 1 |
| | | 副腎の良性新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の内分泌新生物 | 甲状腺癌 | 2 |
| | | 乳頭様甲状腺癌 | 2 |
| | | 神経内分泌癌 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の消化管新生物 | 遠隔転移を伴う膵癌 | 1 |
| | | 肛門扁平上皮癌 | 1 |
| | | 直腸癌 | 1 |
| | | 結腸癌 | 1 |
| | | 膵癌 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の肝胆道系新生物 | 肝内胆管癌 | 1 |
| | 白血病 | 急性骨髄性白血病 | 3 |
| | | 骨髄異形成症候群 | 1 |
| | | 慢性リンパ性白血病 | 1 |
| | ホジキン病 | ホジキン病 | 1 |
| | リンパ腫 NEC | リンパ腫 | 3 |
| | | 中枢神経系リンパ腫 | 1 |
| | 非ホジキン B 細胞性リンパ腫 | B 細胞性リンパ腫 | 3 |
| | | びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期 | 1 |
| | | エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫 | 1 |
| | | びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 | 1 |
| | 組織型不明の非ホジキンリンパ腫 | 非ホジキンリンパ腫第 4 期 | 1 |
| | | 非ホジキンリンパ腫 | 1 |
| | 悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物 | 悪性新生物 | 3 |
| | | 扁平上皮癌 | 1 |
| | | 腺癌 | 1 |
| | 形質細胞新生物 | 形質細胞性骨髄腫 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物 | 腎細胞癌 | 2 |
| | | 腎癌 | 1 |
| | | 膀胱癌 | 1 |
| | | 腎明細胞癌 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物 | 外陰部癌 | 1 |
| | | 子宮頚部扁平上皮癌 | 1 |
| | | 遠隔転移を伴う卵巣癌 | 1 |
| | | 子宮頚部癌 | 1 |
| | | 子宮癌 | 1 |
| | | 子宮内膜癌第 1 期 | 1 |
| | | 境界悪性卵巣粘液性腫瘍 | 1 |
| | | 女性生殖器の悪性新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 | 前立腺癌 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 非小細胞肺癌 | 2 |
| | | 肺新生物 | 1 |
| | | 肺の悪性新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 基底細胞癌 | 3 |
| | | 皮膚癌 | 2 |
| | | 皮膚有棘細胞癌 | 2 |
| | | ボーエン病 | 2 |
| | | 悪性黒色腫 | 1 |
| | 転移 | 中枢神経系転移 | 1 |
| 神経系障害 | 中枢神経系感染および炎症 | 横断性脊髄炎 | 3 |
| | | ループス脳炎 | 3 |
| | 中枢神経系血管障害 | 脳血管発作 | 7 |
| | | 一過性脳虚血発作 | 6 |
| | | 脳出血 | 3 |
| | | 虚血性脳卒中 | 2 |
| | | 脳虚血 | 2 |
| | | ファール病 | 2 |
| | | 視床梗塞 | 1 |
| | | 破裂性脳動脈瘤 | 1 |
| | | 髄膜出血 | 1 |
| | | 横静脈洞血栓症 | 1 |
| | | くも膜下出血 | 1 |
| | | 頭蓋内動脈瘤 | 1 |
| | | 大脳動脈閉塞 | 1 |
| | | 脳アミロイド血管障害 | 1 |
| | | 脳血管炎 | 1 |
| | | 頭蓋内静脈洞血栓症 | 1 |
| | | 脳低酸素症 | 1 |
| | | 虚血性脳梗塞 | 1 |
| | 脳神経障害（新生物を除く） | 顔面麻痺 | 6 |
| | | 球麻痺 | 1 |
| | | 第 3 脳神経麻痺 | 1 |
| | | 視神経炎 | 1 |
| | 脱髄疾患 | 多発性硬化症 | 2 |
| | 脳症 | 脳症 | 2 |
| | 頭痛 | 頭痛 | 6 |
| | | 片頭痛 | 3 |
| | 頭蓋内圧亢進および水頭症 | 脳浮腫 | 2 |
| | 精神的機能障害 | 認知障害 | 1 |
| | 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 不全片麻痺 | 5 |
| | | 片麻痺 | 3 |
| | | 単麻痺 | 1 |
| | | 麻痺 | 1 |
| | | ジストニア | 1 |
| | | 脊髄麻痺 | 1 |
| | 神経学的障害 NEC | 意識消失 | 9 |
| | | 失語症 | 5 |
| | | 失神 | 4 |
| | | 刺激無反応 | 2 |
| | | 傾眠 | 2 |
| | | 錯感覚 | 2 |
| | | 浮動性めまい | 2 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 神経学的障害 NEC | 意識レベルの低下 | 2 |
| | | 中枢神経系ループス | 1 |
| | | 大脳障害 | 1 |
| | | 会話障害 | 1 |
| | | 神経痛 | 1 |
| | | 意識変容状態 | 1 |
| | | 知覚過敏 | 1 |
| | | 神経精神ループス | 1 |
| | | 神経学的症状 | 1 |
| | 神経筋障害 | 重症筋無力症 | 1 |
| | 末梢性ニューロパチー | 多発ニューロパチー | 2 |
| | | 神経炎 | 1 |
| | | ギラン・バレー症候群 | 1 |
| | 発作（亜型を含む） | 痙攣発作 | 19 |
| | | 全身性強直性間代性発作 | 3 |
| | | てんかん重積状態 | 2 |
| | | 強直性間代性運動 | 2 |
| | | てんかん | 1 |
| | 脊髄および神経根障害 | 脊髄症 | 1 |
| | 脳器質性疾患 | 頭蓋内腫瘤 | 1 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 流産および死産 | 自然流産 | 19 |
| | | 胎児死亡 | 3 |
| | | 稽留流産 | 1 |
| | 胎児合併症 | 胎児水腫 | 2 |
| | | 胎児障害 | 1 |
| | | 胎児発育遅延 | 1 |
| | 分娩時母体合併症 | 前期破水 | 1 |
| | 妊娠時母体合併症 | 胎盤早期剥離 | 4 |
| | | 子癇前症 | 2 |
| | 新生児および周産期における状態 | 早産児 | 1 |
| | | 新生児黄疸 | 1 |
| | 胎盤、羊膜および羊膜腔障害（出血を除く） | 羊水過多 | 1 |
| 精神障害 | 不安障害および不安症状 | 不安 | 5 |
| | | ストレス | 1 |
| | | 激越 | 1 |
| | | パニック発作 | 1 |
| | 譫妄（錯乱を含む） | 錯乱状態 | 2 |
| | 抑うつ性気分障害 | うつ病 | 8 |
| | | 大うつ病 | 3 |
| | | 抑うつ気分 | 1 |
| | 思考障害および認知障害 | 幻覚 | 2 |
| | 躁病と双極性気分障害 | 双極性障害 | 1 |
| | 行動に現れるパーソナリティ障害 | 自己中心性 | 1 |
| | | 攻撃性 | 1 |
| | 精神医学的障害 NEC | 身体疾患による精神障害 | 1 |
| | 統合失調症およびその他の精神障害 | 精神病性障害 | 3 |
| | | 統合失調症 | 1 |
| | 睡眠障害 | 不眠症 | 4 |
| | 自殺および自傷行動 NEC | 自殺念慮 | 30 |
| | | 自殺企図 | 4 |
| | | 故意の自傷行為 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 精神障害 | 自殺および自傷行動 NEC | 自殺行為 | 1 |
| | 気分障害 NEC | 易刺激性 | 1 |
| | 身体症状症および関連症 | 心因性発作 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 腎症 | ループス腎炎 | 29 |
| | | ネフローゼ症候群 | 3 |
| | | 腎炎 | 2 |
| | | 膜性糸球体腎炎 | 2 |
| | | 尿細管間質性腎炎 | 1 |
| | | 増殖性糸球体腎炎 | 1 |
| | | 糸球体腎炎 | 1 |
| | | グッドパスチャー症候群 | 1 |
| | 腎障害（腎症を除く） | 腎不全 | 13 |
| | | 急性腎障害 | 6 |
| | | 腎機能障害 | 5 |
| | | 腎障害 | 2 |
| | | 腎損傷 | 2 |
| | | 無尿 | 1 |
| | | 腎腫大 | 1 |
| | | 水腎症 | 1 |
| | | 腎線維症 | 1 |
| | | 腎血管血栓症 | 1 |
| | 尿路系徴候および症状 | 尿閉 | 4 |
| | | 蛋白尿 | 2 |
| | | 血尿 | 1 |
| | | 頻尿 | 1 |
| | 尿石症 | 腎結石症 | 7 |
| | | 尿管結石症 | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 子宮頚部障害（感染および炎症を除く） | 子宮頚部障害 | 1 |
| | 閉経関連症状 | 閉経後出血 | 2 |
| | 月経周期および子宮出血障害 | 不正子宮出血 | 1 |
| | 卵巣および卵管障害 | 卵巣嚢胞 | 2 |
| | | 卵巣嚢胞破裂 | 1 |
| | 生殖器系障害 NEC | 性器出血 | 1 |
| | 外陰腟障害（感染および炎症を除く） | 腟出血 | 5 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 気管支障害（新生物を除く） | 喘息 | 5 |
| | | 喘鳴 | 1 |
| | | 気管支拡張症 | 1 |
| | | 気管支痙攣 | 1 |
| | | 慢性閉塞性肺疾患 | 1 |
| | 下気道障害（閉塞および感染を除く） | 間質性肺疾患 | 3 |
| | | 急性呼吸窮迫症候群 | 3 |
| | | 肺うっ血 | 2 |
| | | 特発性肺線維症 | 1 |
| | | 肺線維症 | 1 |
| | | ループス肺臓炎 | 1 |
| | | 肺胞出血 | 1 |
| | | 器質化肺炎 | 1 |
| | 胸膜障害 | 胸水 | 5 |
| | | 気胸 | 3 |
| | | 胸膜炎 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 胸膜障害 | ループス胸膜炎 | 1 |
| | 肺血管障害 | 肺塞栓症 | 8 |
| | | 肺高血圧症 | 3 |
| | | 肺動脈性肺高血圧症 | 2 |
| | | 肺梗塞 | 1 |
| | 呼吸器系障害 NEC | 呼吸困難 | 15 |
| | | 呼吸不全 | 5 |
| | | 急性呼吸不全 | 5 |
| | | 咽喉絞扼感 | 4 |
| | | 呼吸窮迫 | 3 |
| | | 低酸素症 | 3 |
| | | 肺出血 | 3 |
| | | 肺障害 | 3 |
| | | 咳嗽 | 2 |
| | | 湿性咳嗽 | 2 |
| | | 呼吸停止 | 2 |
| | | 咽喉刺激感 | 1 |
| | | 肺痛 | 1 |
| | | 肺腫瘤 | 1 |
| | | 胸膜痛 | 1 |
| | | 過換気 | 1 |
| | | 口腔咽頭痛 | 1 |
| | | 気道浮腫 | 1 |
| | | 呼吸障害 | 1 |
| | 胸郭障害（肺および胸膜を除く） | 縮小肺症候群 | 1 |
| | 上気道障害（感染を除く） | 喉頭浮腫 | 10 |
| | | 口腔咽頭腫脹 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 血管浮腫および蕁麻疹 | 血管浮腫 | 13 |
| | | 顔面腫脹 | 1 |
| | | 蕁麻疹 | 1 |
| | 角化および皮膚異栄養性障害 | 過角化 | 1 |
| | 表皮および皮膚異常 | 皮膚エリテマトーデス | 9 |
| | | 発疹 | 5 |
| | | 全身性エリテマトーデス皮疹 | 4 |
| | | そう痒症 | 4 |
| | | 多形紅斑 | 3 |
| | | 水疱 | 3 |
| | | 水疱性皮膚炎 | 3 |
| | | 皮膚障害 | 2 |
| | | スティーブンス・ジョンソン症候群 | 2 |
| | | 皮膚壊死 | 2 |
| | | アレルギー性皮膚炎 | 1 |
| | | そう痒性皮疹 | 1 |
| | | 丘疹性皮疹 | 1 |
| | | 皮膚疼痛 | 1 |
| | | 急性皮膚エリテマトーデス | 1 |
| | | 丘疹 | 1 |
| | | 湿疹 | 1 |
| | | 亜急性皮膚エリテマトーデス | 1 |
| | | 皮膚病変 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 表皮および皮膚異常 | 好中球性皮膚症 | 1 |
| | | 全身性皮疹 | 1 |
| | | 紅斑性皮疹 | 1 |
| | 皮膚および皮下組織障害 NEC | 壊疽性膿皮症 | 1 |
| | | 脂肪織炎 | 1 |
| | 皮膚血管異常 | 血管炎性皮疹 | 1 |
| | | 電撃性紫斑病 | 1 |
| | | 皮膚血管炎 | 1 |
| | | 過敏性血管炎 | 1 |
| 社会環境 | 生活スタイル問題 | 障害者 | 12 |
| 外科および内科処置 | 骨および関節治療手技 | 股関節形成 | 5 |
| | | 四肢手術 | 4 |
| | | 膝関節形成 | 4 |
| | | 股関節手術 | 3 |
| | | 肩回旋筋腱板修復 | 2 |
| | | 関節形成 | 2 |
| | | 肩関節手術 | 2 |
| | | 関節固定術 | 1 |
| | | 肩関節形成 | 1 |
| | | 骨切除 | 1 |
| | | 下肢切断 | 1 |
| | | 手切断 | 1 |
| | 乳房治療手技 | 乳房切除 | 1 |
| | 眼科治療手技 | 白内障手術 | 1 |
| | 消化管治療手技 | 結腸瘻造設 | 3 |
| | | ヘルニア修復 | 1 |
| | | 膵切除 | 1 |
| | | 結腸切除 | 1 |
| | | 虫垂切除 | 1 |
| | | 結腸手術 | 1 |
| | 血液およびリンパ組織治療手技 | 脾摘 | 1 |
| | | 輸血 | 1 |
| | | 骨髄移植 | 1 |
| | | リンパ節切除 | 1 |
| | 頭頚部治療手技 | 副鼻腔手術 | 1 |
| | | 鼻手術 | 1 |
| | 肝胆道系治療手技 | 胆嚢切除 | 2 |
| | | 胆嚢手術 | 1 |
| | 神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技 | 末梢神経手術 | 1 |
| | | 手根管除圧 | 1 |
| | | 外科的脊椎固定 | 1 |
| | 産婦人科治療手技 | 人工流産 | 2 |
| | | 子宮摘出 | 1 |
| | | 子宮頚管拡張および子宮内容物除去 | 1 |
| | | 子宮内膜アブレーション | 1 |
| | 腎尿路系治療手技 | 透析 | 1 |
| | | 膀胱手術 | 1 |
| | 呼吸器系治療手技 | 気管内挿管 | 3 |
| | | 機械的換気 | 2 |
| | | 気管切開 | 1 |
| | 呼吸器系治療手技 | 酸素補充 | 1 |

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 外科および内科処置 | 軟部組織治療手技 | 腱切離 | 1 |
| | 治療的手技および補助療法 NEC | 入院 | 23 |
| | | ステント装着 | 3 |
| | | 緩和ケア | 2 |
| | | 支援的ケア | 1 |
| | | 集中治療 | 1 |
| | | 外科手術 | 1 |
| | | 化学療法 | 1 |
| | | 生命維持 | 1 |
| | | 椎間関節ブロック | 1 |
| | 血管治療手技 | 中心静脈カテーテル留置 | 3 |
| | | 血栓除去 | 1 |
| | | 冠動脈バイパス | 1 |
| | | 大静脈フィルター挿入 | 1 |
| | | 血管形成 | 1 |
| | | 冠動脈ステント挿入 | 1 |
| 血管障害 | 瘤および動脈解離 | 大動脈解離 | 1 |
| | 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 動脈閉塞性疾患 | 1 |
| | | 四肢壊死 | 1 |
| | | 末梢動脈閉塞 | 1 |
| | | 梗塞 | 1 |
| | | 動脈狭窄 | 1 |
| | 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 低血圧 | 4 |
| | | ショック | 2 |
| | | 循環虚脱 | 1 |
| | | 血液量減少性ショック | 1 |
| | 塞栓症および血栓症 | 深部静脈血栓症 | 5 |
| | | 血栓症 | 3 |
| | | 塞栓症 | 3 |
| | | 血栓性静脈炎 | 1 |
| | 血管障害 NEC | 末梢血管障害 | 1 |
| | | ほてり | 1 |
| | 血管性出血障害 | 出血 | 2 |
| | | 内出血 | 1 |
| | 高血圧性血管障害 | 高血圧クリーゼ | 3 |
| | | 高血圧 | 3 |
| | 血管の炎症 | 血管炎 | 7 |
| | | ループス血管炎 | 1 |
| 製品の問題 | 医療機器に関する問題 | 医療機器破損 | 1 |
| | | 医療機器不具合 | 1 |

## 2.7.5. 参考文献

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum. 1999 Sep;42(9):1785-96.

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. Arthritis Rheum. 2004 Nov;50(11):3418-26.

Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. Arthritis Rheum. 2001 Apr;45(2):191-202.

Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. Ann Rheum Dis. 2006 Sep;65(9):1168-74.

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Qual Life Res. 2004; Mar;13(2):283-98.

Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. Neurology. 2010 Oct 12;75(15):1326-32.

Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]. Clin Exp Rheumatol. 2008 Mar-Apr;26(2):268-74.

Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1865-7.

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005 May;52(5):1481-90.

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012b Nov;71(11):1771-82.

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum. 1992 Jun;35(6):630-40.

Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus. 2016 Jun;25(7):699-709.

Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005 Jun;21;142(12 Pt 1):953-62.

Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999 Feb;10(2):413-24.

Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005 May;32(5):811-9.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308.

Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev. 2006 Mar;5(3):180-6.

Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus. 2009 Sep;18(10):869-74.

Chun JH, Shin KC, Park CW, et al. Clinical Manifestations On Systemic Lupus Erythematosus. J Korean Rheum Assoc. 1994 Jul;1(2):159-68.

Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. Lupus. 2005;14(8):593-7.

Crow MK. Developments in the clinical understanding of lupus. Arthritis Res Ther.2009;11(5):245.

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.

Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. Lupus. 2013 Jan;22(1):63-72.

Eickenberg S, Mickholz E, Jung E, et al. Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R110.

EuroQol Research Foundation. EQ-5D. Available at URL(2016.9): http://www.euroqol.org.

FACIT.org. FACIT-Fatigue Scale. Available at URL(2016.10): http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires.

FDA. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. Available at URL (2016.11): http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf. 2001:

Feng PH. Systemic lupus erythematosus: the face of Asia. Ann N Y Acad Sci. 2007 Jun;1108:114-20.

Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al. A multiethnic multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. Arthritis Rheum. 2007 May 15;57(4):576-84.

Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus. 2012 Sep;21(10):1063-76.

Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008 Dec;15;59(12):1796-804.

Furie R, Stohl W, Ginzler EM et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a Phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2008;10(5):R109.

Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009 Sep;15;61(9):1143-51.

Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41(2):300-9.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996 Mar;39(3):363-9.

Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):377-9.

Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2002;11(4):234-9.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jun;64(6):797-808.

Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med. 1993 Jul;86(7):447-58.

Isenberg DA, Gordon C; BILAG Group. British Isles Lupus Assessment Group. From BILAG to BLIPS—disease activity assessment in lupus past, present and future. Lupus. 2000;9(9):651-4.

Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Med Res Opin. 2009 Jun;25(6):1501-14.

Kang KY, Kim HO, Yoon HS, et al. Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. Clin Rheumatol. 2010 Apr;29(4):381-8.

Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013 Oct;22(11):1192-9.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

Manzi S. Lupus update: perspective and clinical pearls. Cleve Clin J Med. 2009 Feb;76(2):137-42.

Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Oct;64(10):3364-73.

Mok CC, Lau CS. Lupus in Hong Kong Chinese. Lupus. 2003;12(9):717-22.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk?. Autoimmun Rev. 2008 Dec;8(2):144-6.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2009 Dec;60(12):3761-5.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):3043-51.

Morgan, ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.

Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 2002 Apr;61(4):1502-9.

Navarra SV, King JO. An overview of clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Asia. APLAR Journal of Rheumatology. 2006 Nov; 9: 336-41.

Nili F, McLeod L, O'Connell C, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Apr;35(4):323-8.

Nived O, Bengtsson AA, Jönsen A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy - the importance of early diagnosis illustrated in four cases. Lupus. 2008 Nov;17(11):1036-41.

Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2000 Nov;15;165(10):5970-9.

Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus. 2010 Oct;19(12):1365-73.

Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. Arthritis Rheum. 1991 Aug;34(8):937-44.

Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. Lupus. 1999;8(8):685-91.

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005 Dec;15;353(24):2550-8.

Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1998 Aug;25(8):1526-30.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report－Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.

Shida Y, Takahashi N, Sakamoto T, et al. The pharmacokinetics and safety profiles of belimumab after single subcutaneous and intravenous doses in healthy Japanese volunteers. J Clin Pharm Ther. 2014 Feb;39(1):97-101.

Smolen JS, Strand V, Cardiel M, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. J Rheumatol. 1999 Feb;26(2):504-7.

Strand V, Crawford B. Improvement in health-related quality of life in patients with SLE following sustained reductions in anti-dsDNA antibodies. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2005 Jun;5(3):317-26.

Struemper H, Chen C, Cai W. Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Pharmacol. 2013 Jul;53(7):711-20.

Sung YK, Hur NW, Sinskey JL, et al. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007 May;34(5):987-91.

Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2013 Dec;43(3):352-61.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11):1271-7.

Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2458-66.

Thumboo J, Fong KY, Ng TP, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. J Rheumatol. 1999 Jan;26(1):97-102.

Thumboo J, Fong KY, Chan SP, et al. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000 Jun;27(6):1414-20.

Thumboo J, Wee HL. Systemic lupus erythematosus in Asia: is it more common and more severe? . APLAR Journal of Rheumatology. 2006 Nov; 9: 320-26.

Tumlin JA. Lupus nephritis: histology, diagnosis, and treatment. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(3):188-94.

Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003 Jul 28;21(24):3374-6.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1168-78.

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008 Nov;84(5):548-58.

Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. J Womens Health (Larchmt). 2004 Jul-Aug;13(6):713-8.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.

Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol. 1993;20(3):557-60.

Yamada M, Akita M, Nakagawa T, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of belimumab in Japanese patients with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus. Journal of Drug Assessment. 2013;2:40-8.

Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. Open Rheumatol J. 2008;2:89-98.

Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus. 2001;10(7):505-10.