2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験						
BEL116119	静脈内及び皮下投与したときの PK、安全性、忍容性	非盲検 無作為化 並行群間比較 単回投与	日本人 健康成人男性	ベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与する。	16/16/-	完了 最終報告書 5.3.3.1
患者における PK 及び初期忍容性試験						
BEL114243	安全性、忍容性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同 無作為化 単盲検 プラセボ対照 用量漸増	日本人 SLE 患者	ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを静脈内に単回投与する。	12/12/-	完了 最終報告書 5.3.3.2
LBSL01	安全性、忍容性、免疫原性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	SLE 患者	ベリムマブ 1、4、10、20 mg/kg 又はプラセボを静脈内に単回又は 2 回投与（21 日間隔）する。	70/70/-	完了 最終報告書 5.3.3.2

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
申請する適応症に関する比較対照試験						
LBSL02	有効性 安全性	第 II 相 多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	SLE 患者	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 mg/kg、4 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。 継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期の用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。	二重盲検期 1 mg/kg-iv 群 114/87/- 4 mg/kg-iv 群 111/94/- 10 mg/kg-iv 群 111/90/- プラセボ iv 群 113/93/- 継続投与期 345/321/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056）	有効性 QOL 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	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 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、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 1 mg/kg-iv 群 271/216/- 10 mg/kg-iv 群 273/209/- プラセボ iv 群 275/205/-	実施中 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.1
					76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/- 10 mg/kg-iv 群 273/191/- プラセボ iv 群 275/186/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057）	有効性 QOL 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	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（初回投与日）、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 288/240/- 10 mg/kg-iv 群 290/241/- プラセボ iv 群 287/226/-	完了 最終報告書 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
BEL113750 二重盲検期	有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	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（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	Safety 集団 10 mg/kg-iv 群 470/388/- プラセボ iv 群 235/179/- MITT 集団 10 mg/kg-iv 群 451/372/- プラセボ iv 群 226/170/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
非対照試験						
BEL113750 オープンラベル期及び BEL114333	長期有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	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 安全性報告書 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2.
BEL112626（旧番号：LBSL99）	長期安全性	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	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。	296/-/130	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2
					296/96/-	完了 最終報告書 5.3.5.2
BEL112233（旧番号：HGS1006-C1066）	長期安全性 QOL 有効性	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	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。	268/-/170	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.2
					268/140/-	完了 最終報告書 5.3.5.2

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
BEL112234（旧番号：HGS1006-C1074）	長期安全性	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	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 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2
その他の試験						
BEL115470（旧番号：HGS1006-C1117）	免疫反応に対する影響	多施設共同 無作為化 非盲検	SLE 患者	Early cohort：自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、肺炎球菌ワクチン及び破傷風ワクチン[3]を Day 0（ベリムマブ初回投与 4 週間前）に接種する。ベリムマブ 10 mg/kg を Day 28、42、56、その後 28 日間隔で 32 週時まで静脈内投与する。 Late cohort：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 を Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 28 週時まで静脈内投与する。肺炎球菌ワクチン及び破傷風ワクチンを 24 週時に接種する。	79/69/－	完了 最終報告書 5.3.5.4.

SLE：全身性エリテマトーデス, PK：薬物動態, PD：薬力学, QOL：生活の質

1. 有効性及び安全性試験報告書については、MITT 集団又は ITT 集団の被験者数を示す。ただし BEL113750 試験は Safety 集団及び MITT 集団の両方を提示する。
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。
3. 治験実施計画書第 4 改訂より前に組み入れられた被験者にのみ、肺炎球菌ワクチン接種時に破傷風ワクチン接種も行った（破傷風ワクチンに関する評価は治験実施計画書第 4 改訂で削除した）。

BEL116119試験

BEL116119 試験

1. 治験の標題

GSK1550188 の第 I 相臨床試験
－日本人健康成人男性において、GSK1550188 の静脈内投与および皮下投与後の安全性および薬物動態を検討する、非盲検、ランダム化、群間比較の単回投与試験－

2. 報告書番号

2012N137242_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[redacted]
実施医療機関：[redacted]

4. 公表文献

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;39(1):97-101.

5. 治験期間

2011 年 12 月～2012 年 3 月（追加事後検査 2012 年 4 月)

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 日本人健康成人男性に GSK1550188（以下、ベリムマブ）200 mg を静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態特性を評価する。
- 日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内投与及び皮下投与したときの安全性・忍容性を評価する。

副次目的

- 日本人健康成人男性に静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態及び安全性プロファイルを比較する。

8. 治験方法

主要評価項目

- 薬物動態の評価項目：単回静脈内及び皮下投与後のベリムマブの薬物動態パラメータ［AUC(0-t)、AUC(0-inf)、Cmax、tmax、t1/2］
- 安全性の評価項目：バイタルサイン、心電図、臨床検査、局所（注射部位）の評価、バイオマーカー、免疫原性、有害事象（AE）

副次的評価項目

- ベリムマブ単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ：%AUCex、tlast、CL、Vz、Vss、λz、MRTinf
- ベリムマブ単回皮下投与後の薬物動態パラメータ：バイオアベイラビリティ（F）、AUC(0-7days)、AUC(0-28days)、%AUCex、tlast、CL/F、Vz/F、λz、MRTinf

治験デザイン

本試験は、日本人健康成人男性における非盲検、ランダム化、群間比較の単回投与試験であった。各被験者は、静脈内投与又は皮下投与のうち、いずれか一方のベリムマブの投与を受けた。静脈内投与は約 1 時間（溶解後の希釈した薬液：総量 250 mL）をかけて行い、皮下投与は、大腿部に 10～15 秒かけて行った。

投与群（被験者数）	投与方法
A (n=8)	ベリムマブの 200 mg 単回静脈内投与
B (n=8)	ベリムマブの 200 mg 単回皮下投与

9. 診断及び主要な組入れ基準

年齢 20～55 歳、BMI（body mass index）18.5 以上 25.0 kg/m^2 未満の日本人健康男性を組み入れた。

10. 治療及び投与

被験者は、試験の開始前に投与群 A（ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与）又は B（ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与）のいずれかに割り付けられた。割付けは体重（65 kg 未満及び 65 kg 以上）を層別因子とし、静脈内及び皮下投与群に等しく割り付けた。

治験薬	投与群	単位用量／剤形	用法・期間／投与経路	バッチ番号
ベリムマブ	ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与	1 バイアルに 400 mg／凍結乾燥製剤（溶解及び生理食塩水希釈）	単回投与／静脈内	101250752
	ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与	1 シリンジに 200 mg／液剤のプレフィルドシリンジ	単回投与／皮下	111322818

11. 統計手法

被験者数

各投与経路について、約 8 例の評価を行えるように、16 例を組み入れることとした。

解析対象集団

- All Subjects Population：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者とし、人口統計学データ、安全性、薬力学及びバイオマーカーの解析に用いた。
- Pharmacokinetic（PK）Population：All Subjects Population の被験者のうち、薬物動態の検体が採取され、薬物濃度の測定が行われた被験者とし、薬物動態の解析に用いた。

安全性の解析

AE は MedDRA（version 14.1）を用いてコーディングを行い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。安全性データ（AE、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図）は GSK の IDSL（Integrated Data Standard Library）に従い、表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。

薬物動態の解析

血清中ベリムマブ濃度-時間データから、モデルによらない方法（non-compartmental method）で薬物動態パラメータを算出した。算出したパラメータは AUC(0-t)、AUC(0-inf)、AUC(0-7days)**、AUC(0-28days)**、%AUCex、Cmax、tmax、tlast、CL*、CL/F**、Vz*、Vz/F**、Vss*、t1/2、λz、MRTinf（*：静脈内投与のみ、**：皮下投与のみ）とした。解析には、実採血時間及び実際の投与量を用いて算出した。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）を AUC(0-inf)を用いて算出した。

薬力学的／バイオマーカーの解析

B リンパ球（CD20+）及び血清免疫グロブリンに対して、投与群ごとに要約統計量を算出し、すべてのデータを一覧表で示した。各パラメータに対して、ベースラインからの変化率も要約した。各パラメータの経時推移（平均値及び中央値）を投与群ごとにグラフとして示した。抗ベリムマブ抗体の検査結果を投与群ごとに要約し、すべての結果を一覧表で示した。

12. 治験対象集団の結果

計 16 例の被験者が本試験に参加し、静脈内又は皮下投与のいずれかを受けた。16 例すべての被験者が試験を完了した。被験者数の要約及び人口統計学データの要約を以下に示す。

被験者数	ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与	ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与
予定された被験者数、N	8	8
割り付けられた被験者数、N	8	8
All subjects population の被験者数、n (%)	8 (100)	8 (100)
PK population の被験者数、n (%)	8 (100)	8 (100)
試験を完了した被験者数、n (%)	8 (100)	8 (100)
試験を中止した被験者数、n (%)	0	0

人口統計学データ	ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与 (N=8)	ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与 (N=8)	計 (N=16)
年齢（歳）*	37.0±10.60 (21-51)	34.6±7.33 (24-45)	35.8±8.89 (21-51)
性別：n (%)			
女性	0	0	0
男性	8 (100)	8 (100)	16 (100)
BMI (kg/m^2)*	22.40±1.798 (19.8-24.9)	21.70±2.112 (18.5-23.9)	22.05±1.929 (18.5-24.9)
身長 (cm)*	174.74±6.709 (164.1-184.7)	170.69±3.924) (162.7-176.2)	172.71±5.706 (162.7-184.7)
体重 (kg)*	68.66±10.205 (54.4-85.1)	63.56±7.227 (53.3-71.5)	66.11±8.939 (53.3-85.1)
体重のカテゴリー：n (%)			
65 kg 未満	3 (38)	3 (38)	6 (38)
65 kg 以上	5 (63)	5 (63)	10 (63)
民族：n (%)			
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8 (100)	8 (100)	16 (100)
人種：n (%)			
アジア人-日本人系統	8 (100)	8 (100)	16 (100)

*平均値±標準偏差（範囲）

13. 安全性の結果

本試験では重篤な有害事象（SAE）、死亡及び中止例はおらず、全 16 例が試験を完了した。

5 例の被験者で 7 件の AE が報告された。ベリムマブ 200 mg 静脈内投与群において、4 例で 6 件の AE が報告された。ベリムマブ 200 mg 皮下投与群において、1 例で 1 件の AE が報告された。注射部位反応は報告されなかった。全 AE は軽度又は中等度であり、全ての AE は発現後、消失した。被験者番号 2 に発現した蜂巣炎、被験者番号 5 及び 22 に発現したインフルエンザでは当該 AE の治療のため、併用薬を投与した。7 件の AE のうち、1 件（蜂巣炎、ベリムマブ 200 mg 静脈内投与群）が治験薬との関連ありと判断され、その程度は中等度であった。本事象は併用薬を投与後、消失した。

AE （基本語）	ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与 (N=8)	ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与 (N=8)
全 AE 発現例数、n (%)	4 (50)	1 (13)
インフルエンザ	1 (13)	1 (13)
蜂巣炎	1 (13)	0
咽頭炎	1 (13)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (13)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (13)	0
白血球数増加	1 (13)	0

13.1. 死亡

本試験では、死亡例は報告されなかった。

13.2. 重篤な有害事象

本試験では、SAE は報告されなかった。

13.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では、治験中止又は治験薬投与中止に至った AE は報告されなかった。

13.4. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

AE として報告されたものを除き、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

14. 薬物動態の結果

薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	ベリムマブ 200 mg 単回静脈内投与 (N=8)	ベリムマブ 200 mg 単回皮下投与 (N=8) [b)]
tmax (day)	0.045 (0.045-0.083)	6.50 (4.00-14.00)
Cmax (μg/mL)	63.70±10.60 62.92 (54.62, 72.48)	27.21±9.31 25.98 (19.91, 33.91)
AUC(0-inf) (day*μg/mL)	1227.1±241.3 1205.6 (1017.7, 1428.3)	1079.2±375.1 1025.2 (771.5, 1362.4)
AUC(0-t) (day*μg/mL)	1111.9±177.7 1099.1 (957.8, 1261.2)	942.9±257.8 913.9 (732.4, 1140.3)
t1/2 (day)	18.15±4.21 17.71 (14.50, 21.63)	17.17±7.28 15.94 (11.35, 22.39)
Vz 又は Vz/F (mL)	4277.2± 606.5 4237.7 (3746.4, 4793.5)	4557.2±850.3 4486.5 (3825.1, 5262.2)
CL 又は CL/F (mL/day)	168.9±35.0 165.9 (140.0, 196.5)	204.8±65.80 195.1 (146.8, 259.2)
MRTinf (day)	29.36±5.46 28.92 (24.76, 33.78)	34.04±6.50 33.51 (28.66, 39.19)
F (%) [a)]	-	77.46 (62.18, 96.49)

tmax：中央値（範囲）、その他のパラメータ：平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間）
a) F は体重で補正した AUC(0-inf)の幾何平均値の比（90%信頼区間）から算出した。
b) 被験者番号 4 及び 23 の%AUCex はそれぞれ 25.5%及び 20.4%であり、20%を超えていた。被験者番号 4 の第 43 日及び第 71 日の濃度データは報告されなかった。

15. 薬力学／バイオマーカーの結果

- 血清免疫グロブリン：ベリムマブの単回静脈内及び皮下投与後、IgG はベースライン（投与前日）から第 71 日にかけてわずかに減少したものの、その減少率（平均値）は 10%を超えなかった。IgG の個体間変動及び測定時点間の変動は大きかった。IgA 及び IgM はベースライン（スクリーニング時）から第 71 日にかけてわずかに減少したものの、その減少率（平均値）は 20%を超えなかった。IgA 及び IgM の個体間変動は大きかった。
- 末梢血 B リンパ球（CD20+）：ベリムマブの単回静脈内及び皮下投与後、臨床的に関連のある末梢血 B リンパ球の変化は試験期間を通じて認められなかった。
- 免疫原性：抗ベリムマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

16. 結論

- 計 16 例の被験者が試験に参加し、全例が試験を完了した。
- 本試験で SAE 及び死亡例は報告されなかった。日本人健康成人男性に対し、ベリムマブ 200 mg（単回静脈内及び皮下投与）は安全に投与された。
- 5 例の被験者で 7 件の AE が報告された。ベリムマブ 200 mg 静脈内投与群では 4 例 6 件、ベリムマブ 200 mg 皮下投与群では 1 例 1 件の AE が報告された。注射部位反応は

報告されなかった。7 件の AE のうち、1 件（蜂巣炎、ベリムマブ 200 mg 静脈内投与群）が治験薬との関連ありと判断された。

- 日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77.5%だった。
- ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下に単回投与した結果、ベリムマブは投与後それぞれ 0.045 日（静脈内投与の完了時点）及び 6.5 日（中央値）で最高血清中濃度に達した。半減期（幾何平均値）は静脈内投与時で 17.7 日、皮下投与時で 15.9 日と投与法間で同程度であった。体重の増加に伴って AUC が減少する傾向が認められたものの、被験者数が少ないため、統計学的な結論を下すこと、又は本関係を定量評価することはできなかった。
- ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下に単回投与した結果、血清免疫グロブリン（IgG、IgA 及び IgM）はわずかに減少した。
- ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下に単回投与した結果、臨床的に関連のある末梢血 B リンパ球の変化は認められなかった。
- 抗ベリムマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

BEL114243試験

BEL114243 試験

1. 治験の標題

GSK1550188, A randomised, single-blind, placebo controlled, dose ascending, single dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GSK1550188 in Japanese subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

2. 報告書番号

JM2010/00007/00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

- [redacted] : [redacted]
- [redacted] : [redacted]

4. 公表文献

Masanori Yamada, Mikio Akita, Tomofumi Nakagawa 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.

5. 治験期間

2010 年 7 月～2010 年 11 月

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 日本人 SLE 患者に GSK1550188（以下、ベリムマブ）を単回静脈内投与した時の安全性及び忍容性の評価

副次的目的

- 日本人 SLE 患者におけるベリムマブの薬物動態の検討
- 日本人 SLE 患者におけるベリムマブの薬力学及び疾患活動性への影響の検討

8. 治験方法

主要評価項目

- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査及び 12 誘導心電図

副次評価項目

- ベリムマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ
- 血清免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、補体（C3 及び C4）、血清補体価（CH50）、抗核抗体（ANA）、抗 ds-DNA 抗体、B 細胞サブセット、抗ベリムマブ抗体及び BLyS 蛋白
- SELENA SLEDAI スコア

治験デザイン

本試験は、日本人 SLE 患者を対象とした多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増の試験であり、ベリムマブの単回静脈内投与を行った。被験者のスクリーニング検査を治験薬投与前 30 日以内に実施し、組み入れ／除外基準に基づき治験参加の適格性を判断した。スクリーニング検査終了後、適格と判断された被験者は投与前から投与終了後 24 時間の検査終了まで実施医療機関に入院した。治験薬投与日を第 1 日とし、被験者は第 2、7、14、21、28、42、56 及び 84 日に来院した。各投与期において、被験者はベリムマブ又はプラセボに 2:1 の比で無作為に割り付けられた。第 1 期ではベリムマブ 1 mg/kg 又はプラセボを静脈内に単回投与した。第 1 期完了後、第 2 期ではベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを静脈内に単回投与した。

9. 治療及び投与

第 1 期に参加した被験者はベリムマブ 1 mg/kg 又はプラセボを、第 2 期に参加した被験者はベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを 1 時間かけて静脈内に単回投与した。

コホート	投与群	第 1 期	第 2 期
1	A	ベリムマブ 1 mg/kg (N=4)	-
	B	プラセボ (N=2)	-
2	C	-	ベリムマブ 10 mg/kg (N=4)
	D	-	プラセボ (N=2)

薬物動態解析のための採血を投与前、投与後 5 分、投与後 1、6、24 時間、投与後 2、7、14、21、28、42、56、84 日に実施した。薬力学評価のための採血をスクリーニング時、投与前、投与後 14、28、42、56、84 日に実施した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- 20 歳以上の男性又は女性
- 米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準に従い、SLE と臨床診断された者
- SLE 治療薬を使用または未使用の状態で、少なくともスクリーニング検査前 2 ヵ月以上の間、症状が安定している者
- ANA（anti-nuclear antibody）または抗 ds-DNA 抗体検査が陽性の者

11. 統計手法

被験者数

ベリムマブの安全性及び薬物動態特性を評価すること、並びに治験の実施可能性を考慮し被験者数を第 1 期及び第 2 期にそれぞれ 6 例、合計 12 例とした。

解析対象集団

- Safety population：本試験に参加し、治験薬（ベリムマブ及びプラセボ）の投与を受けた被験者はすべて安全性、忍容性の解析対象とした。
- PK concentration population：薬物動態検討用の血液検体を収集し、測定が行われた被験者はすべて薬物濃度の解析対象とした。
- PK parameter population：ベリムマブを投与し、薬物動態パラメータの算出が可能な被験者はすべて薬物動態パラメータの解析対象とした。
- Pharmacodynamic population：治験薬の投与（ベリムマブ及びプラセボ）を受け、薬力学データが測定された被験者を薬力学の解析対象とした。

一般的事項

連続変数の評価項目に関しては、特に明記しない限り、以下の統計量を算出した（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）。カテゴリー変数の評価項目に関しては、頻度と割合（%）でデータを要約した。

安全性の解析

Safety population の被験者データを用いて安全性の解析を実施した。安全性データは実際の投与法に基づき各被験者毎に集計・要約した。安全性データに対して統計学的な検定は実施しなかった。

薬物動態の解析

薬物濃度の解析は PK concentration population のデータを用いて実施した。ベリムマブの血清中濃度-時間データはコンパートメント法によって解析を行い、以下のパラメータを算出した。

- 最高血中濃度（Cmax）、Cmax/dose、投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-inf)）、AUC(0-inf)/dose、α 相（分布相）における半減期（t1/2,α）、β 相（消失相）における半減期（t1/2,β）、クリアランス（CL）、中央コンパートメントの分布容積（V1）、定常状態時の分布容積（Vss）、平均滞留時間（MRT）。

PK パラメータの算出は治験薬投与開始からの実際の採血時間に基づいて行った。

ベリムマブの 1 mg/kg 及び 10 mg/kg を単回投与した時の Cmax 及び AUC(0-inf)について、分散分析（ANOVA）を行った。用量で標準化し、自然対数変換した Cmax 及び AUC(0-inf)を用いて、幾何平均値の比を推定した。

薬力学の解析

薬力学及びバイオマーカーの解析は Pharmacodynamic population のデータを用いて行った。原データをそれぞれ予定された測定時間毎に要約した。解析対象とした評価項目は以下の通りである。

- 血清免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、血清補体価（CH50）、BLyS 蛋白、B 細胞サブセット（CD20+、CD20+/27+ memory、CD20+/27– naïve、CD20+/69+ activated、CD20+/138+ plasmacytoid、CD19+/27^{BRIGHT}/38^{BRIGHT} SLE サブセット及び CD20-/138+ plasma cells)

SELENA SLEDAI スコア（The Safety of Estrogen in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score）は投与法別に各評価時点毎に集計・要約した。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量及び変化率は投与法別に各評価時点毎に要約した。

12. 治験対象集団の結果

計 12 例の被験者（女性 11 例、男性 1 例）が参加し、全ての被験者が試験を完了した。被験者は全て日本人であった。被験者の内訳及び人口統計学的データの要約を以下に示す。

被験者の内訳	プラセボ (N=4) n (%)	ベリムマブ 1 mg/kg (N=4) n (%)	ベリムマブ 10 mg/kg (N=4) n (%)
完了例	4(100)	4(100)	4(100)
中止・脱落例	0	0	0

人口統計学的データ	プラセボ (N=4)	ベリムマブ 1 mg/kg (N=4)	ベリムマブ 10 mg/kg (N=4)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	45.3 (15.63)	39.3 (10.72)	41.3 (21.09)
中央値（範囲）	46.5 (25-63)	42.0 (24-49)	37.0 (24-67)
性別、n (%)			
女性	3 (75)	4 (100)	4 (100)
男性	1 (25)	0	0
民族、n (%)			
ヒスパニック／ラテン系	0	0	0
非ヒスパニック／非ラテン系	4 (100)	4 (100)	4 (100)
SLE の持続期間（年）			
平均値（標準偏差）	14.03 (8.34)	7.41 (3.96)	6.77 (7.71)
中央値（範囲）	15.50 (3.5-21.6)	7.30 (3.3-11.8)	3.56 (1.8-18.1)
人種、n (%)			
アジア人-日本人系統	4 (100)	4 (100)	4 (100)

13. 安全性の結果

ベリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた少なくとも半数の被験者（≥50%）、ベリムマブ 1 mg/kg の投与を受けた 4 例の被験者のうち 1 例（25%超）で少なくとも 1 件の治験薬と関

連のある AE が報告された。これらの AE は全て軽度であった。用量の増加に伴う AE の頻度の増加は認められなかった。報告の頻度が多く、治験薬と関連ありと判断された AE は咽頭炎、口腔ヘルペス、爪囲炎、便秘、紅斑及び発疹であった。

	プラセボ (N=4) n (%)	ベリムマブ 1 mg/kg (N=4) n (%)	ベリムマブ 10 mg/kg (N=4) n (%)
全 AE	3 (75)	2 (50)	2 (50)
治験薬と関連のある AE	2 (50)	1 (25)	2 (50)
中止に至る有害事象	0	0	0
全 SAE	1 (25)	0	0
治験薬と関連のある SAE	0	0	0
致死的な SAE	0	0	0
治験薬と関連のある致死的な SAE	0	0	0
その他	1	0	0
因果関係を問わない AE			
全 AE	3 (75)	2 (50)	2 (50)
咽頭炎	1 (25)	1 (25)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (25)
爪囲炎	0	1 (25)	0
皮膚炎	0	0	1 (25)
湿疹	1 (25)	0	0
紅斑	0	1 (25)	0
発疹	0	1 (25)	0
腹痛	1 (25)	0	0
便秘	0	0	1 (25)
挫傷	2 (50)	0	0
節足動物刺傷	1 (25)	0	0
背部痛	1 (25)	0	0
筋力低下	0	1 (25)	0
結膜炎	1 (25)	0	0
頻尿	1 (25)	0	0

MedDRA17.1 により翻訳

13.1. 死亡

本試験で死亡例は報告されなかった。

13.2. 重篤な有害事象

本試験で致死的な SAE は報告されなかった。

プラセボの投与を受けた 1 例の被験者で SAE として重度の背部痛が報告されたものの、治験薬の投与との関連なしと判断された。被験者は入院し、SAE 発現後 11 日に回復した。

13.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験で治験中止に至る AE は報告されなかった。

13.4. 臨床検査値及びその他の安全性評価

本試験で臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果から、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

14. 薬物動態の結果

ベリムマブの単回静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度は 2 相性の推移を示しながら減少した。1 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与群における t1/2,α（幾何平均値）はそれぞれ 0.644 及び 0.600 日、t1/2,β（幾何平均値）はそれぞれ 12.395 及び 15.705 日であった。Vss の幾何平均値は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与群でそれぞれ 80.062 及び 76.217 mL/kg であり、V1 のおよそ 2 倍（1 mg/kg 投与群：48.856 mL/kg 及び 10 mg/kg 投与群：44.260 mL/kg）であった。
10 mg/kg 投与群における CL は 3.554 mL/day/kg であり、1 mg/kg 投与群（4.648 mL/day/kg）より低かった。MRT は 1 mg/kg 投与群と比較して、10 mg/kg 投与群で長かった。

PK パラメータ	投与群	幾何平均値	95%信頼区間	%CVb*
Cmax (μg/mL)	1 mg/kg 10 mg/kg	20.241 222.565	(15.265, 26.838) (193.459, 256.051)	17.9 8.8
Cmax/D (kg/mL)	1 mg/kg 10 mg/kg	0.020 0.022	(0.015, 0.027) (0.019, 0.026)	17.9 8.8
AUC(0-inf) (day*μg/mL)	1 mg/kg 10 mg/kg	215.142 2813.865	(165.264, 280.075) (2104.406, 3762.504)	16.7 18.4
AUC(0-inf)/D (kg*day/mL)	1 mg/kg 10 mg/kg	0.215 0.281	(0.165, 0.280) (0.210, 0.376)	16.7 18.4
t1/2,α (day)	1 mg/kg 10 mg/kg	0.644 0.600	(0.338, 1.230) (0.091, 3.976)	42.4 176.3
t1/2,β (day)	1 mg/kg 10 mg/kg	12.395 15.705	(8.641, 17.778) (9.665, 25.518)	23.0 31.2
CL (mL/day/kg)	1 mg/kg 10 mg/kg	4.648 3.554	(3.570, 6.051) (2.658, 4.752)	16.7 18.4
V1 (mL/kg)	1 mg/kg 10 mg/kg	48.856 44.260	(36.653, 65.122) (38.827, 50.452)	18.2 8.2
Vss (mL/kg)	1 mg/kg 10 mg/kg	80.062 76.217	(59.402, 107.907) (52.409, 110.839)	18.9 23.9
MRTinf (day)	1 mg/kg 10 mg/kg	17.225 21.446	(12.074, 24.572) (14.402, 31.935)	22.6 25.4

*%CVb（変動係数）=100*sqrt[exp(SD**2)-1]

t1/2,β 及び MRT が長いこと、CL 及び分布容積が小さいことはモノクローナル抗体のような高分子が示す薬物動態の特徴と一致していた。t1/2,β、CL 及び MRT を除き、ベリムマブ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量間で PK パラメータに差は認められなかった。PK パラメータに差が生じた理由として、各投与群の被験者数が少なかったことによると考えられた。

15. 薬力学

本試験は単回投与の試験であったこと、組み入れた被験者の疾患活動性が低かったことから、本試験のベリムマブの生物学的効果は、SLE 患者を対象とした他の第 III 相試験 2 試験と比較して、それほど大きくはないと予測されていた。

本試験では、CD20、CD20+/CD138+、CD20+/CD69+細胞の減少が認められた。この効果はベリムマブの BLyS 蛋白への結合及び阻害能を示す効果と一致していた。また、抗ベリムマブ抗体検査の結果は全ての被験者で陰性であった。他の薬力学／バイオマーカーに対するベリムマブ単回投与時の効果について、統一した傾向を示す結果は認められなかった。SELENA SLEDAI スコアの低下は、被験者のベースライン時のスコアが低かったため、評価できうるものではなかった。

16. 結論

- ベリムマブ 1 及び 10 mg/kg を日本人 SLE 患者に投与したときの忍容性は良好であった。
- ベリムマブ 10 mg/kg を投与した被験者のうち、少なくとも半数の被験者（≥50%）で、ベリムマブ 1 mg/kg を投与した 25%以上の被験者で、少なくとも 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。これらの有害事象は全て軽度であった。
- 報告の頻度が多く、治験薬との関連ありと判断された AE は咽頭炎、口腔ヘルペス、爪囲炎、便秘、紅斑及び発疹であった。
- 致死的な SAE、死亡例、治験中止に至る AE は報告されなかった。
- ベリムマブを単回静脈内投与した結果、血清中ベリムマブ濃度は二相性の消失過程を示した。1 及び 10 mg/kg の用量間でベリムマブの PK パラメータに大きな差は認められなかった。
- PD／バイオマーカーを検討した結果、ベリムマブの単回投与後における一貫したベリムマブの効果は明らかでなかった。B 細胞及び BLyS 蛋白については用量に応じた反応が認められた。
- 抗ベリムマブ抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

LBSL01試験

LBSL01 試験

1. 治験の標題

A Phase 1, Multi-Center, Double-Blind, Single and Double Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LymphoStat-B® (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus

2. 報告書番号

Clinical Study Report LBSL01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師 16 名、16 医療機関（米国）で実施した。

4. 公表文献

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 Research and Therapy. 2008;10:R109

5. 治験期間

2002 年 2 月～2003 年 3 月

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブを静脈内投与したときの安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する。

副次目的

- ベリムマブの以下の項目に対する効果を検討する：臨床疾患活動性、血清免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 及び IgE）、末梢成熟 B リンパ球及び形質球様細胞濃度、SLE 疾患活動性の生物学的マーカー（自己抗体を含む）

8. 治験方法

試験デザイン

本試験は第 I 相、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増の試験であり、SLE 患者にベリムマブの 1、4、10 及び 20 mg/kg を静脈内に単回投与（コホート 1～4）及び

2 回投与した（21 日間隔、コホート 5～8）。本試験は、スクリーニング期（第-28 日～第-1 日）、治療期（単回投与コホート：第 0 日、2 回投与コホート：第 0 日～第 21 日）、事後観察期［治験薬の最終投与から第 84 日（単回投与コホート）及び第 105 日（2 回投与コホート）］を含む試験であった。試験期間を通じて、安全性、有効性、PK 及び PD の評価を実施した。

	コホート	用量		コホート	用量
単回投与	Cohort 1	1 mg/kg	2 回投与（21 日間隔）	Cohort 5	1 mg/kg
	Cohort 2	4 mg/kg		Cohort 6	4 mg/kg
	Cohort 3	10 mg/kg		Cohort 7	10 mg/kg
	Cohort 4	20 mg/kg		Cohort 8	20 mg/kg

投与期間

ベリムマブ又はプラセボを静脈内に少なくとも 2 時間かけて投与した。コホート 1、2、3 又は 4 のいずれかに割り付けられた被験者は、第 0 日に治験薬の単回投与を受けた。コホート 5、6、7 又は 8 のいずれかに割り付けられた被験者は、第 0 日及び第 21 日に治験薬の投与（同じ用量を計 2 回）を受けた。

安全性の評価項目

有害事象（AE）の種類、頻度、重症度及び発現期間、臨床検査値及びバイタルサインの変化、腹部 CT 検査及び免疫原性

有効性、HRQOL 及びバイオマーカーの評価項目

SELENA SLEDAI スコア（Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score）、SLE Flare Index、医師総合評価（Physician Global Assessment：PGA）スコアを臨床疾患活動性の評価に用いた。更に SF-36 Health Survey（SF-36）による調査を行い、被験者の健康関連 QOL（health-related quality of life：HRQOL）を評価した。関心のある主要なバイオマーカーの評価項目は、SLE と相関又は関連すると知られている以下のようなバイオマーカーとした：抗二本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗核抗体（ANA）、補体 C3 及び C4。副次的なバイオマーカーの評価項目はベリムマブの生物学的活性を示唆する以下のようなバイオマーカーとした：末梢成熟 B リンパ球（CD20+）、形質球様細胞（CD138+）、血清免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 及び IgE）。当初評価を計画していた血漿中 B リンパ球刺激因子（B Lymphocyte Stimulator：BLyS）は利用可能な測定法の制限のため、他の SLE に関連した自己抗体［抗 Smith（抗 Sm）、抗リボヌクレオタンパク質（抗 RNP）、抗カルジオリピン（aCL）、抗 SS-A/Ro 及び抗 SS-B/La 抗体］は治験薬投与後の検体を測定しなかったため、評価を実施しなかった。

薬物動態の評価項目

最高血清中薬物濃度（Cmax）、投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-inf)］、中央コンパートメントの分布容積（V1）、定常状態時の分布容積

（Vss）、クリアランス（CL）、α 相（分布相）の半減期（t1/2,α）、β 相（消失相）の半減期（t1/2,β）、平均滞留時間（MRT）

9. 診断及び主要な組入れ基準

組入れ基準・選択基準

- 米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準に従い、SLE と臨床診断されている者
- スクリーニング検査前少なくとも 2 ヵ月の間、SLE の症状が安定していると責任医師により判断された者
- スクリーニング検査時の 2 ヵ月以上前から治験薬投与時（第 0 日）まで、SLE 治療のための投薬を受けていない、又は以下に示すいずれかの SLE の安定維持療法を受けている者：低用量 prednisone（≤ 15 mg）、抗マラリア剤、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル
- 抗 dsDNA、抗 Sm、抗 RNP、aCL、抗-SS-A/Ro 又は抗 SS-B/La 自己抗体陽性の既往がある者
- 年齢 18 歳以上の者
- 治験参加に必要な要件を理解し、書面による同意が可能で、治験実施計画書の手順を遵守できる者

除外基準

- 治験薬投与開始前 28 日以内に FDA 未認可の治験薬の投与を受けた者
- スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に血液透析、シクロフォスファミドの静脈内投与又は高用量 prednisone（> 60 mg）を必要とする活動期ループス腎炎を有する者
- スクリーニング検査前 6 ヵ月以内にレフルノミド、シクロスポリン、静注免疫グロブリン（IVIG）、血漿交換療法の治療を受けた者
- スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に治療介入を要する活動性 CNS ループスの患者（痙攣発作、精神病、器質性脳症候群、脳血管発作、運動神経障害又は血管炎を含む）
- 腎臓移植の既往がある者
- 本試験の結果の解釈に影響を及ぼす、又は被験者を不適当なリスクに曝すと判断される急性又は慢性疾患の臨床証拠又は既往を有する者（心血管、肺、未治療の高血圧、貧血、消化管、肝臓、腎臓、神経系、悪性腫瘍又は感染症の疾患等）
- 妊娠中又は授乳中の女性（妊娠可能な子宮を有する女性は、年齢にかかわらず、スクリーニング時に血液妊娠検査が陰性かつ、医学的に承認され、有効な避妊法を試験期間中に使用しなければならない）
- 医師の判断により、治験参加に不適当と判断される疾患、臨床検査値異常又は状態の既往を有する者
- 現在、薬物又はアルコール中毒である者
- Grade 2 以上の臨床検査値異常の者（SLE に由来する、安定した Grade 2 の臨床検査値異常を有する被験者は、被験者ごとに組入れの適格性を判定する）

- アルコール又は薬物スクリーニング検査（アンフェタミン、バルビツール酸系薬、ベンゾジアゼピン系薬、オピオイド、コカイン及びカンナビノイド）で陽性の者。ただし医学的理由がある場合を除く（承認された医薬品の使用で、治験薬の評価に影響を及ぼさないと医師が判断できる場合等）
- HIV、HBs 抗原及び HCV 抗体陽性の既往を有する、又はスクリーニング検査時に陽性の者
- 低γグロブリン血症又は IgA 欠損症の既往を有する者
- スクリーニング検査前 4 週間以内に、感染症治療のために入院した者又は非経口抗生物質を使用した者

10. 治療及び投与

被験薬と用量、投与法及びロット番号

ベリムマブはヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）抗体であり、BLyS を認識する。ベリムマブは NS0 マウス骨髄腫細胞株により発現される。細胞外に分泌されたベリムマブを培地（上清）から回収し、一連のクロマトグラフィー及びろ過工程により精製する。本試験では、ベリムマブの 1、4、10 及び 20 mg/kg を静脈内に投与した。

ベリムマブの静脈内投与用製剤は単回投与無菌バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤である。本剤の 1 及び 4 mg/kg の用量では、ロット番号 01A06031（20 mg バイアル）を用いた。2.0 mL の滅菌注射用水で溶解した場合、各バイアルにつきベリムマブ 10 mg/mL 及び添加物（クエン酸ナトリウム 10 mM、グリシン 1.9%、精製白糖 0.5%、ポリソルベート 80 0.01%／pH 6.5）を含有する。本剤の 10 及び 20 mg/kg の用量では、ロット番号 02A06089（100 mg バイアル）を用いた。5.0 mL の滅菌注射用水で溶解した場合、各バイアルにつきベリムマブ 20 mg/mL 及び添加物（クエン酸ナトリウム 10 mM、グリシン 1.9%、精製白糖 0.5%、ポリソルベート 80 0.01%／pH 6.5）を含有する。

対照薬と用量、投与法及びロット番号

プラセボはベリムマブと同様の方法で投与した。プラセボの静脈内投与用製剤は単回投与無菌バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤である。プラセボ群における 1 及び 4 mg/kg の用量ではロット番号 01P06030（20 mg バイアル）を用い、10 及び 20 mg/kg の用量ではロット番号 02P06088（100 mg バイアル）を用いた。20 及び 100 mg バイアルをそれぞれ 2.0 及び 5.0 mL の滅菌注射用水で溶解した場合、各バイアルにつき添加物（クエン酸ナトリウム 10 mM、グリシン 1.9%、精製白糖 0.5%、ポリソルベート 80 0.01%／pH 6.5）を含有する。

11. 統計手法

被験者数

計 64～80 例の被験者を組み入れる予定とした。被験者数の統計学的な設定は行わず、各コホート 8～10 例組み入れることとした。

解析対象集団

主要評価項目の解析は割付け後、治療を受けた被験者とした［割り付けられた用量に基づき、少なくとも 1 回の治験薬の投与（全量又は一部量）を受けた被験者］。コホート 1～4 において、少なくとも一部量の治験薬の投与を受けた被験者は、治療を完了したと設定した。コホート 5～8 では、2 回の治験薬投与時共に、少なくとも一部量の治験薬の投与を受けた被験者は、治療を完了したと設定した。

統計手法

各データは表の形式で要約し、連続変数データは平均値、中央値、標準誤差、標準偏差、最小値、最大値、被験者数で要約した。カテゴリー変数データは頻度と割合でまとめた。また、被験者ごと又はパラメータごとにリスト化した。すべての統計解析の実施及びデータ付録の作成は SAS® software（Version 8.0 又は 8.0 以上）、WinNonlin Professional Network Edition（Version 3.0 又は 3.0 以上）、R statistical package（Version 1.2.2 又は 1.2.2 以上）を用いて実施した。データの要約は、単回及び 2 回投与のコホートそれぞれに対し、変数及び治療法ごとに行った。プラセボの単回投与群及び 2 回投与群の被験者データは、それぞれ 2 つのプラセボ対照群としてまとめて評価した。

連続変数の人口統計学データは分散分析法（ANOVA）により解析を実施し、離散変数に対しては尤度比検定を行った。

安全性の解析：AE は MedDRA version 6.0 を用いてコーディングした。安全性データの追加解析として、AE、臨床検査値、免疫抑制剤の併用及び CT 検査結果について、安全性プールデータの事後解析（単回投与群と 2 回投与群データを統合して用量ごとに集計）を実施した。

有効性、HRQOL 及び生物学的活性データの解析：全般的な治療効果として SELENA SLEDAI スコア、PGA スコア及び SF-36、並びにバイオマーカーデータを ANOVA により解析した。SLE Flare Index データは Cochran-Mantel Haenszel test により解析した。

薬物動態の解析：血清中ベリムマブ濃度-時間データは WinNonlin Professional Edition, Version 4.1（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いて、コンパートメント法により解析した。各コホートにおける血清中ベリムマブ濃度-時間の結果及び PK パラメータを要約するために記述統計量を算出した。用量間における PK の線形性を二元配置 ANOVA（Prism, Version 3.03）により評価した。人口統計学的特性、併用薬及び腎機能がベリムマブの PK に及ぼす潜在的影響を、対応のない t 検定又は一元配置 ANOVA（Prism, Version 4.00）により評価した。

中間解析を解析計画書に基づき実施した。解析対象の評価項目は安全性（AE、臨床検査値、CT 検査結果及び免疫原性）、PK、有効性、HRQOL 及びバイオマーカーであった。第 II 相試験計画の相談を行うため、中間解析結果の要約を FDA に提出した。本試験では探索的な評価を行う試験であったため、最終解析時における p 値の調整は計画／実施しなかった。

12. 治験対象集団の結果

計 70 例の被験者が治験薬の投与を受け、全被験者が試験を完了した。

コホート	用量	予定された被験者数			治療を受け、完了した被験者数		
		ベリムマブ	プラセボ	計	ベリムマブ	プラセボ	計
単回投与							
コホート 1	1 mg/kg	7-8	1-2	8-10	8	2	10
コホート 2	4 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	2	9
コホート 3	10 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	2	9
コホート 4	20 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	1	8
2 回投与							
コホート 5	1 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	2	9
コホート 6	4 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	2	9
コホート 7	10 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	2	9
コホート 8	20 mg/kg	7-8	1-2	8-10	7	0	7
全コホート		56-64	8-16	64-80	57	13	70

13. 安全性の結果

全 AE、治験薬と関連のある AE、重篤な有害事象（SAE）及び重度の AE 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。全ベリムマブ投与群で最も頻度の高かった AE（10%超）は関節痛（26%）、頭痛（21%）、発疹（21%）、下痢（18%）、悪心（18%）、疲労（12%）、上気道感染（12%）、関節炎（11%）及び背部痛（11%）であった。関節痛（31%）、悪心（31%）、上気道感染（15%）はプラセボ群においても頻度の高い AE であり、ベリムマブ投与群と同程度の割合であった。ほとんどの AE は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なし又はおそらく治験薬と関連なしと判断された。2 例以上で報告された Grade 3 又は 4 の AE は好中球減少症（2 例、10 mg/kg の 2 回投与群）のみであり、いずれの被験者も初回投与後のみに発現した。局所注射部位反応として Grade 3 の蕁麻疹及び軽度の胸痛が 20 mg/kg の単回投与群の 1 例に発現し、治験薬約 7 mg/kg が注入された時点で投与を中止した。ベリムマブ投与群で 5 例（9%）、プラセボ群で 1 例（8%）、計 8 件の SAE 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。全被験者が試験を完了した。ベリムマブは体液性免疫を抑制する可能性があること、SLE 患者では感染症が懸念となることから、感染症に関連する AE に注目した。ベリムマブ投与群における感染症に関連した AE の発現率は 37%であり、プラセボ群における発現率（62%）より大幅に低かった。2 件の感染症に関連する AE［ブドウ球菌性蜂巣炎（10 mg/kg 単回投与群）及び敗血症（プラセボ群）］が、SAE として報告された。低 γ グロブリン血症は AE として報告されなかったものの、Grade 1～2 の IgG 低下がベリムマブ投与群で 4 例に報告された。Grade 4 の臨床検査値異常がベリムマブ投与群で 2 例（血小板減少症及び蛋白尿）に認められ、血小板減少症が AE として報告された。プラセボ群で 2 例に Grade 4 の臨床検査値異常（ともにプロトロンビン時間）が報告された。（MedDRA ver 17.1 を用いて翻訳した）

ベリムマブの投与を受けた 57 例中 2 例（4%）で抗ベリムマブ抗体反応が陽性だった。うち 1 例は中和抗体であった（1 mg/kg 単回投与群）。

14. 薬物動態の結果

ベリムマブを静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度は二相性の推移を示しながら減少した。t1/2,α（平均値）は 1.0～2.2 日、t1/2,β（平均値）は 8.5～14.1 日であった。ベリムマブは組織中にも分布し、Vss（平均値）は 69～112 mL/kg であり、V1（平均値）の値（40～57 mL/kg）の約 2 倍であった。CL（平均値）は 5.6～7.3 mL/day/kg であり、糸球体ろ過速度よりも大幅に低く、腎クリアランスはベリムマブの主要な消失経路でないと考えられた。ベリムマブの 4、10 又は 20 mg/kg を 21 日間の間隔を開けて 2 回投与したときの Cmax の蓄積率は平均して約 9%であり、これらの投与群における t1/2,β（9.6～14.1 日）から算出される予測値と同程度であった。単回投与及び 2 回投与時における PK パラメータに有意な差は認められなかった。ベリムマブの PK は 1～20 mg/kg の用量間で概ね線形性を示した。2 例の被験者において抗ベリムマブ抗体検査で陽性を示した。陽性を示した評価時点における血清中ベリムマブ濃度は推定された値より 2～3.5 倍低かったことから、この 2 例では PK 特性が変化したと考えられた。また、人口統計学特性、併用薬、腎機能がベリムマブの PK に及ぼす潜在的影響を評価した。なお、被験者数が少ないため、いくつかの部分集団におけるこの結果は注意して解釈すべきである。評価の結果、年齢、性別、人種及び併用薬（免疫抑制剤、ヒドロキシクロロキン及び prednisone）は有意な影響因子ではなかった。体重及び体表面積（BSA）は CL に対して有意な因子ではなかったものの、V1 及び Vss に対する有意な因子であった。体重 60 kg 以上又は BSA 1.7 m^2 以上の集団と比較して、体重 60 kg 未満又は BSA 1.7 m^2 未満の被験者では、V1 及び Vss が最大 2.9 倍増加した。クレアチニンクリアランス（CLcr）が 80 mL/min 以下及びタンパク尿が 1 g/24 hr 超の被験者はそれぞれ 5 例及び 2 例と少なかったものの、CLcr 及びタンパク尿は有意な因子でなかった。

15. 有効性、HRQOL 及びバイオマーカーの結果

有効性及び HRQOL の評価において、SLE の疾患活動性（SELENA SLEDAI、Flare Index 又は PGA スコア）及び SF-36 で評価した HRQOL について、統計学的に有意な一貫した治療効果は認められなかった。抗 dsDNA 抗体値及び CD20+ B リンパ球数の減少が認められたことから、ベリムマブの生物学的活性が認められた。抗 dsDNA 抗体のベースライン値が 10 IU/mL 以上の患者において、ベリムマブ投与群はプラセボ群と比較して、最終投与後 28、42 及び 56 日における抗 dsDNA 抗体の減少率に対する全般的な治療効果と関連していた。CD20+細胞数の減少について、単回及び 2 回投与群それぞれのデータを解析した結果、多くの評価時点で全般的な治療効果が認められた。ベースライン時の CD20+細胞が 5%以上の被験者を用量ごとにプールして解析した結果、ベリムマブ投与群ではプラセボ群と比較して、投与終了後の CD20+細胞数に対する全般的な治療効果が認められ、ベリムマブ投与群の CD20+細胞数は、最終投与後 42、56 及び 84 日の評価時点で有意に減少した。CD138+細胞についても、ベリムマブ投与群で統計学的に有意な減少が認められた（単回投与群：第 56 日及び第 84 日／中止時、2 回投与群：第 14 日及び第 21 日）。血清中免疫グロブリンについて、ベリムマブ投与群の減少率はプラセボ群と比較して、全般的に大きいと考えられた。

その他のバイオマーカー（C3、C4 及び ANA を含む）について、一貫したベリムマブによる影響は明らかでなかった。

16. 薬力学の結果

主要な疾患活動性の評価項目（SELENA SLEDAI 及び PGA）の変化量と主要なバイオマーカーの評価項目（抗 dsDNA 抗体、CD20+細胞数、CD138+細胞数及び IgG）の変化量について、両者の相関を事後解析として探索した。その結果、統計学的に意義のある相関は認められなかった。更に、バイオマーカーのベースラインからの最大変化量について、試験期間中の症状再燃の有無による患者間の統計学的な差は認められなかった。

17. 結論

- ベリムマブ（1、4、10 及び 20 mg/kg）を SLE 患者に単回投与及び 2 回投与した時の忍容性は良好であった。
- ベリムマブを投与したときの全般的な安全性（AE、SAE、感染症及び臨床検査値異常の発生率を含む）はプラセボ群と同程度であった。
- ベリムマブの投与を受けた 57 例の被験者中 2 例（4%）で抗ベリムマブ抗体反応が陽性であり、うち 1 例は中和抗体であった。これら 2 例の被験者では PK 特性が変化し、血清中ベリムマブ濃度は予測される値の約 2～3.5 倍低かった。
- ベリムマブの静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度は二相性を示しながら減少した。t1/2,α の平均値は 1.0～2.2 日、t1/2,β の平均値は 8.5～14.1 日だった。
- ベリムマブの静脈内投与後、ベリムマブは組織中へ分布した。Vss の平均値は 69～112 mL/kg であり、V1 の平均値（40～57 mL/kg）の約 2 倍だった。
- 腎クリアランスはベリムマブの主要な消失経路ではなかった。
- 単回及び 2 回投与群間において、PK パラメータに有意な差は認められなかった。
- 本試験において、ベリムマブの PK は 1～20 mg/kg の投与量間で線形だった。
- 年齢、性別、人種、併用薬（免疫抑制剤、ヒドロキシクロロキン及び prednisone）はベリムマブの PK に有意な影響を及ぼす因子ではなかった。ただし、いくつかの部分集団では被験者数が少数だったことに留意する必要がある。
- CLcr 及びタンパク尿はベリムマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。ただし、CLcr が 80 mL/min 以下及びタンパク尿が 1 g/24 hr 超の被験者は少数だった。
- 体重及び BSA は CL に対して有意な影響を及ぼさなかった。一方、体重が 60 kg 未満又は BSA が 1.7 m^2 未満の被験者では、体重 60 kg 以上又は BSA 1.7 m^2 以上の被験者と比較して分布容積が有意に増加した（最大 2.9 倍）。
- ベリムマブは以下に示す臨床活動性の評価項目に対して影響を及ぼさなかった：SELENA SLEDAI、SLE Flare Index、SF-36 及び PGA。

- CD20+細胞数の有意な減少が認められ、ベリムマブの生物学的活性が認められた。更に、いくつかの評価時点でCD138+細胞数の減少が認められ、用量に応じた抗dsDNA抗体及びIgGの減少が認められた。
- 本試験では、ベリムマブは単回又は2回のみ投与されること、被験者の疾患活動性が概ね低いことから、本剤の生物学的及び臨床的効果は期待されなかった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

LBSL02試験

LBSL02 試験

1. 治験の標題

A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B® Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

なし

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国 58 施設、カナダ 1 施設）

4. 公表文献

Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1143-51.
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;61(9):1168-78.

5. 治験期間

2003 年 10 月 6 日（最初の被験者の無作為化）～2006 年 6 月 26 日（最後の被験者の 24 週フォローアップ来院の完了）

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

- 全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象としてベリムマブの安全性及び忍容性を評価する。
- SLE 患者を対象としてベリムマブの有効性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、疾患活動性を有する SLE 患者を対象とするベリムマブの第 II 相、無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の用量設定試験であった。本試験は、SLE 患者に 3 用量（1、4 又は 10 mg/kg）のベリムマブを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的として計画した。被験者をスクリーニング時の Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA

SLEDAI）スコア（4～7 点 vs. 8 点以上）で層別し、4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。4 つの投与群とは実薬群 3 群及びプラセボ群 1 群であり、いずれの群でも治験薬に標準治療を追加投与した。全被験者に対し、治験薬を Day 0（初回投与日）、14 及び 28、それ以降は 28 日ごとに 52 週間投与した。52 週間の治療期を完了した被験者は、24 週間の継続投与期で引き続き試験を継続することが可能であった。継続投与期では、全被験者に対し、治療期の最終投与 4 週間後から 4 週ごとにベリムマブを投与した。治療期にプラセボを投与された被験者には 10 mg/kg を投与した。治療期に実薬を投与されたが十分な反応が得られなかったか、又は最高用量の投与により治療効果が高まる可能性があると医師が判断した被験者には 10 mg/kg を投与した。治療期に実薬を投与され十分な反応が得られた被験者には、最初に割り付けた用量を継続投与可能とした。継続投与期の完了時に、被験者は長期継続試験［BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）］への参加を選択できた。長期継続試験では、全被験者に対し、継続投与期の最終投与 4 週間後からベリムマブ 10 mg/kg を投与した。BEL112626 試験に移行しない被験者は、52 週間の投与終了又は継続投与期終了の 8 週後及び 24 週後に追跡調査のために来院することとした。

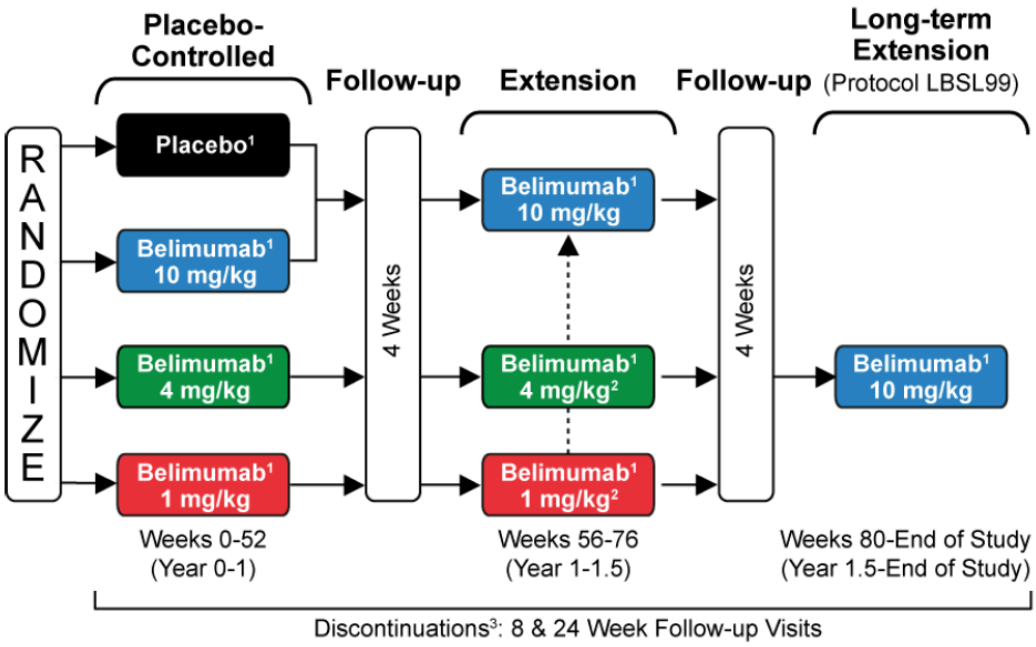


図 1　治験デザイン

注：LSBL99 は BEL112626 試験の旧番号であった。
1. いずれの群も標準治療を併用した。
2. 各治験責任医師の判断により、ベリムマブの投与量を 10 mg/kg まで増量することができた。
3. 投与を中止した被験者、継続投与期又は長期継続試験に移行しなかった被験者は 8 及び 24 週フォローアップ時に来院することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

米国リウマチ学会（ACR）の基準に基づき SLE と臨床診断され、疾患活動性を有する SLE 患者を本試験の組入れに適格とした。疾患活動性の定義は、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上で、かつ自己抗体［以下の 1 項目以上：抗核抗体

（ANA）、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗 Smith 抗体（抗 Sm 抗体）、抗 RNP 抗体、抗 Sjögren's syndrome antigen-A 抗体（抗 SS-A 抗体）、抗 Sjögren's syndrome antigen-B 抗体（抗 SS-B 抗体）、抗カルジオリピン抗体（aCL 抗体）］の陽性歴があることとした。なお、スクリーニング時に自己抗体が陽性である必要はなかった。被験者は Day 0 の 60 日以上前から以下の SLE の治療（単独又は併用）を安定的に受けていることとした：ステロイド（併用：prednisone 換算で 40 mg/日以下、単独投与：5～40 mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル。主な除外基準は、疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経系ループス、妊娠、並びにシクロスポリン、免疫グロブリン静脈内投与、生物学的製剤、シクロホスファミド、初回投与前 6 ヵ月以内の 100 mg/日を超えるステロイドの投与等とした。

10. 治療及び投与

被験薬：ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 100 mg の凍結乾燥製剤）の静脈内投与。注射用滅菌水 5.0 mL で溶解し、各バイアルの薬液濃度を 20 mg/mL とした。ロット番号は 02A06089、02A06090、03A06117、03A06119、03A06137、04A06154、04A06156 であった。
対照薬：プラセボ（単回投与バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤）の静脈内投与。ロット番号は 02P06088 及び 03P06118 であった。

被験者はベリムマブ 1 mg/kg 群、4 mg/kg 群、10 mg/kg 群、プラセボ群のいずれかに無作為化された。
すべての被験者はベースライン時（Day 0）にベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を受けた。治験薬は 2 時間以上かけて静脈内投与することとした。治験薬は Day 0、14、28、その後は 28 日ごとに 48 週時まで投与することとした（合計 14 回投与）。継続投与期に移行する被験者は終了／中止時（52 週時）にも投与することとした（合計 15 回投与）。

52 週間の治療期に実薬（プラセボ以外）の投与を完了し、十分な反応が得られた被験者は 24 週間の継続投与期に同用量で投与を継続することができた（合計 5 回投与）。治験責任医師の判断により継続投与期開始時に 10 mg/kg に増量することも可能とした。治療期に実薬の投与を完了したが十分な反応が得られなかった被験者、又はプラセボの投与を完了した被験者は継続投与期にベリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた。BEL112626 試験に移行する被験者では終了／中止時（76 週時）にも投与することとした（合計 6 回投与）。

アレルギー歴のある被験者、食物、薬剤、昆虫アレルギーを有する被験者、蕁麻疹の既往歴を有する被験者に対しては、治験薬投与前にジフェンヒドラミン（12.5～50 mg）又は同等薬剤、及びアセトアミノフェンを予防的に投与することとした。

11. 評価基準

有効性の評価項目には疾患活動性の指標［SELENA SLEDAI、SLE Flare Index（SFI）、医師による全般的評価（PGA）、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）］を含めた。バイオマーカー／自己抗体は抗 dsDNA 抗体、ANA、B 細胞集団、免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 及び IgE）、補体（C3、C4）、その他の自己抗体及び B-リンパ球刺激因子（BLyS）とした。生活の質（QOL）の評価には 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）を用いた。

安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査値、免疫原性、身体所見及びバイタルサインを含めた。

薬物動態の評価項目には、血清中ベリムマブ濃度を含めた。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

目標被験者数を 1 群当たり 95 例以上として、約 412 例の SLE 患者を本試験に組み入れることとした。無作為化した被験者のうち 95 例以上を SELENA SLEDAI スコアが 8 点以上の被験者とすることを目標とした。この目標を達成するため、全体で 309 例を組み入れた後、SELENA SLEDAI スコアが 4～7 点の被験者の組入れを中止することとした。

被験者数は 2 つの有効性の主要評価項目に基づき決定した。24 週間の中止率を 10%、あるいは 52 週間の中止率を 20%と仮定し、検出力 80%以上、有意水準 2.5%で、1 群以上の実薬群において以下の結果が検出できるよう本試験をデザインした。1）24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率における 25%の絶対的改善又は 100%の相対的改善［プラセボ群におけるベースラインからの平均減少率が 25%、標準偏差（SD）が 50%と仮定］、2）52 週時までに最初の SLE flare がみられた被験者の割合がプラセボ群 65%からベリムマブ群 1 群以上で 43%に低下する。

12.2. 解析対象集団

別途記載がない限り、解析は modified intention-to-treat（MITT）集団を対象として実施した。MITT 集団とは、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された全被験者と定義した。MITT 解析は、実際に受けた投与でなく、計画した投与群に基づき実施した。感度分析は intention-to-treat（ITT）集団（すべての無作為化例で構成）を対象として実施した。

12.3. 中間解析

本試験では中間解析は計画しなかった。すべての被験者が 24 週間の継続投与期を完了する前に、52 週間の治療期の最終解析を行った。また、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し、定期的に安全性のレビューを行った。

12.4. 有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目は、24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率、並びに 52 週間における最初の軽度／中等度又は重度の SLE flare（SFI により定義）までの期間とした。解析は MITT 集団を対象として実施した。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率については、2 標本 t 検定を用いてベリムマブの各用量群とプラセボ群を対比較した。最初の SLE flare までの期間については、Log-rank 検定を用いてベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較した。

本試験は探索的試験であるため、当初は多重性の調整は行わないこととしていた。すべての解析は両側検定を用い、有意水準は 5%とした。しかし、FDA の助言により、主要評価項目の結果が良好であった場合には、より厳格な解析として多重性を調整した比較も併せて行うこととした。しかし、主要評価項目で目的を達成しなかったため、多重性を調整した比較は行わなかった。

SELENA SLEDAI スコアの解析では、Last observation carried forward（LOCF）法により欠測値を補完した。被験者が併用禁止薬を投与した場合には、併用禁止薬の投与開始直前のスコアを用いた。

最初の SLE flare までの期間の解析では、被験者が規定日に来院しなかった場合、SFI の入院や症状発現に関する情報は次回の来院日のものを用いた。被験者が併用禁止薬を投与した場合には、併用禁止薬の投与開始日又は最初の flare 発現日のうち早い方の日を flare 発現日とみなした。また、SLE の症状発現又は SLE に関連する入院以外の理由により試験を中止した被験者、連続して 2 回以上来院しなかった被験者は最終来院日で打切りとした。

副次評価項目

重要な副次評価項目は以下の通りであった。

- 52 週時の SELENA SLEDAI スコア
- 52 週間の SELENA SLEDAI スコアの AUC
- 52 週時の BILAG スコア
- 52 週間の BILAG スコアの AUC
- 52 週間における最初の SLE flare までの期間（BILAG により定義）
- 40～52 週時のステロイドの平均投与量がベースラインから 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下（prednisone 換算）に減量できた被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者を対象）

【SELENA SLEDAI 及び BILAG】

SELENA SLEDAI スコア及び BILAG スコアのベースラインから 52 週時までの変化率、並びに SELENA SLEDAI スコア及び BILAG スコアの 52 週間の AUC について、2 標本 t 検定を用いてベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で対比較した。補正 AUC は、各スコア

をベースラインスコアで除した比率として算出した。24 時間蓄尿の精度に懸念があったため、BILAG の評価に用いるクレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式を用いて推定した。

欠測値の補完は主要評価項目と同様の方法により行った。

【最初の SLE flare までの期間（BILAG により定義）】

BILAG を用いた、52 週間における最初の SLE flare までの期間（ベースラインとの比較による）は、Log-rank 検定を用いてベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で比較した。この解析では、BILAG による評価でカテゴリーA 又は B への悪化があった被験者を、SLE flare があった被験者とみなした。

【ステロイドの減量】

40～52 週時のステロイドの平均投与量が 7.5 mg/日以下であったか、及び／又はベースラインから 50%以上減量できた被験者の割合を、尤度比カイ二乗検定を用いてベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で比較した。この解析は、Day 0 のステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者を対象として実施した。結果の頑健性を検討するため、ベースライン時のステロイド投与量にかかわらず、全被験者を対象とした追加解析を実施した。

ステロイドに関連する集計では、欠測値の補完は行わなかった。

探索的評価項目

【PGA】

PGA は医師が被験者の全般的な疾患活動性を評価するための 0～10 cm の視覚的評価スケールである。最小値を 0（なし）、最大値を 3（重度）とし、1（軽度）、1.5、2（中等度）、2.5 の位置に分割線が示されている。PGA はバリデートされている SELENA SLEDAI スコアの一部である。

24 週及び 52 週時の PGA のベースラインからの変化率を、2 標本 t 検定を用いてプラセボ群とベリムマブの各用量群との間で対比較した。

この他に、SELENA SLEDAI スコア、BILAG スコア、最初の SLE flare までの期間、SLE flare の発現率、発現回数、臓器系病変に関して探索的な解析を行った。

12.5. バイオマーカー（探索的解析）

B 細胞（CD19+、CD20+）、B 細胞サブセット（下記参照）、抗核抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA）、血清中免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 及び IgE）及び補体（C3、C4）はベースラインからの変化率を用いて解析した。24、52 週時及びその他の時点におけるこれらの値を、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で対比較した。変化率（中央値）の対比較には Wilcoxon 検定、変化率（平均値）の対比較には、解析計画書に記載した 2 標本 t 検定でなく共分散分析を用いた。抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、aCL 抗体、抗 SS-A 抗体及び抗 SS-B

抗体の解析は、Day 0 及びその後の 1 時点以上で当該自己抗体価が検出可能であった被験者を対象として実施した。

B 細胞サブセット：ナイーブ（CD20+/CD27-）、メモリー（CD20+/CD27+）、活性化（CD20+/CD69+）、形質細胞様細胞（CD20+/CD138+）、形質細胞（CD20-/CD138+、CD20-/CD27HI）、SLE サブセット（CD19+/CD38BRIGHT/CD27BRIGHT）

12.6. QOL（SF-36）

ベースライン時の身体的健康サマリー、精神的健康サマリー及び 8 つの下位尺度スコアは分散分析を用いて 4 つの投与群間で比較した。身体的健康サマリー、精神的健康サマリー及び 8 つの下位尺度スコアのベースラインからの絶対変化量は、それぞれのベースラインスコアで調整した共分散分析により解析した。欠測値の補完には LOCF 法を用いた。

12.7. 安全性

ベリムマブの安全性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、免疫原性、バイタルサイン、並びに身体所見により評価した。

有害事象は MedDRA ver.7.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象及び重篤な有害事象の集計は、治験薬初回投与後に発現又は悪化した事象を対象とした。

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。このうち、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。

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。同一被験者で複数回発現した有害事象は、最も高い重症度、最も強い因果関係として 1 回のみカウントした。

有害事象の発現割合の比較には尤度比カイ二乗検定（分割表のセルの期待値が 5 以下の場合は Fisher の直接確率検定）を用いた。

臨床検査値は Adverse Event Severity Grading Table に基づき Grade 1～4 に分類した。最も高い毒性グレードの頻度を検査項目ごとに示した。ベースラインのグレードから最悪グレードへの変化をシフトテーブルにより示した。

---

[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。なお、リンパ球減少に関しては 2004 年版を使用した。

12.8. 薬物動態

薬物動態の解析では、ベリムマブの投与を 1 回以上受け、投与後の血清中濃度データが 1 回以上得られた被験者を対象とした。

血清中ベリムマブ濃度は適切なグラフ及び表による要約を用いて表示することとした。血清中ベリムマブ濃度データは、平均値、中央値、標準誤差（SE）、SD、変動係数（%CV）、幾何平均値、平均値の 95%信頼区間（CI）及び被験者数を用いて要約した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

本試験では合計 682 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。そのうち 476 例が無作為化され、449 例が治験薬を 1 回以上投与された。無作為化されたが治験薬投与に至らなかった被験者は 27 例（プラセボ群 6 例、1 mg/kg 群 7 例、4 mg/kg 群 5 例、10 mg/kg 群 9 例）であり、主な理由は「その他」が 14 例（「組入れ基準に合致せず」7 例、「静脈ラインが確保できず」3 例等）、「被験者の希望」が 12 例であった。本試験は 59 の医療機関で実施され、最も組入れが多かった医療機関では 31 例が組み入れられた。

336 例にベリムマブが、113 例にプラセボが投与された。被験者のほとんど（446 例）は米国で組み入れられ、3 例がカナダで組み入れられた。被験者の組入れは 2003 年 10 月 6 日から開始され、52 週間の治療期は 2005 年 8 月 3 日に完了した。治療期を完了した 364 例のうち 345 例が任意の 24 週間の継続投与期に移行し、2006 年 1 月 18 日に完了した。継続投与期を完了した 321 例のうち 296 例が BEL112626 試験に移行した。

治療期の被験者の内訳を表 1 に示す。治療期の中止率は 19%（85/449 例）であり、投与群間で明らかな差はみられなかった。最も多い試験中止理由は、プラセボ群では「被験者の希望」「服薬不遵守」（各 5.3%）、ベリムマブ併合群では「被験者の希望」（7.4%）、次いで「有害事象」（6.0%）であった。

なお、表 1 では有害事象により試験を中止した被験者は 5.6%（25/449 例）となっている。しかし、他のデータから、この他に 3 例が有害事象により試験を中止したと考えるのが適切であった。これら 3 例では、中止に至った有害事象として被験者 US023-017（4 mg/kg 群）では胆石症、被験者 US046-018（プラセボ群）では呼吸困難が報告され、被験者 US034-002（1 mg/kg 群）は試験中に死亡（自殺既遂）したが、被験者 US023-017 の試験中止理由は「被験者の希望」、被験者 US046-018 と US034-002 の試験中止理由は「その他」と記録されていた。これら 3 例を含めた場合、有害事象による中止率は 6.2%（28/449 例）となる。各群の中止率はプラセボ群 5.3%（6/113 例）、1 mg/kg 群 7.9%（9/114 例）、4 mg/kg 群 4.5%（5/111 例）、10 mg/kg 群 7.2%（8/111 例）となり、依然として明らかな群間差はみられなかった。

表 1　治療期の被験者の内訳（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ 併合群 N=336 n (%)	合計 N=449 n (%)
完了	93 (82.3)	87 (76.3)	94 (84.7)	90 (81.1)	271 (80.7)	364 (81.1)
完了せず	20 (17.7)	27 (23.7)	17 (15.3)	21 (18.9)	65 (19.3)	85 (18.9)
被験者の希望	6 (5.3)	11 (9.6)	7 (6.3)	7 (6.3)	25 (7.4)	31 (6.9)
有害事象	5 (4.4)	8 (7.0)	4 (3.6)	8 (7.2)	20 (6.0)	25 (5.6)
病勢進行／有効性欠如	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	3 (0.9)	4 (0.9)
服薬不遵守	6 (5.3)	3 (2.6)	3 (2.7)	3 (2.7)	9 (2.7)	15 (3.3)
その他	2 (1.8)	3 (2.6)	3 (2.7)	2 (1.8)	8 (2.4)	10 (2.2)

Data Source: LBSL02 CSR T2 (p.203)

継続投与期の被験者の内訳を表 2 に示す。継続投与期に移行した 345 例のうち 302 例（88%）がベリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた。このうち 88 例は治療期にプラセボを投与されていた。継続投与期の中止率は 7.0%であり、主な中止理由は「被験者の希望」（2.3%）及び「有害事象」（2.0%）であった。

治療期に組み入れられたが継続投与期に移行しなかった被験者は 104 例であり、その 60%（62/104 例）が 8 週フォローアップ時に、51%（53/104 例）が 24 週フォローアップ時に来院した。継続投与期終了後に BEL112626 試験に移行しなかった被験者は 49 例であり、その 78%（38/49 例）が 8 週フォローアップ時に、65%（32/49 例）が 24 週フォローアップ時に来院した。

表 2　継続投与期の被験者の内訳（MITT 集団）

	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
完了	82 (93.2)	19 (100.0)	59 (90.8)	23 (95.8)	58 (90.6)	80 (94.1)	239 (93.0)	321 (93.0)
完了せず	6 (6.8)	0	6 (9.2)	1 (4.2)	6 (9.4)	5 (5.9)	18 (7.0)	24 (7.0)
被験者の希望	1 (1.1)	0	6 (9.2)	0	1 (1.6)	0	7 (2.7)	8 (2.3)
有害事象	2 (2.3)	0	0	1 (4.2)	1 (1.6)	3 (3.5)	5 (1.9)	7 (2.0)
病勢進行／有効性欠如	2 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)	3 (0.9)
服薬不遵守	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.6)
その他	0	0	0	0	4 (6.3)	0	4 (1.6)	4 (1.2)

Data Source: LBSL02 CSR T3 (p.350)

13.2. 解析対象集団

有効性及び安全性の解析対象となった被験者数（MITT 集団）は治療期で 449 例、継続投与期で 345 例であった。

薬物動態の解析では、治療期ではプラセボ群の全例と、ベリムマブ投与例のうち 5 例を除いた 331 例を対象とした。継続投与期では 345 例全例を対象とした。

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、バイオマーカー、B 細胞の分布、SLE 治療薬の使用状況は各投与群で均衡していた。

人口統計学的特性を表 3 に示す。予想されたようにほとんどの被験者が女性であり（93%）、平均年齢は 42 歳であった。人種は白人が 70%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 24%であった。また、被験者の 19%がヒスパニック／ラテン民族であった。

表 3　人口統計学的特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336	合計 N=449	p 値 [2]
性別、n (%)							
女性	102 (90.3)	107 (93.9)	105 (94.6)	105 (94.6)	317 (94.3)	419 (93.3)	0.5386
人種、n (%)							
白人	80 (70.8)	82 (71.9)	75 (67.6)	78 (70.3)	235 (69.9)	315 (70.2)	0.4798
アジア人	4 (3.5)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.6)	8 (2.4)	12 (2.7)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	23 (20.4)	24 (21.1)	31 (27.9)	28 (25.2)	83 (24.7)	106 (23.6)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	0	5 (1.5)	7 (1.6)	
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	4 (0.9)	
Mixed race[1]	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (0.9)	5 (1.1)	
ヒスパニック／ラテン民族、n (%)							
はい	21 (18.6)	17 (14.9)	24 (21.6)	21 (18.9)	62 (18.5)	83 (18.5)	0.6304
年齢（歳）							
平均値（SD）	42.2 (10.9)	42.0 (11.7)	42.6 (10.7)	41.8 (11.7)	42.1 (11.3)	42.2 (11.2)	0.9676
範囲	20, 71	21, 75	20, 72	20, 68	20, 75	20, 75	
体重（kg）							
平均値（SD）	84.1 (20.4)	81.9 (23.5)	79.1 (19.8)	78.7 (23.0)	79.9 (22.1)	81.0 (21.8)	0.2029
範囲	42.7, 141.4	40.0, 157.3	44.6, 133.6	46.4, 145.5	40.0, 157.3	40.0, 157.3	

Data Source: LBSL02 CSR T3 (p.204)
1. 症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者。
2. 4 群間の比較（カテゴリカルデータは尤度比検定、連続データは分散分析）。

ベースラインの疾患特性（臨床症状）を表 4 に示す。SLE の罹病期間の平均値は 8.8 年であった。ベースラインの疾患活動性は比較的高度であった。SELENA SLEDAI スコアは約 67%の被験者で 8 点以上であり、平均スコアは 9.6 点であった。ACR による SLE 基準の 11 項目の症状のうち、初回診断以降に 50%以上の被験者で認められたのは ANA 陽性（98%）、

関節炎（94%）、免疫異常（73%）、頬部紅斑（66%）、日光過敏（64%）、口腔潰瘍（55%）、血算異常（52%）であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（臨床症状）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336	合計 N=449	p 値 [3]
罹患期間 [1]（年）							
平均値（SD）	8.1 (7.4)	8.5 (7.2)	10.1 (9.2)	8.5 (8.0)	9.0 (8.2)	8.8 (8.0)	0.2610
SELENA SLEDAI スコア、n (%)							
2 点 [2]	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.2)	5 (1.1)	-
4～7 点	42 (37.2)	32 (28.1)	37 (33.3)	33 (29.7)	102 (30.4)	144 (32.1)	-
8～16 点	62 (54.9)	71 (62.3)	62 (55.9)	69 (62.2)	202 (60.1)	264 (58.8)	0.4495[4]
16 点超	8 (7.1)	10 (8.8)	10 (9.0)	8 (7.2)	28 (8.3)	36 (8.0)	0.9254[5]
SELENA SLEDAI スコア（点）							
平均値（SE）	9.5 (0.50)	9.9 (0.44)	9.4 (0.45)	9.5 (0.39)	9.6 (0.25)	9.6 (0.22)	0.8451
BILAG スコア（点）							
平均値（SE）	9.5 (0.45)	9.8 (0.41)	10.1 (0.50)	10.0 (0.40)	10.0 (0.25)	9.8 (0.22)	0.8098
PGA スコア（点）							
平均値（SE）	1.4 (0.05)	1.6 (0.05)	1.5 (0.05)	1.5 (0.05)	1.5 (0.03)	1.5 (0.02)	0.1664
ベースラインのステロイド投与、n (%)							
はい	82 (72.57)	78 (68.42)	73 (65.77)	74 (66.67)	225 (66.96)	307 (68.37)	0.6973
ベースラインのステロイド投与量（prednisone 換算）が 7.5 mg/日超、n (%)							
はい	48 (42.48)	40 (35.09)	35 (31.53)	38 (34.23)	113 (33.63)	161(35.86)	0.3644

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.206), T5 (p.209)
1. SLE の診断日から同意取得日までの期間
2. 本試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアが 4 以上の被験者を適格とした。
3. 4 群間の比較（カテゴリカルデータは尤度比検定、連続データは分散分析）。
4. SELENA SLEDAI スコアが 8 点以上と 8 点未満の被験者の比較。
5. SELENA SLEDAI スコアが 16 点超と 16 点以下の被験者の比較。

ベースラインの SELENA SLEDAI の 24 項目の臨床症状はベリムマブ群とプラセボ群とで均衡していた。全体で最もよくみられた臨床症状は関節炎（74%）、発疹（52%）、抗 DNA 抗体上昇（50%）、低補体血症（46%）、脱毛（46%）及び粘膜潰瘍（20%）であった。同様に、ベースラインの BILAG による各臓器系病変の重症度がカテゴリーA 又は B であった被験者の割合はベリムマブ群とプラセボ群で同様であり、最もよくみられた臓器系病変は筋骨格系症状（70%）、皮膚粘膜症状（53%）、血液異常（24%）、腎症（17%）、一般的全身症状（17%）であった。

ベースラインの疾患特性（血清マーカー）を表 5 に示す。Day 0 に ANA 陽性（80 倍以上）であった被験者は 72%であり、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 50%であった。しかし、98%の被験者が以前の検査で ANA 陽性であったか、又は他の SLE 自己抗体陽性であった。ベースライン（スクリーニング時及び Day 0）に ANA が陽性ではなく、抗 dsDNA 抗体も陽性ではなかった被験者は全体の 29%（128/449 例）であった。補体（C3 及び C4）が基準値下限（LLN）未満の被験者はそれぞれ 31%及び 41%であった。BLyS が検出可能であった被験者は 43%であった。

表 5　ベースラインの疾患特性（血清マーカー）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336	p 値 [3]
ANA	n=113	n=113	n=110	n=111	n=334	0.7807
陽性 [1]、n (%)	84 (74.3)	80 (70.8)	82 (74.5)	74 (66.7)	236 (70.7)	
平均値（SE）[2]、倍	359.2 (25.25)	377.3 (27.23)	383.6 (25.61)	327.7 (24.75)	363.9 (15.01)	
抗 dsDNA 抗体	n=113	n=114	n=111	n=111	n=336	1.0000
陽性 [1]、n (%)	58 (51.3)	59 (51.8)	53 (47.7)	53 (47.7)	165 (49.1)	
平均値（SE）[2]、IU/mL	156.3 (12.60)	157.0 (10.51)	151.1 (12.82)	148.9 (11.15)	152.5 (6.59)	
C3	n=111	n=111	n=109	n=110	n=330	0.2253
平均値（SE）、mg/dL	114.6 (3.37)	110.0 (3.57)	109.4 (2.99)	112.7 (3.54)	110.7 (1.95)	
LLN (90 mg/dL)未満、n (%)	29 (26.1)	40 (36.0)	31 (28.4)	35 (31.8)	106 (32.1)	
C4	n=111	n=110	n=108	n=110	n=328	0.2866
平均値（SE）、mg/dL	20.2 (0.99)	18.3 (0.96)	18.3 (0.86)	19.8 (1.02)	18.8 (0.55)	
LLN (16 mg/dL)未満、n (%)	42 (37.8)	53 (48.2)	41 (38.0)	44 (40.0)	138 (42.1)	
BLyS	n=113	n=114	n=111	n=111	n=336	0.4194[4]
検出限界超、n (%)	49 (43.4)	49 (43.0)	49 (44.1)	48 (43.2)	146 (43.5)	
平均値（SE）[2]、ng/mL	2.1 (0.97)	1.2 (0.09)	2.1 (0.41)	1.2 (0.17)	1.5 (0.15)	

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.206), T1243 (p.578) - T1250 (p.606)
1. ANA は抗体価 80 倍以上の場合に陽性とした。抗 dsDNA 抗体は 30 IU/mL 以上の場合に陽性とした。
2. 陽性被験者における値。
3. ベリムマブ併合群とプラセボ群の平均値の比較（Wilcoxon 検定）。
4. 4 群間の平均値の比較（分散分析）。

ベースラインの B 細胞サブセット（絶対値）を表 6 に示す。

表 6　ベースラインの B 細胞サブセット（絶対値）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336
CD19+（/mm^3）					
平均値（SE）	173.9 (14.88)	159.4 (11.44)	139.2 (11.70)	182.1 (17.05)	160.2 (7.89)
中央値	135.0	122.0	100.0	138.0	122.0
範囲	6.0, 926.0	10.0, 655.0	8.0, 681.0	6.0, 1312.0	6.0, 1312.0
CD20+（/mm^3）					
平均値（SE）	168.3 (14.83)	153.9 (11.43)	131.3 (11.55)	175.6 (16.99)	153.6 (7.86)
中央値	126.0	117.0	93.0	134.0	117.0
範囲	4.0, 921.0	6.0, 648.0	6.0, 667.0	4.0, 1301.0	4.0, 1301.0
CD20+/CD27- ナイーブ B 細胞（/mm^3）					
平均値（SE）	129.5 (12.75)	113.5 (9.55)	100.4 (9.94)	138.1 (15.28)	117.3 (6.87)
中央値	92.0	83.5	64.0	102.0	83.5
範囲	0.0, 870.0	0.0, 512.0	0.0, 606.0	1.0, 1260.0	0.0, 1260.0
CD20+/CD69+ 活性化 B 細胞（/mm^3）					
平均値（SE）	21.8 (1.86)	27.8 (2.68)	22.0 (2.22)	29.5 (4.36)	26.4 (1.86)
中央値	17.0	17.0	14.0	17.0	15.0
範囲	2.0, 108.0	1.0, 155.0	1.0, 130.0	1.0, 321.0	1.0, 321.0
CD20+/CD27+ メモリーB 細胞（/mm^3）					
平均値（SE）	38.5 (4.47)	40.2 (4.25)	30.7 (2.97)	37.1 (5.05)	36.0 (2.42)
中央値	26.0	24.5	20.0	26.0	24.0
範囲	1.0, 371.0	3.0, 232.0	2.0, 174.0	0.0, 407.0	0.0, 407.0

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336
CD20+/CD138+ 形質細胞様細胞（/mm^3）					
n	97	99	96	98	293
平均値（SE）	5.0 (0.83)	7.7 (1.23)	5.5 (1.09)	8.0 (3.01)	7.1 (1.14)
中央値	3.0	4.0	3.5	4.0	4.0
範囲	0.0, 75.0	0.0, 97.0	0.0, 99.0	0.0, 293.0	0.0, 293.0
CD20-/CD138+ 形質細胞（events）					
n	97	99	96	98	293
平均値（SE）	46.8 (3.48)	50.5 (3.18)	102.4 (40.24)	57.8 (6.32)	70.0 (13.41)
中央値	38.0	42.0	42.0	39.0	41.0
範囲	12.0, 237.0	10.0, 147.0	10.0, 3748.0	13.0, 462.0	10.0, 3748.0
CD20-/CD27HI 形質細胞（events）					
n	97	100	96	98	294
平均値（SE）	25.2 (2.51)	27.3 (2.32)	44.8 (13.36)	29.9 (3.81)	33.9 (4.62)
中央値	18.0	22.0	19.5	20.5	20.0
範囲	3.0, 164.0	3.0, 142.0	2.0, 1098.0	6.0, 318.0	2.0, 1098.0
CD19+/CD27BRIGHT/CD38BRIGHT SLE サブセット（events）					
n	97	100	96	99	295
平均値（SE）	50.5 (6.56)	51.8 (6.98)	52.3 (9.08)	58.7 (12.38)	54.3 (5.60)
中央値	25.0	28.5	22.0	26.0	27.0
範囲	1.0, 362.0	2.0, 515.0	1.0, 571.0	2.0, 1067.0	1.0, 1067.0

Data Source: LBSL02 CSR T1252 (p.610), T1254 (p.614), T1256 (p.618), T1258 (p.622), T1260 (p.626), T1268 (p.630), T1 (p.754), T2 (p.760), T3 (p.766)

13.4. 前治療及び併用療法

ベースラインの SLE 治療薬（15%超の被験者で投与）を表 7 に示す。ベースライン時に最も多く投与されていた SLE 治療薬はグルココルチコイド（70%）、アミノキノリン（抗マラリア剤等、70%）、COX-2 阻害剤（27%）、プロピオン酸系 NSAID（21%）、アザチオプリン（19%）、メトトレキサート（16%）、ミコフェノール酸モフェチル（16%）であった。ベリムマブ群、プラセボ群ともにベースライン時点で約 50%の被験者が 1 種類以上の免疫抑制剤を投与されていた。ベリムマブの各用量群では約 3 分の 1 の被験者が臨床的に意味のある用量の全身性（皮下投与を含む）ステロイド治療（prednisone 7.5 mg/日超又は同等薬剤と定義）を受けていたのに対し、プラセボ群では 42%であった（表 4）。

表 7　ベースラインの SLE 治療薬（15%超の被験者で投与）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)
免疫抑制剤[1]	55 (48.67)	52 (45.61)	59 (53.15)	58 (52.25)	169 (50.30)
その他の免疫抑制剤	34 (30.1)	33 (29.0)	43 (38.7)	38 (34.2)	114 (33.9)
アザチオプリン	22 (19.5)	17 (14.9)	23 (20.7)	21 (18.9)	61 (18.2)
メトトレキサート	14 (12.4)	18 (15.8)	20 (18.0)	19 (17.1)	57 (17.0)
サリドマイド	1 (0.9)	0	0	0	0
選択的免疫抑制剤	23 (20.4)	21 (18.4)	23 (20.7)	26 (23.4)	70 (20.8)
Anakinra	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
シクロスポリン	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (0.9)
レフルノミド	5 (4.4)	4 (3.5)	5 (4.5)	3 (2.7)	12 (3.6)
ミコフェノール酸モフェチル	18 (15.9)	17 (14.9)	16 (14.4)	19 (17.1)	52 (15.5)
タクロリムス	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (0.9)
グルココルチコイド	83 (73.5)	80 (70.2)	75 (67.6)	74 (66.7)	229 (68.2)
COX-2 阻害剤	30 (26.6)	36 (31.6)	26 (23.4)	27 (24.3)	89 (26.5)
プロピオン酸系 NSAID	19 (16.8)	26 (22.8)	22 (19.8)	27 (24.3)	75 (22.3)
アミノキノリン	84 (74.3)	80 (70.2)	72 (64.9)	77 (69.4)	229 (68.2)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.206), T9 (p.210)
注：治験薬初回投与前に投与開始し、治験薬初回投与後に投与終了した又は投与継続中の薬剤を集計した。
1. その他の免疫抑制剤と選択的免疫抑制剤を含む。ただしクロロキンを除く。

14. 有効性の結果

14.1. SELENA SLEDAI スコア

14.1.1. 24 週時の SELENA SLEDAI スコア（主要評価項目）

24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化を表 8 に示す。本試験の主要評価項目の 1 つである 24 週時の SELENA SLEDAI スコアの変化率に、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められず、ベリムマブの有効性は示されなかった。1 及び 10 mg/kg 群では SELENA SLEDAI スコアの平均変化率（両群とも約 23%の減少）がプラセボ群（17%の減少）を数値的に上回ったが、4 mg/kg 群では 11%の減少であった。

事前に規定したいずれのサブグループでも、24 週時の SELENA SLEDAI スコアに対するベリムマブの効果は認められなかった。

表 8　24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化
（MITT 集団、LOCF）

SELENA SLEDAI スコア 平均値（SE）	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ 併合群 N=336
n	113	114	111	111	336
ベースライン	9.5 (0.50)	9.9 (0.44)	9.4 (0.45)	9.5 (0.39)	9.6 (0.25)
24 週時の絶対的変化量	-2.2 (0.49)	-2.6 (0.41)	-1.9 (0.42)	-2.6 (0.44)	-2.4 (0.24)
24 週時の変化率（%）	-17.2 (5.10)	-23.3 (4.43)	-11.3 (5.40)	-23.7 (4.22)	-19.5 (2.73)
プラセボ群との差	-	-6.10	5.94	-6.48	-2.25
95% CI	-	(-19.4, 7.2)	(-8.7, 20.6)	(-19.6, 6.6)	(-13.2, 8.7)
t 検定 p 値 [1]	-	0.3677	0.4244	0.3296	0.6863[2]

Data Source: LBSL02 CSR T1001 (p.363), T3001 (p.444)
1. ベリムマブの各用量群とプラセボ群との対比較
2. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

14.1.2. SELENA SLEDAI スコア

事前に規定した重要な副次評価項目（52 週時の SELENA SLEDAI スコアの変化率、SELENA SLEDAI スコアの AUC）による評価においても、ベリムマブはプラセボを上回る有効性を示さず、用量依存性は認められなかった（表 9、表 10）。

表 9　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化
（MITT 集団、LOCF）

SELENA SLEDAI スコア 平均値（SE）	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ 併合群 N=336	p 値
n	113	114	111	111	336	
ベースライン	9.5 (0.50)	9.9 (0.44)	9.4 (0.45)	9.5 (0.39)	9.6 (0.25)	0.8652[1,3]
52 週時	7.0 (0.54)	6.6 (0.42)	6.3 (0.46)	6.4 (0.44)	6.5 (0.25)	0.3049[1,3]
52 週時の変化量	-2.5 (0.51)	-3.3 (0.41)	-3.1 (0.50)	-3.1 (0.42)	-3.1 (0.25)	0.2017[2,3]
52 週時の変化率（%）	-20.6 (5.18)	-29.7 (4.29)	-23.9 (7.30)	-27.9 (5.51)	-27.2 (3.34)	-
t 検定 p 値（変化率）	-	0.1763	0.7112	0.3320	0.3098[1,3]	-

Data Source: LBSL02 CSR T1052 (p.392), T7220 (p.431), T7221 (p.433)
1. ベリムマブ併合群とプラセボ群の比較（t 検定）
2. ベリムマブ併合群とプラセボ群の比較（共分散分析）
3. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

表 10　52 週間の SELENA SLEDAI スコアの補正 AUC（MITT 集団、LOCF）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336
n	113	114	111	111	336
平均値（SE）	317.3 (14.04)	288.7 (12.46)	320.3 (14.04)	286.9 (12.95)	298.5 (7.62)
中央値	293.0	274.4	291.5	264.7	276.9
範囲	(87.7, 1006.6)	(33.8, 901.5)	(95.6, 1040.0)	(69.8, 1038.0)	(33.8, 1040.0)
プラセボ群との差	-	-28.61	2.98	-30.41	-18.77
95% CI	-	(-65.6, 8.4)	(-36.2, 42.1)	(-68.1, 7.3)	(-49.1, 11.6)
t 検定 p 値 [1]	-	0.1287	0.8807	0.1131	0.2252[2]

Data Source: LBSL02 CSR T1060 (p.393)
1. ベリムマブの各用量群とプラセボ群との対比較
2. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

76 週時においても SELENA SLEDAI スコアの改善は維持されていたが、プラセボ投与後にベリムマブ 10 mg/kg の投与を最大 24 週間受けた被験者（ベースラインから平均 33%の減少）とベリムマブ 1～10 mg/kg の投与を最大 76 週間受けた被験者（ベースラインから平均 37%の減少）で差はみられなかった。

サブグループ解析［事前に規定したサブグループ（図 2）及び事後に規定した探索的なサブグループ（図 3）］では、52 週時のベリムマブによる改善効果（SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少による）が、以下のベースライン特性を有する被験者で認められた：ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性、C3 低値、C4 低値、7.5 mg/日を超えるステロイド投与（事前に規定したサブグループ）、並びに自己抗体陽性（スクリーニング時及び Day 0 の両時点で ANA 力価が 80 倍以上、又は抗 dsDNA 抗体が 30 IU/mL 以上）。また、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 8 点以上の被験者（事前に規定したサブグループ）、ANA 力価が 80 倍以上であった被験者では、SELENA SLEDAI スコアがベリムマブ群で良好な傾向が認められた。このことから、自己抗体陽性の被験者（試験集団全体の 71.5%）を更に検討した（17.参照）。

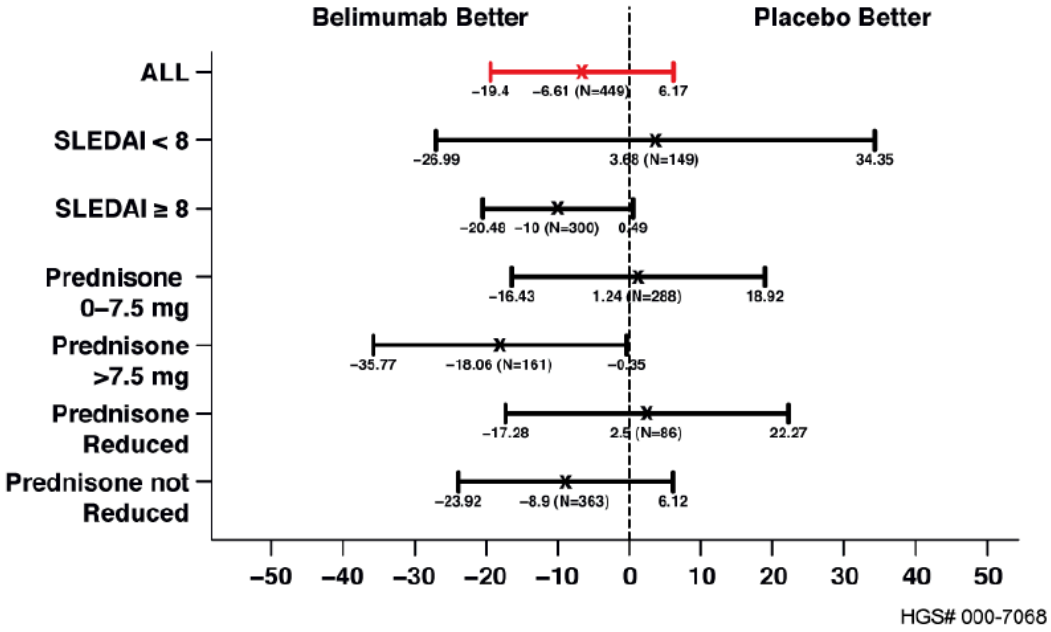


図 2　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率の治療間差及び 95%CI（事前に規定したサブグループ）（MITT 集団、LOCF）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-2, T1052 (p.392), T1066 (p.396), T1067 (p.397)
注：ベリムマブ併合群とプラセボ群の差。用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

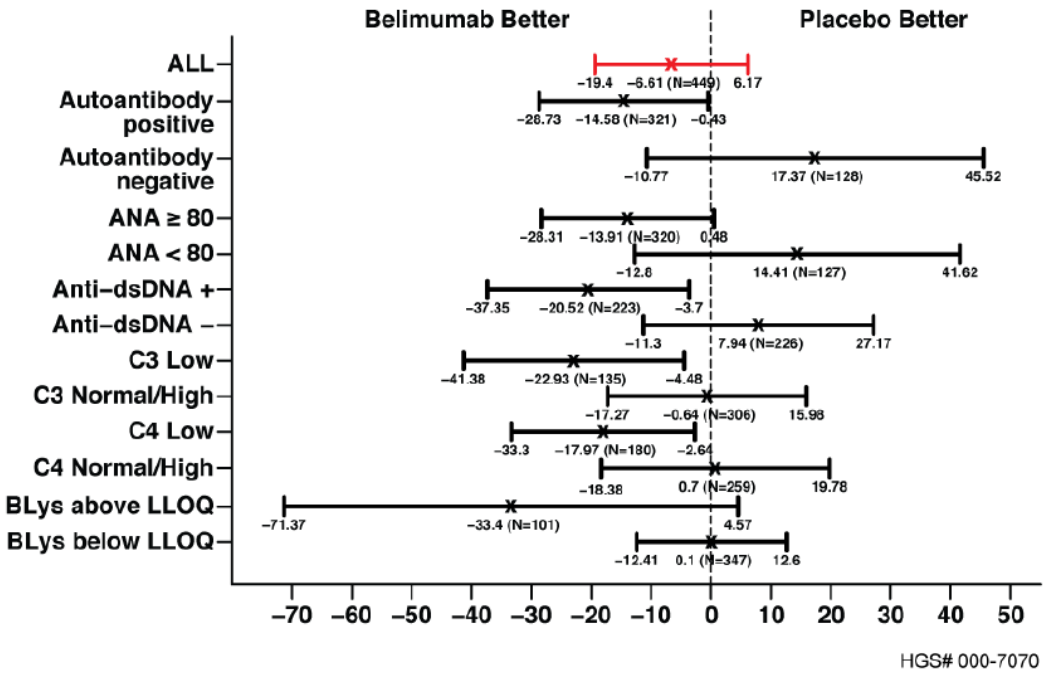


図 3　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率の治療間差及び 95%CI（探索的なサブグループ）（MITT 集団、LOCF）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-4, T1052 (p.392), T1074 (p.400), T1076 (p.401), T1077 (p.402), T1007 (p.2796), T1010 (p.415), T1242 (p.435)
注：ベリムマブ併合群とプラセボ群の差。用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

14.2. SLE flare（SFI により定義）

14.2.1. 最初の SLE flare までの期間（主要評価項目）

最初の SLE flare までの期間を表 11 に示す。本試験のもう 1 つの主要評価項目である最初の SLE flare までの期間（SFI により定義）に対するベリムマブの有効性は認められなかった。最初の SLE flare までの期間の中央値はベリムマブ群で 61～70 日であったのに対し、プラセボ群で 83 日であった。

しかし、24～52 週時における最初の SLE flare までの期間の Post-hoc 解析では、中央値はベリムマブ併合群で 154 日、プラセボ群で 108 日であり（p=0.0361）、ベリムマブの最大効果が得られるまでに時間を要する可能性があることが示唆された。本試験の後半（24～52 週）に重度の SLE flare がみられた被験者の割合はベリムマブ併合群で 12%、プラセボ群で 17%であった（p=0.1480）。

52 週時までに大半の被験者（85%以上）で SLE flare がみられ、12 週時及び 24 週時までに SLE flare がみられた被験者の割合はそれぞれ 61%及び 80%であった。52 週時までに重度の SLE flare が報告された被験者の割合はベリムマブ併合群で 32%、プラセボ群で 33%であった。試験の最初の 52 週間における SLE flare の発現割合は試験計画時の予想より大幅に高く、予想した発現割合が約 65%であったのに対し、実際の発現割合は 85%を超えていた。

臨床症状を呈さず、SELENA SLEDAI スコアの 12 点超への変化のみにより重度の SLE flare と判定された被験者を除外したところ、52 週時までに重度の SLE flare が発現した被験者の割合は、ベリムマブ併合群でほぼ半減した一方（約 32%から 15%に低下）、プラセボ群では 20%（変更前の解析では 33%）であった。

表 11　52 週間における最初の SLE flare（SFI により定義）までの期間（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336
No. (%)[1]	100 (88.50)	101 (88.60)	94 (84.68)	96 (86.49)	291 (86.61)
最初の SLE flare までの期間中央値（日）	83.0	68.0	61.0	70.0	67.0
p 値[2]	-	0.6423	0.8536	0.9705	0.7882[3]
Flare の回数	329	320	307	329	956
被験者当たりの flare の回数平均値	2.9	2.8	2.8	3.0	2.8

Data Source: LBSL02 CSR T1010 (p.370), T1231a (p.413)
1. 52 週間の治療期に SLE flare がみられた被験者。
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群の比較（Log-rank 検定）
3. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ併合群とプラセボ群との比較を行った。

SLE flare（SFI により定義）に関する下記の探索的な解析においても、ベリムマブはプラセボを上回る効果を示さなかった。

- 最初の軽度／中等度の SLE flare までの期間
- 最初の重度の SLE flare までの期間
- 初回投与から 8 週間の flare を除いた最初の SLE flare までの期間
- 24 週間又は 52 週間に SLE flare を発現した被験者の割合及び flare の回数

なお、SLE flare の大半が 52 週時までに発現したため、継続投与期には解析を行わなかった。

14.3. BILAG

ベリムマブは、BILAG スコアの 52 週時の変化率及び 52 週間の AUC、又は最初の BILAG カテゴリーA 又は B の SLE flare までの期間に対してプラセボを上回る有効性を示さなかった。52 週時における BILAG スコアの平均変化率はベリムマブ群の 21～27%の減少に対してプラセボ群で 19%の減少、52 週間の BILAG スコアの AUC はベリムマブ群の 300～311 に対してプラセボ群で 315、最初の BILAG カテゴリーA 又は B の SLE flare までの期間はベリムマブ群の 62～84 日に対してプラセボ群で 78 日であった。

BILAG の各臓器系病変の重症度の変化についての Post-hoc 解析では、いくつかの臓器系（特に筋骨格系症状及び腎症）では、52 週時にカテゴリーA 及び／又は B の SLE flare がみられなかった被験者の割合が、ベリムマブ併合群でプラセボ群より高かった（筋骨格系症状：ベリムマブ併合群 97.3% vs. プラセボ群 92.9%、腎症：93.2% vs. 86.7%）。しかし、用量依存性はみられなかった。

下記の BILAG に関する探索的な解析においても、ベリムマブはプラセボを上回る効果を示さなかった。

- BILAG カテゴリーA の SLE flare までの期間
- 初回投与から 8 週間の flare を除いた最初の SLE flare までの期間
- 24 週時における BILAG スコア
- 24 週間又は 52 週間に SLE flare を発現した被験者の割合及び flare の回数
- 治験責任医師判定による 24 週、52 週、76 週／終了時における臓器系病変のベースラインからの変化
- 尿蛋白のベースラインからの変化

なお、継続投与期には BILAG の解析を行わなかった。

14.4. ステロイドの減量

40～52 週時にステロイドを減量できた被験者の割合を図 4 に示す。10 mg/kg 群では、ベースライン時のステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者の 45%で、52 週時の来院前 3 ヵ月間のステロイド投与量を 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた（プラセボ群では 27%、p=0.0882）。更に Post-hoc 解析では、28～52 週時の間にステロイドの投与量が 7.5 mg/日超に増量された被験者が、10 mg/kg 群でプラセボ群より少なかった（p≤0.05）。

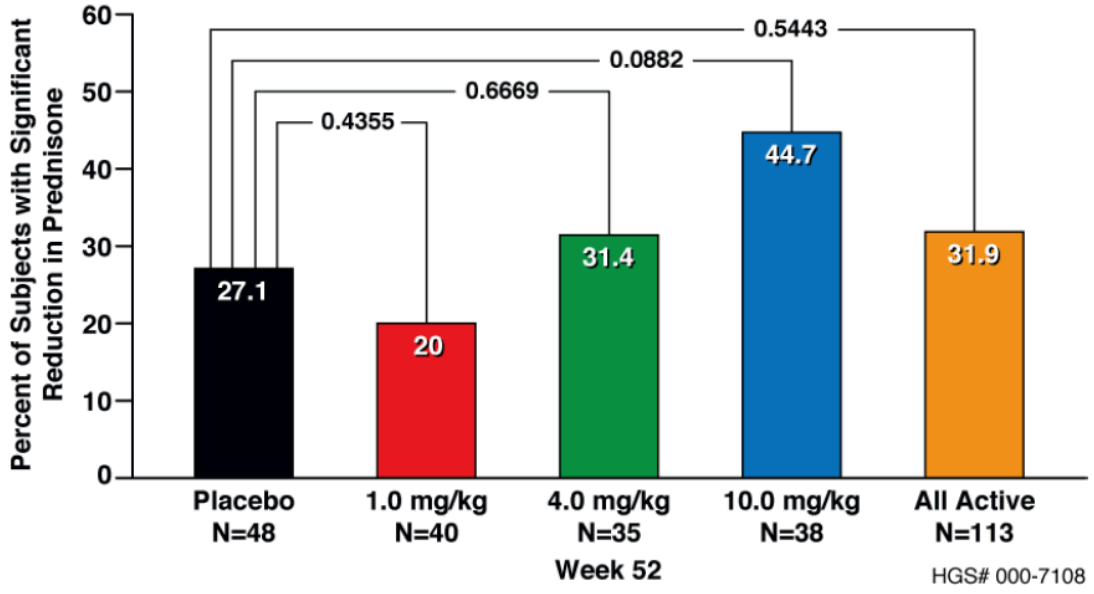


図 4　40～52 週時にステロイドをベースラインから 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（MITT 集団）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-7, T1059 (p.468)
注：ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg 超の被験者を対象とし、40～52 週時のステロイドの平均投与量がベースラインから 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合を示した。p 値は尤度比検定によるベリムマブの各用量群とプラセボ群の比較を示す。

下記のステロイド投与量に関する探索的な解析においては、ベリムマブはプラセボを上回る効果を示さなかった（いずれも、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg 超の被験者を対象）。

- 16～24 週時のステロイドの平均投与量が 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた被験者の割合
- 16～24 及び 40～52 週時のステロイドの平均投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者の割合
- 16～24 及び 40～52 週時にステロイドの平均投与量をベースラインから 50%以上減量できた被験者の割合
- 16～24 及び 40～52 週時のステロイドの投与量が 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数
- 16～24 及び 40～52 週時のステロイドの投与量が 7.5 mg/日以下であった日数
- 16～24 及び 40～52 週時のステロイドの投与量がベースラインから 50%以上減量できた日数
- ステロイド投与量のベースラインからの変化

なお、継続投与期にはステロイド投与量の解析を行わなかった。

14.5. PGA

本試験では、PGA は疾患活動性に対するベリムマブの効果の指標と考えた。PGA による評価では 4 週時からベリムマブの効果が明らかになった。52 週時の PGA のベースラインからの平均変化率はすべてのベリムマブ群で同程度であり、28%（1 mg/kg 群）～33%（10 mg/kg 群）の減少であったのに対し、プラセボ群では 14%の減少であった（すべての対比較で $p<0.05$）。76 週時の PGA のベースラインからの平均変化率は、試験期間を通じてベリムマブを投与された被験者で 35～41%の減少であったのに対し、24 週間の継続投与期のみにベリムマブを投与された被験者では 28%の減少であった。

15. バイオマーカー

15.1. B 細胞

B 細胞数（CD19+、CD20+、活性化及びナイーブ）は、24 週時までにベリムマブ併合群で大幅な減少（減少率の中央値：30～59%）を示した一方、プラセボ群では 4.1～14%の増加を示した（$p<0.0001$）。ベリムマブ併合群における減少は 52 週時までに更に顕著となった（49～71%）。メモリーB 細胞数は 4 週時に増加した後徐々に減少し、52 週間の治療期の間にほぼベースライン値に戻った。形質細胞様細胞の 24 週時までの減少率（中央値）はベリムマブ併合群の 50%に対しプラセボ群では 12%であった。ベリムマブ併合群では 52 週時までわずかに減少し続け、52 週時の減少率は 63%であった。形質細胞の SLE サブセットは、52 週時にベリムマブ併合群で減少（減少率の中央値：18%）を示した一方、プラセボ群では 29%の増加を示した（$p=0.0027$）。その他の形質細胞（CD20−/CD138+、CD20−/CD27HI）ではベリムマブ併合群とプラセボ群との差はみられなかった。

継続投与期には、B 細胞（CD19+、形質細胞様）及び形質細胞の SLE サブセットは減少が維持され、一部の細胞種（CD20+、ナイーブ、活性化）は 76 週間の投与期間を通じて減少し続けた。一方、メモリーB 細胞は早期にピークに達した後、減少し続けた。

ベリムマブの投与を中止したか、あるいは継続投与期又は BEL112626 試験に移行しなかった被験者を対象として、B 細胞（CD20+、ナイーブ及び活性化）の回復について検討した（Post-hoc 解析）。ベリムマブの投与期間が 24 週間未満であった被験者は少数ではあるが、24 週フォローアップ時に上記すべての B 細胞サブセットで終了／中止時から部分的な回復が認められた。ベリムマブの投与期間が 24 週間以上であった 44 例では、いずれの B 細胞サブセットでも終了／中止時から 24 週フォローアップ時に回復の徴候はみられなかった。

15.2. 免疫グロブリン

ベリムマブ群では免疫グロブリン値も減少し、ベリムマブ併合群では IgG、IgA、IgM 及び IgE 値の減少率（中央値）が、52 週時までにそれぞれ 10%、14%、29%及び 34%に達した。最初の 52 週間に認められた免疫グロブリン値の低値は継続投与期でも持続したが、継続投与による更なる大幅な減少はみられなかった。

ベリムマブの投与を中止したか、あるいは継続投与期又は BEL112626 試験に移行しなかった被験者を対象とした Post-hoc 解析では、ベリムマブの投与期間が 24 週間未満の被験者では IgG 及び IgA 値は 24 週フォローアップ時までにベースライン値まで回復した。IgM が減少した被験者の大多数でも、24 週フォローアップ時までに IgM 値が回復した。ベリムマブの投与期間が 24 週間以上の被験者では、IgG 及び IgA 値（中央値）は終了／中止時から 24 週フォローアップ時までに 50%以上回復した。IgM 値（中央値）の回復は IgG 及び IgA 値の回復より緩徐であり、24 週フォローアップ時の回復率は約 30%であった。

15.3. 抗核抗体及び補体

ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、ベリムマブ投与による抗 dsDNA 抗体価の減少が早期（4 週時）から認められた。この減少は 52 週時まで持続し、52 週時における減少率（中央値）は、ベリムマブ併合群 29%に対してプラセボ群で 8.6%であった。重要なこととして、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者が陰性に転じた割合は、ベリムマブ併合群 15%に対し、プラセボ群で 3.5%であった。ベリムマブは ANA 及び C3 にほとんど影響を示さなかった。52 週時における C4 の増加率（中央値）は、全被験者を対象とした集計ではベリムマブ併合群 23%に対しプラセボ群 7.7%であったが、ベースライン時の C4 濃度が低かった被験者を対象とした集計ではベリムマブ併合群 33%に対しプラセボ群 14%であった。継続投与期間中、抗 dsDNA 抗体価の低値及び C4 濃度の高値は維持された。

16. QOL

本試験では、健康関連 QOL を SF-36 により評価した。身体的健康サマリー及び精神的健康サマリーの SLE 患者における臨床的に意義のある最小変化量（MCID）は 2.5 点以上と考えられている。LOCF 法による解析では、52 週時における身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均増加量は 10 mg/kg 群の 3.4 点に対してプラセボ群で 1.4 点（p=0.0167）であり、ベリムマブによる治療は有用と考えられたが、変化量（中央値）に差はみられなかった（ベリムマブ群 1.1～2.5 点に対してプラセボ群 1.9 点）。精神的健康サマリーによる評価ではベリムマブの有益性は認められなかったが、精神的健康度の個別の項目に悪化はみられなかった。継続投与期では、ベリムマブ群の身体的健康サマリーは 76 週間安定していた。

17. 自己抗体陽性の被験者における Post-hoc 解析（有効性）

解析計画書には事前に規定しなかったが、自己抗体陽性の被験者を対象とした Post-hoc 解析を実施した。ベースライン時に ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）のいずれか一方又は両方に該当する被験者を自己抗体陽性（321 例、試験対象集団全体の 71.5%）と定義した（ベースライン時に陽性とは、スクリーニング時及び Day 0 の両時点で陽性の場合と定義）。

自己抗体陽性の被験者のベースライン特性を検討した。自己抗体陽性の被験者は、自己抗体陰性の被験者と比較して年齢が若く、低体重であったほか、黒人ーアフリカ系アメリカ人の比率が高く、かつ女性の比率が高かった。SLE の症状にも両集団で差がみられ、自己抗体陰性の被験者では光線過敏症及び口腔潰瘍がみられた被験者の割合が高かった一方、自己抗体陽性の被験者では腎、血液及び免疫障害がみられた被験者の割合が高かった。自己抗体陽性の被験者はベースライン時の疾患活動性が高い傾向にあり、ベースライン時に臨床的に重要な用量（7.5 mg/日超）のステロイドを投与していた被験者の割合が高かった。自己抗体陽性の被験者ではベースライン時に BLyS が検出可能であった被験者の割合が高く、形質細胞数が高値で、補体が低値であった。自己抗体陰性の被験者では B 細胞数（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化及びメモリー）の平均値が高かった。IgG、IgE 及び IgA 値は、自己抗体陽性の被験者の方が高値であった一方、IgM 値は自己抗体陰性の被験者の方がわずかに高値であった。

自己抗体陽性の被験者では、ベリムマブ投与により 52 週時に SLE の疾患活動性（SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少率により評価）が改善した［ベリムマブ併合群の減少率 29% vs. プラセボ群 14%（p=0.0435）、図 5］。52 週時には用量依存性は認められなかったが、10 mg/kg 群では他の用量群より効果が速やかに現れた。10 mg/kg 群ではステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合が高かった一方（図 6）、プラセボ群ではステロイドを臨床的に重要な用量（7.5 mg/日）を超えて増量した被験者の割合が高かった（図 7）。自己抗体陽性の被験者では全体集団と同様に PGA が有意に改善し、52 週時における PGA のベースラインからの平均減少率は、ベリムマブ併合群及びプラセボ群でそれぞれ 33%及び 11%であった。PGA スコアは継続投与期間を通して改善し続けた（図 8）。SF-36 の評価では、52 週時における身体的健康サマリーのベースラインからの平均増

加量はベリムマブ併合群及びプラセボ群でそれぞれ 3.0 及び 1.2 点であった。自己抗体陽性の被験者で認められたバイオマーカーに対する作用は、全体集団全体及び自己抗体陰性の被験者と同様であった。

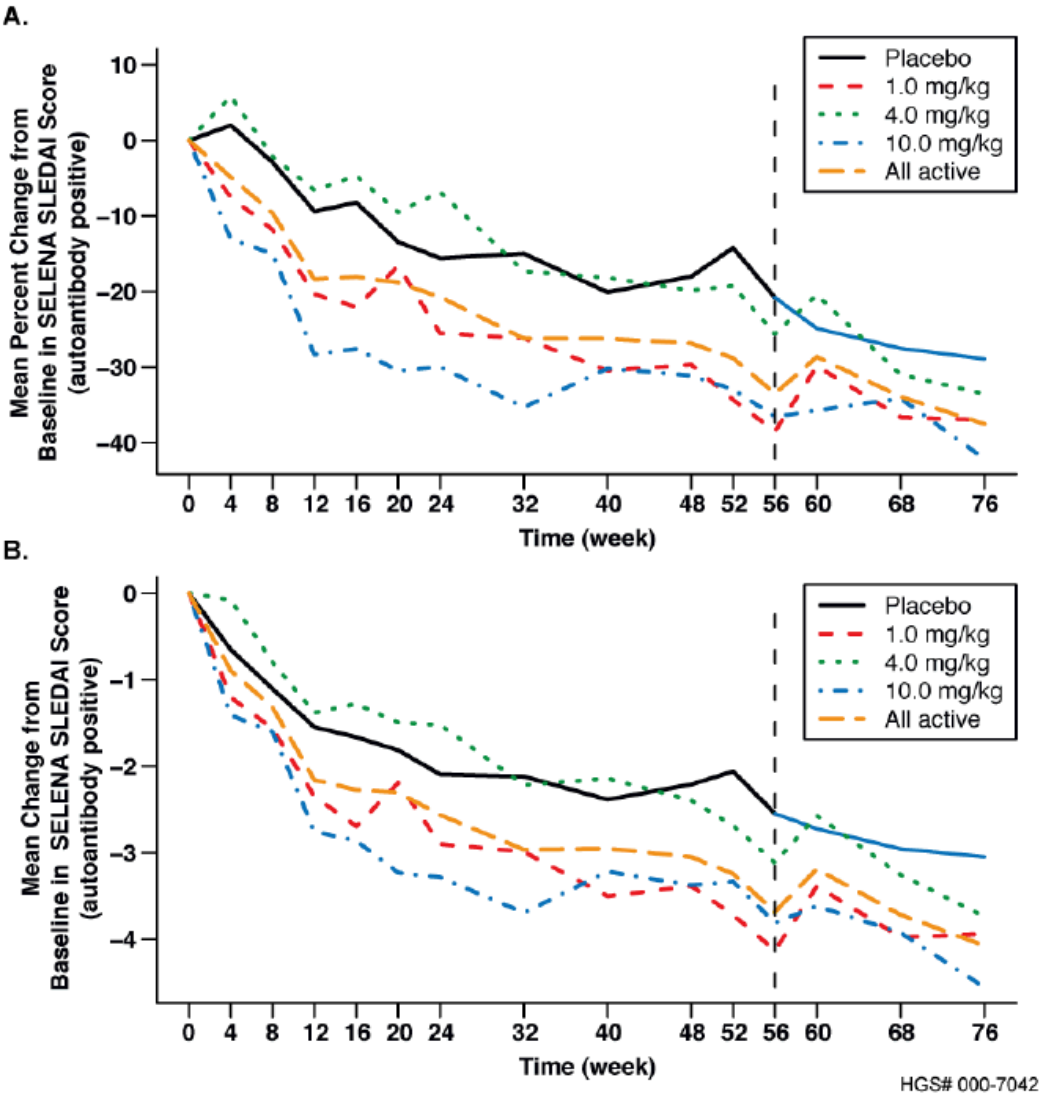


図 5　自己抗体陽性の被験者における SELENA SLEDAI スコアの経時的推移（LOCF）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-22, T3100 (p.2811), T3101 (p.2819)
注：縦線は 56 週時（継続投与期の初回投与時）を示す。継続投与期にはすべての被験者がベリムマブの投与を受けた。治療期にプラセボを投与された被験者は 10 mg/kg の投与を受けた（青実線）。
A：ベースラインからの平均変化率
B：ベースラインからの平均変化量

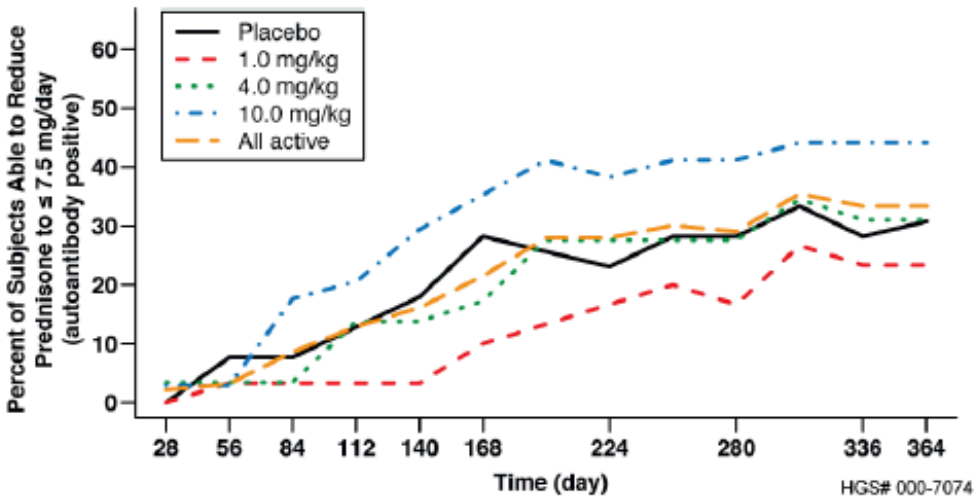


図 6　　自己抗体陽性の被験者のうちステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-24, T18a (p.2897)
注：ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg 超の被験者を対象とした。

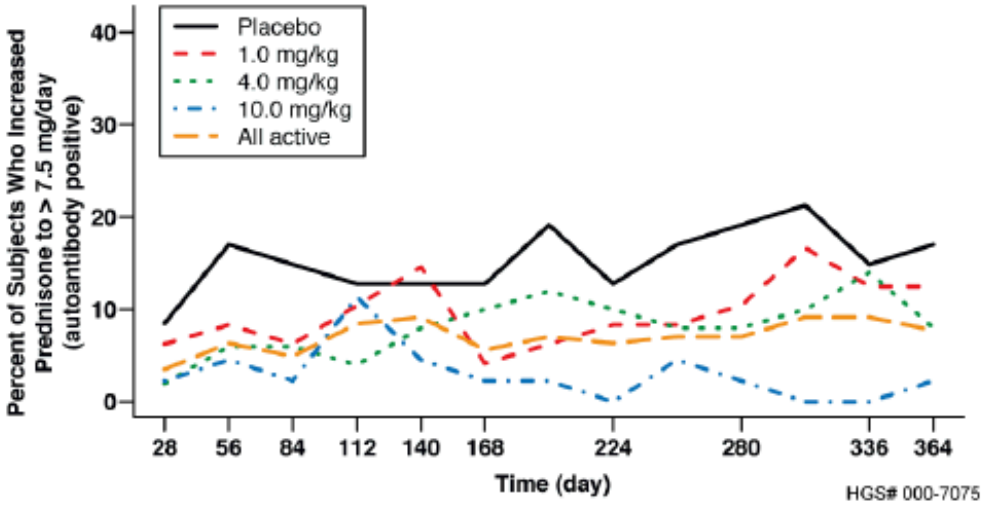


図 7　　自己抗体陽性の被験者のうちステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-25, T19a (p.2903)
注：ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg 以下の被験者を対象とした。

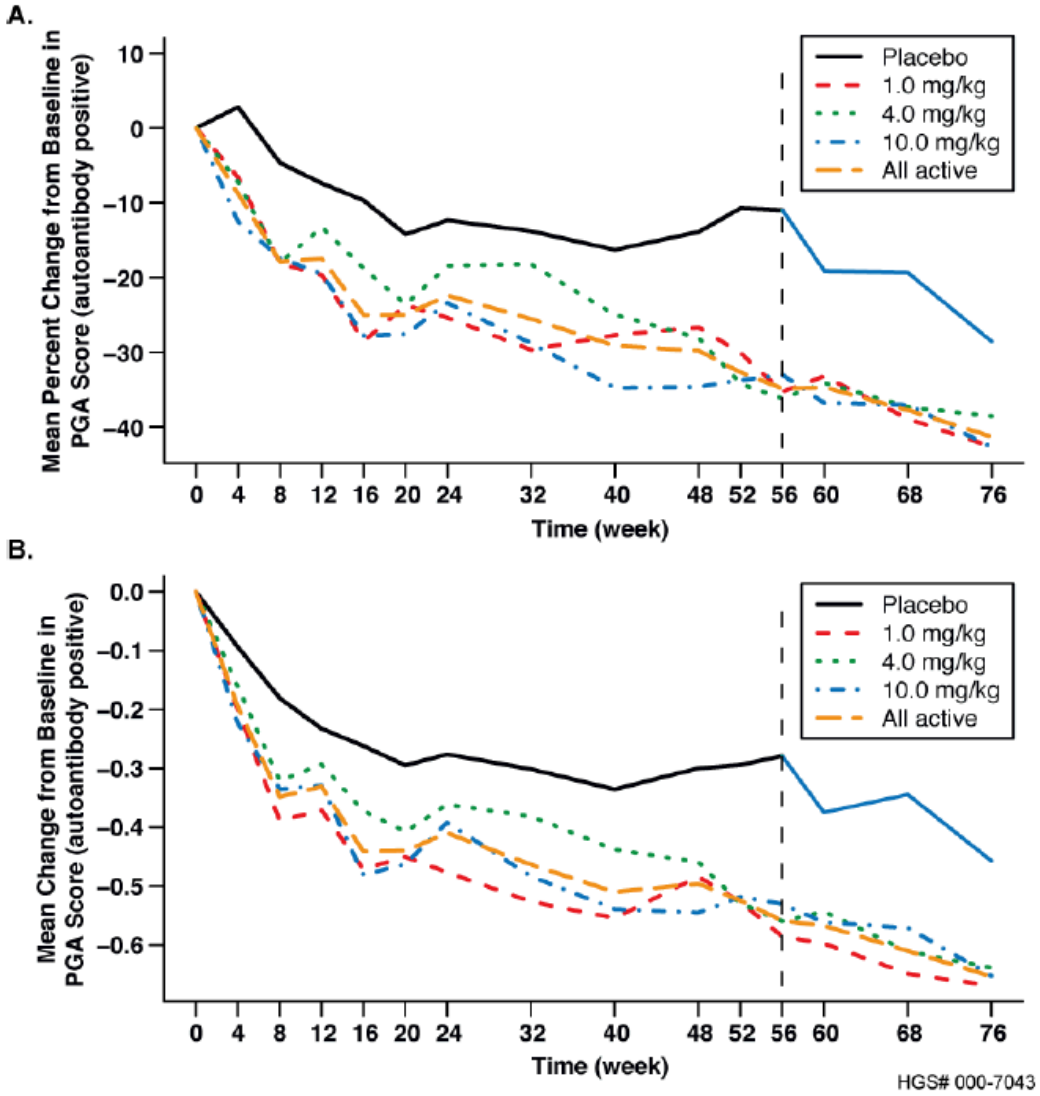


図 8　　自己抗体陽性の被験者における PGA スコアの経時的推移（LOCF）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-27, T4100 (p.2918), T4101 (p.2923)
注：縦線は 56 週時（継続投与期の初回投与時）を示す。継続投与期にはすべての被験者がベリムマブの投与を受けた。治療期にプラセボを投与された被験者は 10 mg/kg の投与を受けた（青実線）。
A：ベースラインからの平均変化率
B：ベースラインからの平均変化量

本試験の結果から、SELENA SLEDAI と BILAG の評価基準としての限界と強みが明らかとなり、症状の改善と問題となり得る悪化を同一の基準で評価する必要性が示唆された。そこで、SLE の改善と悪化を評価する臨床的に意味のある指標として複合エンドポイントを設定した。このエンドポイントは、有効性評価のための全般的な疾患活動性の低下を示す客観的尺度（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少）と、疾患活動性の改善が症状悪化により相殺されていないことを示す 2 つの尺度［全般的な悪化がないこと（PGA がベースラインから 0.3 点以上増加していない）及び特定の臓器系の悪化がないこと

（BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）］で構成された。

自己抗体陽性の被験者を対象に、52 週時における複合エンドポイントと 3 つの構成要素のレスポンダー率を集計した。結果を表 12 に示す。52 週時における複合エンドポイントのレスポンダー率はプラセボ群で 29%であったのに対し、ベリムマブ併合群では 46%であった（p=0.0058）。

表 12　自己抗体陽性の被験者における 52 週時のレスポンダー率（LOCF）

	プラセボ群 N=86 n (%)	1 mg/kg 群 N=78 n (%)	4 mg/kg 群 N=79 n (%)	10 mg/kg 群 N=78 n (%)	ベリムマブ 併合群 N=235 n (%)	p 値 [1]
レスポンダー率 （下記 3 項目をすべて満たした被験者の割合）	25 (29.1)	38 (48.7)	34 (43.0)	36 (46.2)	108 (46.0)	0.0058
SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）	34 (39.5)	41 (52.6)	38 (48.1)	37 (47.4)	116 (49.4)	0.1169
BILAG で 1A/2B の悪化なし [2]	70 (81.4)	69 (88.5)	75 (94.9)	71 (91.0)	215 (91.5)	0.0152
PGA の悪化なし （スコアの増加が 0.3 点未満）	66 (76.7)	70 (89.7)	70 (88.6)	72 (92.3)	212 (90.2)	0.0027

Data Source: LBSL02 CSR T8000 (p.3543)

1. ベリムマブ併合群とプラセボ群との比較（尤度比検定）。

2. BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

自己抗体陽性の被験者におけるレスポンダー率の経時的推移を図 9 に示す。76 週時には、プラセボ投与からベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替えた被験者のうち 42%がこの複合エンドポイントを達成した。治療期に実薬を投与された被験者におけるレスポンダー率は 55%であった（p=0.0324）。

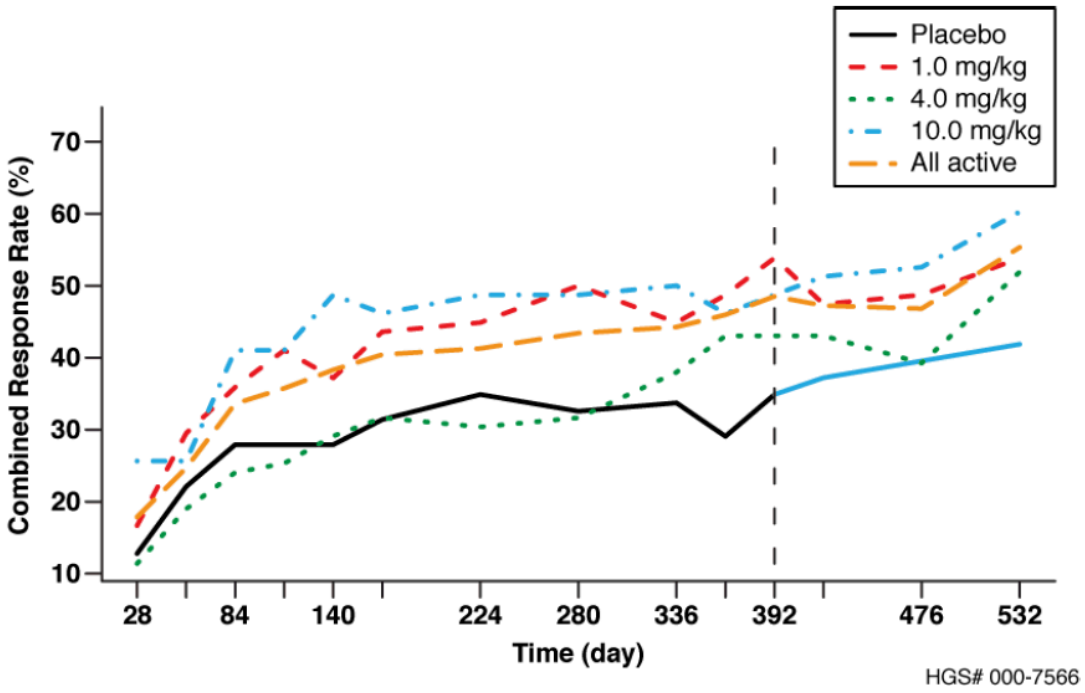


図 9　　自己抗体陽性の被験者におけるレスポンダー率の経時的推移

Data Source: LBSL02 CSR Figure 10-1, T6001 (p.3552)
注：縦線は 56 週時（継続投与期の初回投与時）を示す。継続投与期にはすべての被験者がベリムマブの投与を受けた。治療期にプラセボを投与された被験者は 10 mg/kg の投与を受けた（青実線）。

18. 安全性の結果

18.1.　治験薬の曝露

治療期の治験薬の曝露を表 13 に示す。52 週間の治療期の平均投与回数はいずれの群においても約 13 回であり（予定投与回数：14 回）、範囲は 1～15 回であった（継続投与期に移行する被験者は 52 週時の終了／中止時に 15 回目の投与を受けた）。79～87%の被験者が 12 回以上の投与を受けた。

表 13　治療期の治験薬の曝露（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113	1 mg/kg 群 N=114	4 mg/kg 群 N=111	10 mg/kg 群 N=111	ベリムマブ併合群 N=336	p 値 [1]
曝露期間（日）						
n	113	114	111	111	336	0.3095
平均値（SD）	328.3 (97.4)	309.2 (115.7)	333.4 (91.5)	320.5 (102.2)	320.9 (103.9)	
範囲	(1, 397)	(1, 392)	(1, 389)	(1, 382)	(1, 392)	
投与回数（回）						
n	113	114	111	111	336	0.3123
平均値（SD）	13.3 (3.5)	12.6 (4.1)	13.5 (3.4)	13.1 (3.8)	13.1 (3.8)	
範囲	(1, 15)	(1, 15)	(1, 15)	(1, 15)	(1, 15)	
投与回数、n (%)						
1～4 回	7 (6.2)	11 (9.6)	7 (6.3)	7 (6.3)	25 (7.4)	0.8149
5～8 回	8 (7.1)	10 (8.8)	4 (3.6)	10 (9.0)	24 (7.1)	
9～11 回	3 (2.7)	3 (2.6)	4 (3.6)	3 (2.7)	10 (3.0)	
12 回以上	95 (84.1)	90 (78.9)	96 (86.5)	91 (82.0)	277 (82.4)	

Data Source: LBSL02 CSR T1 (p.202)
1. 4 群間の比較（カテゴリカルデータは尤度比検定、連続データは一元配置分散分析）。

継続投与期の治験薬の曝露を表 14 に示す。24 週間の継続投与期の平均投与回数は約 5.5 回であり（予定投与回数：5 回）、範囲は 1～6 回であった（BEL112626 試験に移行する被験者は 76 週時の終了／中止時に 6 回目の投与を受けた）。89～100%の被験者が 4～6 回の投与を受けた。

表 14　継続投与期の治験薬の曝露（MITT 集団）

	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85	実薬－実薬群 N=257	合計 N=345	p 値 [1]
曝露期間（日）									
n	88	19	65	24	64	85	257	345	0.9437
平均値（SD）	131.5 (30.0)	142.8 (17.7)	129.7 (32.4)	137.1 (24.6)	127.0 (39.0)	133.0 (25.6)	131.8 (30.8)	131.7 (30.5)	
範囲	(1, 159)	(113, 195)	(1, 162)	(29, 159)	(1, 155)	(1, 162)	(1, 195)	(1, 195)	
投与回数（回）									
n	88	19	65	24	64	85	257	345	0.6234
平均値（SD）	5.5 (1.1)	5.7 (0.5)	5.5 (1.2)	5.8 (0.8)	5.4 (1.4)	5.6 (1.0)	5.5 (1.1)	5.5 (1.1)	
範囲	(1, 6)	(5, 6)	(1, 6)	(2, 6)	(1, 6)	(1, 6)	(1, 6)	(1, 6)	
投与回数、n (%)									
1～3 回	6 (6.8)	0	6 (9.2)	1 (4.2)	7 (10.9)	6 (7.1)	20 (7.8)	26 (7.5)	0.7652
4～6 回	82 (93.2)	19 (100)	59 (90.8)	23 (95.8)	57 (89.1)	79 (92.9)	237 (92.2)	319 (92.5)	

Data Source: LBSL02 CSR T1 (p.349)

1. 実薬－実薬群とプラセボ－10 mg/kg 群の比較（カテゴリカルデータは尤度比検定、連続データは一元配置分散分析）。

18.2. 有害事象

18.2.1. 治療期

治療期の有害事象の概略を表 15 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1-1、すべての有害事象を付録表 2-1 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

有害事象（感染症を含む）、治験薬との因果関係がある有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象の発現割合はベリムマブ投与例、プラセボ投与例で同様であった。有害事象の発現割合又は重症度に用量との関連はみられなかった。重度の有害事象の発現割合は全体で 19%、重篤な有害事象の発現割合は全体で 17%であった。死亡は 2 例報告され、自殺が 1 例（1 mg/kg 群）、呼吸不全が 1 例（10 mg/kg 群）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ものはなかった。重篤な感染症がベリムマブ投与例の 5.1%に発現し、プラセボ投与例での発現割合は 3.5%であった。重篤な感染症の発現割合がベリムマブ投与例で高かったのは 1 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の発現割合が高かったためであり、用量依存性はみられなかった。

表 15　治療期の有害事象の概略（MITT 集団）

	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)	p 値 [3]
有害事象発現例数	110 (97.3)	111 (97.4)	107 (96.4)	108 (97.3)	326 (97.0)	1.0000
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	52 (46.0)	63 (55.3)	53 (47.7)	63 (56.8)	179 (53.3)	0.1818
重篤な有害事象	22 (19.5)	21 (18.4)	15 (13.5)	18 (16.2)	54 (16.1)	0.4105
重度の有害事象 [2]	21 (18.6)	20 (17.5)	26 (23.4)	17 (15.3)	63 (18.8)	0.9688
重篤及び／又は重度の有害事象 [2]	31 (27.4)	29 (25.4)	32 (28.8)	25 (22.5)	86 (25.6)	0.7012
感染症の有害事象	82 (72.6)	85 (74.6)	88 (79.3)	81 (73.0)	254 (75.6)	0.5236
治験薬との因果関係がある感染症の有害事象 [1]	15 (13.3)	20 (17.5)	23 (20.7)	21 (18.9)	64 (19.0)	0.1530
重篤な感染症の有害事象	4 (3.5)	7 (6.1)	7 (6.3)	3 (2.7)	17 (5.1)	0.4957
重度の感染症の有害事象 [2]	3 (2.7)	8 (7.0)	6 (5.4)	4 (3.6)	18 (5.4)	0.2125
重篤及び／又は重度の感染症の有害事象 [2]	5 (4.4)	9 (7.9)	9 (8.1)	5 (4.5)	23 (6.8)	0.3405

Data Source: LBSL02 CSR T13 (p.3915), T14 (p.3916)

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 4 の事象を含む
3. ベリムマブ併合群とプラセボ群の比較（尤度比検定又は Fisher の直接確率検定）。各投与群で有害事象の発現割合に差がなかったため、ベリムマブ群を併合してプラセボ群と比較した。

治療期では、有害事象の発現割合又は重症度に明確な用量依存性はみられなかった。治療期によくみられた有害事象の SOC を表 16 に示す。ベリムマブ投与例で SOC「血管障害」の発現割合（21%）がプラセボ投与例（15%）に比べてやや高かったのを除き、各 SOC の発現割合はベリムマブ投与例とプラセボ投与例で同様であった。ベリムマブ投与例で SOC「血管障害」の有害事象の発現割合が高かったのは、高血圧の発現割合が 10 mg/kg 群で 12%であったのに対し、プラセボ群では 4.4%であったためであった。全体の半数以上の被

験者が SOC「感染症および寄生虫症」（75%）、「筋骨格系および結合組織障害」（67%）、「皮膚および皮下組織障害」（55%）、「胃腸障害」（56%）、「全身障害および投与局所様態」（51%）の事象を発現した。

表 16　治療期によくみられた有害事象の SOC（ベリムマブ併合群で 10%超に発現）（MITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)
有害事象発現例数	110 (97.3)	111 (97.4)	107 (96.4)	108 (97.3)	326 (97.0)
感染症および寄生虫症	82 (72.6)	85 (74.6)	88 (79.3)	81 (73.0)	254 (75.6)
筋骨格系および結合組織障害	80 (70.8)	74 (64.9)	71 (64.0)	76 (68.5)	221 (65.8)
皮膚および皮下組織障害	57 (50.4)	72 (63.2)	65 (58.6)	55 (49.5)	192 (57.1)
胃腸障害	63 (55.8)	63 (55.3)	60 (54.1)	64 (57.7)	187 (55.7)
神経系障害	53 (46.9)	50 (43.9)	57 (51.4)	60 (54.1)	167 (49.7)
全身障害および投与局所様態	62 (54.9)	47 (41.2)	64 (57.7)	54 (48.6)	165 (49.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52 (46.0)	51 (44.7)	38 (34.2)	49 (44.1)	138 (41.1)
臨床検査	39 (34.5)	38 (33.3)	41 (36.9)	31 (27.9)	110 (32.7)
傷害、中毒および処置合併症	36 (31.9)	32 (28.1)	37 (33.3)	32 (28.8)	101 (30.1)
精神障害	24 (21.2)	31 (27.2)	24 (21.6)	22 (19.8)	77 (22.9)
血管障害	17 (15.0)	22 (19.3)	23 (20.7)	27 (24.3)	72 (21.4)
血液およびリンパ系障害	18 (15.9)	19 (16.7)	20 (18.0)	21 (18.9)	60 (17.9)
腎および尿路障害	18 (15.9)	17 (14.9)	15 (13.5)	23 (20.7)	55 (16.4)
代謝および栄養障害	17 (15.0)	22 (19.3)	17 (15.3)	15 (13.5)	54 (16.1)
眼障害	11 (9.7)	13 (11.4)	15 (13.5)	15 (13.5)	43 (12.8)
生殖系および乳房障害	10 (8.8)	16 (14.0)	13 (11.7)	14 (12.6)	43 (12.8)

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11c (p.3607)
MedDRA ver.7.1/J 12.0

治療期によくみられた有害事象を表 17 に示す。最もよくみられた有害事象（ベリムマブ併合群で 15%超）は関節痛（35%）、上気道感染（30%）、頭痛（28%）、疲労（26%）、悪心（26%）、下痢（18%）、関節炎（16%）、尿路感染（16%）であった。よくみられた有害事象のうち、頭痛と気管支炎の発現割合はベリムマブ投与例でわずかに高く（それぞれベリムマブ併合群 28% vs. プラセボ群 24%、8.9% vs. 6.2%）、また、ベリムマブの用量増加に従い高くなった。副鼻腔炎の発現割合はプラセボ投与例で高かった（ベリムマブ併合群 13% vs. プラセボ群 19%）。

報告されたすべての有害事象をみると、いくつかの事象の発現割合はプラセボ投与例の方が高く［胸膜炎（ベリムマブ併合群 3.3% vs. プラセボ群 8.9%）、腹痛（4.5% vs. 8.9%）、鼻閉（3.3% vs. 8.0%）、咽喉刺激感（2.4% vs. 7.1%）、副鼻腔炎に伴う頭痛（0.9% vs. 5.3%）、肝酵素上昇（0.6% vs. 3.5%）］、一方、蕁麻疹の発現割合はベリムマブ投与例の方が高かった（ベリムマブ併合群 4.2% vs. プラセボ群 0%）。

表 17　治療期によくみられた有害事象（ベリムマブ併合群で 5%超に発現）
（MITT 集団）

PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)
有害事象発現例数	110 (97.3)	111 (97.4)	107 (96.4)	108 (97.3)	326 (97.0)
関節痛	42 (37.2)	41 (36.0)	37 (33.3)	41 (36.9)	119 (35.4)
上気道感染	33 (29.2)	36 (31.6)	36 (32.4)	29 (26.1)	101 (30.1)
頭痛	27 (23.9)	29 (25.4)	31 (27.9)	35 (31.5)	95 (28.3)
疲労	34 (30.1)	27 (23.7)	33 (29.7)	27 (24.3)	87 (25.9)
悪心	27 (23.9)	31 (27.2)	22 (19.8)	33 (29.7)	86 (25.6)
下痢	19 (16.8)	19 (16.7)	23 (20.7)	17 (15.3)	59 (17.6)
関節炎	19 (16.8)	16 (14.0)	21 (18.9)	18 (16.2)	55 (16.4)
尿路感染	18 (15.9)	16 (14.0)	19 (17.1)	20 (18.0)	55 (16.4)
末梢性浮腫	13 (11.5)	15 (13.2)	18 (16.2)	15 (13.5)	48 (14.3)
背部痛	16 (14.2)	15 (13.2)	15 (13.5)	16 (14.4)	46 (13.7)
発熱	14 (12.4)	13 (11.4)	17 (15.3)	16 (14.4)	46 (13.7)
副鼻腔炎	21 (18.6)	11 (9.6)	15 (13.5)	17 (15.3)	43 (12.8)
発疹	12 (10.6)	16 (14.0)	17 (15.3)	8 (7.2)	41 (12.2)
筋肉痛	14 (12.4)	15 (13.2)	10 (9.0)	15 (13.5)	40 (11.9)
うつ病	9 (8.0)	17 (14.9)	12 (10.8)	10 (9.0)	39 (11.6)
口腔内潰瘍形成	11 (9.7)	9 (7.9)	12 (10.8)	17 (15.3)	38 (11.3)
嘔吐	13 (11.5)	14 (12.3)	15 (13.5)	9 (8.1)	38 (11.3)
四肢痛	8 (7.1)	14 (12.3)	13 (11.7)	10 (9.0)	37 (11.0)
咳嗽	12 (10.6)	13 (11.4)	8 (7.2)	13 (11.7)	34 (10.1)
片頭痛	11 (9.7)	11 (9.6)	6 (5.4)	15 (13.5)	32 (9.5)
脱毛症	13 (11.5)	10 (8.8)	9 (8.1)	11 (9.9)	30 (8.9)
気管支炎	7 (6.2)	5 (4.4)	11 (9.9)	14 (12.6)	30 (8.9)
関節腫脹	10 (8.8)	9 (7.9)	11 (9.9)	7 (6.3)	27 (8.0)
浮動性めまい	8 (7.1)	8 (7.0)	12 (10.8)	6 (5.4)	26 (7.7)
高血圧	5 (4.4)	6 (5.3)	5 (4.5)	13 (11.7)	24 (7.1)
インフルエンザ	8 (7.1)	6 (5.3)	11 (9.9)	7 (6.3)	24 (7.1)
挫傷	7 (6.2)	10 (8.8)	7 (6.3)	6 (5.4)	23 (6.8)
胃食道逆流性疾患	5 (4.4)	11 (9.6)	5 (4.5)	7 (6.3)	23 (6.8)
体重増加	8 (7.1)	6 (5.3)	8 (7.2)	7 (6.3)	21 (6.3)
呼吸困難	8 (7.1)	3 (2.6)	8 (7.2)	9 (8.1)	20 (6.0)
非心臓性胸痛	11 (9.7)	7 (6.1)	6 (5.4)	7 (6.3)	20 (6.0)
紅斑	4 (3.5)	6 (5.3)	10 (9.0)	3 (2.7)	19 (5.7)
不眠症	10 (8.8)	5 (4.4)	5 (4.5)	9 (8.1)	19 (5.7)
白血球減少症 [1]	5 (4.4)	4 (3.5)	6 (5.4)	9 (8.1)	19 (5.7)
蛋白尿 [1]	7 (6.2)	6 (5.3)	7 (6.3)	6 (5.4)	19 (5.7)
腎クレアチニン・クリアランス減少 [1]	4 (3.5)	5 (4.4)	8 (7.2)	5 (4.5)	18 (5.4)
そう痒症	8 (7.1)	5 (4.4)	5 (4.5)	8 (7.2)	18 (5.4)
不安	6 (5.3)	6 (5.3)	8 (7.2)	3 (2.7)	17 (5.1)
注入部位反応	6 (5.3)	3 (2.6)	12 (10.8)	2 (1.8)	17 (5.1)
胸膜痛	7 (6.2)	6 (5.3)	6 (5.4)	5 (4.5)	17 (5.1)

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T22a (p.3664)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
1. 臨床検査値の異常は必ずしも有害事象として報告されなかった。

治療期によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象を表 18 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象はベリムマブ投与例とプラセボ投与例でそれぞれ 53%と 46%に発現した。治験薬との因果関係がある有害事象の多くは軽度から中等度であり、明らかな用量依存性はみられなかった。ベリムマブ投与例で最もよくみられた治験薬との因果関係がある有害事象は悪心（9.5%）、頭痛（7.4%）、上気道感染（6.0%）、疲労（6.0%）であり、これらはプラセボ群でも最もよくみられた事象であった。

表 18　治療期によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象
（ベリムマブ併合群で 2%以上に発現）（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ 併合群 N=336 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 [1]	52 (46.0)	63 (55.3)	53 (47.7)	63 (56.8)	179 (53.3)
血液およびリンパ系障害	7 (6.2)	3 (2.6)	9 (8.1)	6 (5.4)	18 (5.4)
白血球減少症	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (4.5)	4 (3.6)	10 (3.0)
好中球減少症	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	8 (2.4)
胃腸障害	19 (16.8)	16 (14.0)	10 (9.0)	16 (14.4)	42 (12.5)
下痢	3 (2.7)	9 (7.9)	2 (1.8)	5 (4.5)	16 (4.8)
悪心	13 (11.5)	13 (11.4)	7 (6.3)	12 (10.8)	32 (9.5)
全身障害および投与局所様態	18 (15.9)	15 (13.2)	17 (15.3)	13 (11.7)	45 (13.4)
疲労	6 (5.3)	6 (5.3)	8 (7.2)	6 (5.4)	20 (6.0)
感染症および寄生虫症	15 (13.3)	20 (17.5)	23 (20.7)	21 (18.9)	64 (19.1)
副鼻腔炎	3 (2.7)	5 (4.4)	2 (1.8)	5 (4.5)	12 (3.6)
上気道感染	4 (3.5)	6 (5.3)	9 (8.1)	5 (4.5)	20 (6.0)
尿路感染	2 (1.8)	2 (1.8)	8 (7.2)	4 (3.6)	14 (4.2)
臨床検査	11 (9.7)	17 (14.9)	11 (9.9)	9 (8.1)	37 (11.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (1.8)	4 (3.5)	3 (2.7)	2 (1.8)	9 (2.7)
体重増加	3 (2.7)	5 (4.4)	4 (3.6)	4 (3.6)	13 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.3)	12 (10.5)	13 (11.7)	9 (8.1)	34 (10.1)
関節痛	4 (3.5)	8 (7.0)	2 (1.8)	3 (2.7)	13 (3.9)
関節炎	0	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	8 (2.4)
神経系障害	14 (12.4)	14 (12.3)	11 (9.9)	14 (12.6)	39 (11.6)
頭痛	11 (9.7)	7 (6.1)	8 (7.2)	10 (9.0)	25 (7.4)

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
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。

治療期にベリムマブ併合群で 2 例以上に発現した重度の有害事象を表 19 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度（Grade 3 又は 4）の有害事象は全被験者の 19%で発現し、ベリムマブ投与例とプラセボ投与例で明確な差はみられなかった。重度の有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」の事象（ベリムマブ併合群 5.4% vs. プラセボ群 2.7%）、「神経系障害」の事象（4.5% vs. 3.5%）が多かった。重度の有害事象の多くは治験責任医師により治験薬との因果関係がないか、又は多分関係ないと判定された。

表 19　治療期によくみられた重度の有害事象（ベリムマブ併合群で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)
重度の有害事象発現例数	21 (18.6)	20 (17.5)	26 (23.4)	17 (15.3)	63 (18.8)
頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.6)	3 (2.7)	8 (2.4)
貧血 [1]	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	3 (0.9)
白血球減少症 [1]	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	3 (0.9)
好中球減少症 [1]	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
悪心	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
疲労	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (0.9)
肺炎	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
上気道感染	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (0.9)
心房細動	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
関節痛	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.6)
膵炎	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
蛋白尿 [1]	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
腎不全	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
動脈硬化症	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T13 (p.3625)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
注：Grade 4 を含む。
1. 臨床検査値の異常は必ずしも有害事象として報告されなかった。

18.2.2.　継続投与期

継続投与期ではすべての被験者がベリムマブを投与され、ほとんどの被験者（88%）が 10 mg/kg を投与された。そのため、プラセボ群との発現割合の差や用量依存性の解釈には交絡が生じる。

継続投与期の有害事象の概略を表 20 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1-2、すべての有害事象を付録表 2-2 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

継続投与期においても、ベリムマブの忍容性は良好のまま維持された。有害事象又は重篤な有害事象の発現割合はベリムマブを 76 週間投与された被験者（治療期に実薬を投与された被験者）と 24 週間投与された被験者（プラセボから 10 mg/kg に切り替えた被験者）で同様であり、重度の有害事象の発現割合は 76 週間投与された被験者の方が低かった（実薬－実薬群 9.7% vs. プラセボ－10 mg/kg 群 18%）。

表 20　継続投与期の有害事象の概略（MITT 集団）

	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
有害事象発現例数	85 (96.6)	18 (94.7)	65 (100.0)	20 (83.3)	63 (98.4)	81 (95.3)	247 (96.1)	332 (96.2)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	35 (39.8)	7 (36.8)	24 (36.9)	6 (25.0)	19 (29.7)	31 (36.5)	87 (33.9)	122 (35.4)
重篤な有害事象	10 (11.4)	4 (21.1)	3 (4.6)	1 (4.2)	3 (4.7)	12 (14.1)	23 (8.9)	33 (9.6)
重度の有害事象 [2]	16 (18.2)	4 (21.1)	4 (6.2)	2 (8.3)	8 (12.5)	7 (8.2)	25 (9.7)	41 (11.9)
重篤及び／又は重度の有害事象 [2]	19 (21.6)	5 (26.3)	6 (9.2)	2 (8.3)	10 (15.6)	13 (15.3)	36 (14.0)	55 (15.9)
感染症の有害事象	55 (62.5)	13 (68.4)	34 (52.3)	15 (62.5)	40 (62.5)	45 (52.9)	147 (57.2)	202 (58.6)
治験薬との因果関係がある感染症の有害事象 [1]	12 (13.6)	3 (15.8)	9 (13.8)	1 (4.2)	9 (14.1)	11 (12.9)	33 (12.8)	45 (13.0)
重篤な感染症の有害事象	3 (3.4)	0	1 (1.5)	1 (4.2)	0	1 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.7)
重度の感染症の有害事象 [2]	2 (2.3)	0	1 (1.5)	1 (4.2)	0	0	2 (0.8)	4 (1.2)
重篤及び／又は重度の感染症の有害事象 [2]	4 (4.5)	0	1 (1.5)	1 (4.2)	0	1 (1.2)	3 (1.2)	7 (2.0)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T5 (p.3886)

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 4 の事象を含む

継続投与期によくみられた有害事象の SOC を表 21 に示す。継続投与期に最もよくみられた有害事象の SOC は治療期と同様であった。ベリムマブを 76 週間投与された被験者と 24 週間投与された被験者で、臨床的に意味のある差はみられなかった。

継続投与期によくみられた有害事象を表 22 に示す。継続投与期に最もよくみられた有害事象は治療期に最もよくみられた有害事象と同様であった。

表 21　継続投与期によくみられた有害事象の SOC（実薬－実薬群で 10%超に発現）（MITT 集団）

SOC	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
有害事象発現例数	85 (96.6)	18 (94.7)	65 (100.0)	20 (83.3)	63 (98.4)	81 (95.3)	247 (96.1)	332 (96.2)
筋骨格系および結合組織障害	56 (63.6)	12 (63.2)	45 (69.2)	9 (37.5)	41 (64.1)	50 (58.8)	157 (61.1)	213 (61.7)
感染症および寄生虫症	55 (62.5)	13 (68.4)	34 (52.3)	15 (62.5)	40 (62.5)	45 (52.9)	147 (57.2)	202 (58.6)
皮膚および皮下組織障害	39 (44.3)	8 (42.1)	30 (46.2)	7 (29.2)	27 (42.2)	33 (38.8)	105 (40.9)	144 (41.7)
胃腸障害	33 (37.5)	7 (36.8)	28 (43.1)	11 (45.8)	24 (37.5)	34 (40.0)	104 (40.5)	137 (39.7)
全身障害および投与局所様態	29 (33.0)	7 (36.8)	28 (43.1)	8 (33.3)	30 (46.9)	28 (32.9)	101 (39.3)	130 (37.7)
神経系障害	29 (33.0)	7 (36.8)	21 (32.3)	8 (33.3)	19 (29.7)	28 (32.9)	83 (32.3)	112 (32.5)
臨床検査	27 (30.7)	4 (21.1)	16 (24.6)	8 (33.3)	18 (28.1)	22 (25.9)	68 (26.5)	95 (27.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (34.1)	6 (31.6)	17 (26.2)	5 (20.8)	12 (18.8)	26 (30.6)	66 (25.7)	96 (27.8)
精神障害	18 (20.5)	6 (31.6)	14 (21.5)	5 (20.8)	15 (23.4)	17 (20.0)	57 (22.2)	75 (21.7)
傷害、中毒および処置合併症	11 (12.5)	4 (21.1)	10 (15.4)	4 (16.7)	17 (26.6)	19 (22.4)	54 (21.0)	65 (18.8)
代謝および栄養障害	13 (14.8)	3 (15.8)	13 (20.0)	1 (4.2)	8 (12.5)	11 (12.9)	36 (14.0)	49 (14.2)
血液およびリンパ系障害	12 (13.6)	2 (10.5)	8 (12.3)	3 (12.5)	13 (20.3)	8 (9.4)	34 (13.2)	46 (13.3)
血管障害	12 (13.6)	5 (26.3)	5 (7.7)	1 (4.2)	9 (14.1)	14 (16.5)	34 (13.2)	46 (13.3)
腎および尿路障害	11 (12.5)	2 (10.5)	8 (12.3)	3 (12.5)	9 (14.1)	11 (12.9)	33 (12.8)	44 (12.8)
眼障害	9 (10.2)	2 (10.5)	8 (12.3)	3 (12.5)	8 (12.5)	9 (10.6)	30 (11.7)	39 (11.3)
外科および内科処置	3 (3.4)	2 (10.5)	6 (9.2)	2 (8.3)	8 (12.5)	9 (10.6)	27 (10.5)	30 (8.7)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T511 (p.3817)
MedDRA ver.7.1/J 12.0

表 22　継続投与期によくみられた有害事象（実薬－実薬群で 5%以上に発現）（MITT 集団）

PT	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
有害事象発現例数	85 (96.6)	18 (94.7)	65 (100.0)	20 (83.3)	63 (98.4)	81 (95.3)	247 (96.1)	332 (96.2)
関節痛	27 (30.7)	6 (31.6)	23 (35.4)	2 (8.3)	18 (28.1)	26 (30.6)	75 (29.2)	102 (29.6)
疲労	14 (15.9)	7 (36.8)	12 (18.5)	6 (25.0)	20 (31.3)	13 (15.3)	58 (22.6)	72 (20.9)
上気道感染	14 (15.9)	3 (15.8)	9 (13.8)	3 (12.5)	11 (17.2)	18 (21.2)	44 (17.1)	58 (16.8)
関節炎	8 (9.1)	3 (15.8)	8 (12.3)	1 (4.2)	14 (21.9)	13 (15.3)	39 (15.2)	47 (13.6)
頭痛	12 (13.6)	4 (21.1)	4 (6.2)	3 (12.5)	12 (18.8)	15 (17.6)	38 (14.8)	50 (14.5)
末梢性浮腫	8 (9.1)	2 (10.5)	9 (13.8)	3 (12.5)	8 (12.5)	11 (12.9)	33 (12.8)	41 (11.9)
悪心	7 (8.0)	3 (15.8)	8 (12.3)	4 (16.7)	5 (7.8)	12 (14.1)	32 (12.5)	39 (11.3)
背部痛	11 (12.5)	4 (21.1)	11 (16.9)	1 (4.2)	9 (14.1)	6 (7.1)	31 (12.1)	42 (12.2)
下痢	6 (6.8)	3 (15.8)	10 (15.4)	3 (12.5)	3 (4.7)	9 (10.6)	28 (10.9)	34 (9.9)
四肢痛	7 (8.0)	5 (26.3)	5 (7.7)	2 (8.3)	8 (12.5)	7 (8.2)	27 (10.5)	34 (9.9)
うつ病	5 (5.7)	4 (21.1)	6 (9.2)	2 (8.3)	8 (12.5)	6 (7.1)	26 (10.1)	31 (9.0)
尿路感染	8 (9.1)	2 (10.5)	5 (7.7)	3 (12.5)	8 (12.5)	8 (9.4)	26 (10.1)	34 (9.9)
副鼻腔炎	9 (10.2)	1 (5.3)	8 (12.3)	3 (12.5)	5 (7.8)	8 (9.4)	25 (9.7)	34 (9.9)
不眠症	12 (13.6)	0	6 (9.2)	3 (12.5)	4 (6.3)	10 (11.8)	23 (8.9)	35 (10.1)
高血圧	4 (4.5)	3 (15.8)	2 (3.1)	1 (4.2)	5 (7.8)	10 (11.8)	21 (8.2)	25 (7.2)
体重増加	7 (8.0)	0	5 (7.7)	2 (8.3)	6 (9.4)	8 (9.4)	21 (8.2)	28 (8.1)
胃食道逆流性疾患	6 (6.8)	0	9 (13.8)	0	6 (9.4)	5 (5.9)	20 (7.8)	26 (7.5)
筋肉痛	8 (9.1)	4 (21.1)	4 (6.2)	1 (4.2)	5 (7.8)	6 (7.1)	20 (7.8)	28 (8.1)
気管支炎	6 (6.8)	3 (15.8)	5 (7.7)	0	3 (4.7)	6 (7.1)	17 (6.6)	23 (6.7)
咳嗽	8 (9.1)	2 (10.5)	3 (4.6)	1 (4.2)	0	11 (12.9)	17 (6.6)	25 (7.2)
片頭痛	3 (3.4)	0	6 (9.2)	2 (8.3)	3 (4.7)	5 (5.9)	16 (6.2)	19 (5.5)
脱毛症	9 (10.2)	0	5 (7.7)	1 (4.2)	2 (3.1)	7 (8.2)	15 (5.8)	24 (7.0)
貧血 [1]	4 (4.5)	1 (5.3)	5 (7.7)	1 (4.2)	6 (9.4)	2 (2.4)	15 (5.8)	19 (5.5)
蛋白尿 [1]	5 (5.7)	0	5 (7.7)	2 (8.3)	2 (3.1)	6 (7.1)	15 (5.8)	20 (5.8)
不安	5 (5.7)	1 (5.3)	4 (6.2)	1 (4.2)	4 (6.3)	4 (4.7)	14 (5.4)	19 (5.5)
発熱	5 (5.7)	2 (10.5)	3 (4.6)	3 (12.5)	5 (7.8)	1 (1.2)	14 (5.4)	19 (5.5)
口腔内潰瘍形成	5 (5.7)	0	2 (3.1)	3 (12.5)	3 (4.7)	5 (5.9)	13 (5.1)	18 (5.2)
発疹	12 (13.6)	2 (10.5)	4 (6.2)	0	5 (7.8)	2 (2.4)	13 (5.1)	25 (7.2)

PT	プラセボ－ 10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－ 1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－ 4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
嘔吐	2 (2.3)	2 (10.5)	7 (10.8)	1 (4.2)	2 (3.1)	1 (1.2)	13 (5.1)	15 (4.3)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T512 (p.3819)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
1. 臨床検査値の異常は必ずしも有害事象として報告されなかった。

継続投与期によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象を表 23 に示す。継続投与期では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合はベリムマブを 76 週間投与された被験者と 24 週間投与された被験者で同様であり、それぞれ 34%と 40%であった。継続投与期に発現した治験薬との因果関係がある有害事象のプロファイルは治療期と同様であった。

継続投与期に全体で 2 例以上に発現した重度の有害事象を表 24 に示す。全体の約 12%が重度（Grade 3 又は 4）の有害事象を発現した。最もよくみられた重度の有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」（10 例、2.9%）と「神経系障害」（7 例、2.0%）であった。好中球減少症（5 例、1.5%）、蛋白尿（4 例、1.2%）、貧血（2 例、0.6%）、白血球減少症（2 例、0.6%）、背部痛（2 例、0.6%）、一過性脳虚血発作（2 例、0.6%）、全身性エリテマトーデス皮疹（2 例、0.6%）を除き、すべての重度の有害事象は 1 例のみに発現した。

表 23　継続投与期によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象（実薬－実薬群で 2%以上に発現）（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ－ 10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－ 1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－ 4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 [1]	35 (39.8)	7 (36.8)	24 (36.9)	6 (25.0)	19 (29.7)	31 (36.5)	87 (33.9)	122 (35.4)
全身障害および投与局所様態	4 (4.5)	0	3 (4.6)	1 (4.2)	3 (4.7)	8 (9.4)	15 (5.8)	19 (5.5)
疲労	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (2.4)	5 (1.9)	6 (1.7)
感染症および寄生虫症	12 (13.6)	3 (15.8)	9 (13.8)	1 (4.2)	9 (14.1)	11 (12.9)	33 (12.8)	45 (13.0)
気管支炎	2 (2.3)	1 (5.3)	2 (3.1)	0	2 (3.1)	2 (2.4)	7 (2.7)	9 (2.6)
副鼻腔炎	3 (3.4)	0	2 (3.1)	1 (4.2)	0	4 (4.7)	7 (2.7)	10 (2.9)
上気道感染	0	3 (15.8)	3 (4.6)	0	1 (1.6)	4 (4.7)	11 (4.3)	11 (3.2)
臨床検査	7 (8.0)	2 (10.5)	5 (7.7)	3 (12.5)	2 (3.1)	5 (5.9)	17 (6.6)	24 (7.0)
体重増加	2 (2.3)	0	3 (4.6)	2 (8.3)	1 (1.6)	3 (3.5)	9 (3.5)	11 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (9.1)	0	6 (9.2)	0	3 (4.7)	4 (4.7)	13 (5.1)	21 (6.1)
関節痛	6 (6.8)	0	3 (4.6)	0	0	2 (2.4)	5 (1.9)	11 (3.2)
神経系障害	4 (4.5)	1 (5.3)	4 (6.2)	1 (4.2)	3 (4.7)	5 (5.9)	14 (5.4)	18 (5.2)
頭痛	4 (4.5)	0	1 (1.5)	0	2 (3.1)	5 (5.9)	8 (3.1)	12 (3.5)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
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。

表 24　　継続投与期によくみられた重度の有害事象（全体で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

PT	プラセボ－10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
重度の有害事象発現例数	16 (18.2)	4 (21.1)	4 (6.2)	2 (8.3)	8 (12.5)	7 (8.2)	25 (9.7)	41 (11.9)
好中球減少症 [1]	2 (2.3)	0	1 (1.5)	1 (4.2)	1 (1.6)	0	3 (1.2)	5 (1.4)
蛋白尿 [1]	2 (2.3)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.2)
貧血 [1]	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (0.8)	2 (0.6)
白血球減少症 [1]	0	0	1 (1.5)	1 (4.2)	0	0	2 (0.8)	2 (0.6)
背部痛	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.6)	0	2 (0.8)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.6)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.6)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T504 (p.3793)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
注：Grade 4 を含む。
1. 臨床検査値の異常は必ずしも有害事象として報告されなかった。

18.3. 死亡

治療期に 2 例の死亡が報告された。被験者 US034-002（1 mg/kg 群）は 2 回目の投与から 20 日後に自殺既遂により死亡した。本被験者には重度のうつ病の病歴があった。被験者 US041-013（10 mg/kg 群）は 10 回目の投与から約 1 ヵ月後に発作とそれに続く誤嚥のため入院し、その後呼吸不全で死亡した。これらの事象のうち、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。継続投与期には死亡の報告はなかった。

18.4. 重篤な有害事象

18.4.1. 治療期

ベリムマブ併合群で 2 例以上に発現した治療期の重篤な有害事象を表 25 に示す。重篤な有害事象はベリムマブ投与例の 16%、プラセボ投与例の 20%に発現した。用量依存性はみられなかった。最も多く報告された重篤な有害事象は感染症であり、その発現割合はプラセボ群で 3.5%、1 mg/kg 群で 6.1%、4 mg/kg 群で 6.3%、10 mg/kg 群で 2.7%であった。同一被験者（US034-002）で重篤なうつ病と自殺既遂が発現した。

表 25　治療期の重篤な有害事象（ベリムマブ併合群で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ 併合群 N=336 n (%)
重篤な有害事象発現例数	22 (19.5)	21 (18.4)	15 (13.5)	18 (16.2)	54 (16.1)
胃腸障害	3 (2.7)	0	3 (2.7)	2 (1.8)	5 (1.5)
膵炎	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.6)
全身障害および投与局所様態	3 (2.7)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	3 (0.9)
非心臓性胸痛	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	4 (1.2)
胆石症	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	3 (0.9)
感染症および寄生虫症	4 (3.5)	7 (6.1)	7 (6.3)	3 (2.7)	17 (5.1)
急性気管支炎	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
蜂巣炎	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
肺炎	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
細菌性肺炎	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
神経系障害	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.6)	8 (2.4)
一過性脳虚血発作	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (1.2)
腎および尿路障害	2 (1.8)	0	0	5 (4.5)	5 (1.5)
蛋白尿	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.5)	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	5 (1.5)
喘息	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
血管障害	0	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	5 (1.5)
動脈硬化症	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.6)

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T15 (p.3636)
MedDRA ver.7.1/J 12.0

18.4.2. 継続投与期

データカットオフ後に重篤な有害事象が 1 例報告された。被験者 US029-001（4 mg/kg－10 mg/kg 群）は継続投与期の 6 回目投与の 43 日後に重篤な骨盤痛（治験薬との因果関係なし）を発現した。この事象を含め、継続投与期には重篤な有害事象が被験者の 10%に発現し、ベリムマブを 76 週間投与された被験者（9%）と 24 週間投与された被験者（11%）の発現割合は同様であった。

継続投与期に全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 26 に示す。最もよくみられた重篤な有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」（6 例、1.7%）、「全身障害および投与局所様態」（4 例、1.2%）、「腎および尿路障害」（4 例、1.2%）の事象であった。蛋白尿（3 例、0.9%）、非心臓性胸痛（3 例、0.9%）、呼吸困難（2 例、0.6%）を除き、すべての重篤な有害事象は 1 例のみに発現した。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は 3 例に発現し、その内訳は血小板減少症（10 mg/kg－10 mg/kg 群）、呼吸困難（10 mg/kg－10 mg/kg 群）、B 細胞性リンパ腫（4 mg/kg－4 mg/kg 群）が各 1 例であった。

表 26　継続投与期の重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ－ 10 mg/kg 群 N=88 n (%)	1 mg/kg－ 1 mg/kg 群 N=19 n (%)	1 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=65 n (%)	4 mg/kg－ 4 mg/kg 群 N=24 n (%)	4 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=64 n (%)	10 mg/kg－ 10 mg/kg 群 N=85 n (%)	実薬－実薬群 N=257 n (%)	合計 N=345 n (%)
重篤な有害事象発現例数	10 (11.4)	4 (21.1)	3 (4.6)	1 (4.2)	3 (4.7)	12 (14.1)	23 (8.9)	33 (9.6)
全身障害および投与局所様態	0	1 (5.3)	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.6)	4 (1.2)
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)	3 (0.9)
腎および尿路障害	2 (2.3)	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.8)	4 (1.2)
蛋白尿	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.8)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.8)	3 (0.9)
呼吸困難	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.6)

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T506 (p.3802)
MedDRA ver.7.1/J 12.0

18.5. 治験薬投与中止に至った有害事象

18.5.1. 治療期

治療期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 27 に示す。治療期に 449 例中 31 例（6.9%）が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した。ベリムマブ投与例（23/336 例、6.8%）とプラセボ投与例（8/113 例、7.1%）で発現割合に明確な差はみられず、用量依存性もなかった［1 mg/kg 群：10/114 例（8.8%）、4 mg/kg 群：5/111 例（4.5%）、10 mg/kg 群：8/111 例（7.2%）］。全体で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「皮膚および皮下組織障害」（5/449 例、1.1%）、「感染症および寄生虫症」（4/449 例、0.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4/449 例、0.9%）の事象及び妊娠（4/449 例、0.9%）であり、各群の発現割合も同様であった。

なお、CRF の有害事象のページに投与中止に至った有害事象が記録されていないが、試験完了のページでは有害事象により中止と記録されていた 1 例（US034-008、4 mg/kg 群）が表 27 には含まれていない。本被験者では、中止時点で軽度の発熱、頭痛及び脱毛症が未回復のままであった。同様に、死亡例のうち 1 例（US034-002、1 mg/kg 群、自殺既遂）も表 27 には含まれていない。逆に、表 27 に含まれている事象のうち、全身性エリテマトーデス皮疹（US001-007、プラセボ群）と血管炎（US032-006、1 mg/kg 群）の各 1 例では試験中止理由が病勢進行と記録されていた。

表 27　治療期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ併合群 N=336 n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)	0	0	0	0
溶血	1 (0.9)	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.9)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.9)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
胆石症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
低γグロブリン血症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
肺炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
レンサ桿菌性化膿性関節炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
尿路感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (0.9)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
交通事故	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)	3 (0.9)
肝酵素上昇	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
体重減少	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
体重増加	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
頭痛	1 (0.9)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)

SOC PT	プラセボ群 N=113 n (%)	1 mg/kg 群 N=114 n (%)	4 mg/kg 群 N=111 n (%)	10 mg/kg 群 N=111 n (%)	ベリムマブ 併合群 N=336 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	3 (0.9)
妊娠	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	3 (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
ループス腎炎	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.9)	0	0	0	0
胸膜炎	1 (0.9)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (1.2)
血管神経性浮腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚エリテマトーデス	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
そう痒症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (0.9)	0	0	0	0
血管障害	0	2 (1.8)	0	0	2 (0.6)
高血圧	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
血管炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)

Data Source: LBSL02 CSR T18 (p.3647)
MedDRA ver.7.1/J 12.0

18.5.2. 継続投与期

継続投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 28 に示す。継続投与期には 8/345 例（2.3%）が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した。プラセボ－10 mg/kg 群の被験者 US019-003 は治療期を完了した後、継続投与期の初回投与の約 1 ヵ月前に発現した創傷感染のために治験薬の投与を中止した。

表 28　継続投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（MITT 集団）

投与群	被験者 ID	有害事象名（PT）（医師記載用語）	重症度	因果関係	前回投与日[1]/前回投与日から発現日までの日数[2]	中止日	重篤度
プラセボ－10 mg/kg	US016-005[3]	肝機能検査異常 (Increased liver function tests)	中等度	関連あるかもしれない	Day 511/0	Day 532	非重篤
	US019-003	創傷感染 (Lumbar wound infection)	中等度	関連なし	Day 377/6	Day 525	重篤
	US023-020	コーガン症候群 (Cogan's syndrome)	中等度	多分関連あり	Day 408/1	Day 511	非重篤
4.0 mg/kg－4.0 mg/kg	US008-007	B 細胞性リンパ腫 ([L] breast mass/large B cell lymphoma)	重度	関連あるかもしれない	Day 390/26	Day 443	重篤
4.0 mg/kg－10 mg/kg	US010-001	顔面腫脹 (Lip swelling)	軽度	多分関連あり	Day 392/1	Day 422	非重篤
10 mg/kg－10 mg/kg	US027-004	肺の悪性新生物 (Malignant neoplasm, lower lobe bronchus/lung)	生命を脅かす	多分関連なし	Day 446/20	Day 690	重篤
	US027-011	血管神経性浮腫 (Angioedema)	中等度	関連あるかもしれない	Day 391/7	Day 426	非重篤
	US041-021	血小板減少症 (Thrombocytopenia)	重度	関連あるかもしれない	Day 509/0	Day 534	重篤

Data Source: LBSL02 CSR T513 (p.3882), L13
MedDRA ver.7.1/J 12.0
1. 有害事象発現直前の投与日－初回投与日
2. 有害事象発現日－有害事象発現直前の投与日
3. 継続投与期を完了し、BEL112626 試験の初回投与前に中止した。

18.6. 注目すべき有害事象

18.6.1. 悪性新生物

治療期

SOC「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）」の有害事象の発現割合はベリムマブ投与例（3.0%、10 例）とプラセボ投与例（2.7%、3 例）で同様であった（ほとんどが良性）。皮膚癌が 2 例（プラセボ群で基底細胞癌が 1 例、10 mg/kg 群で皮膚有棘細胞癌が 1 例）、皮膚乳頭腫が 2 例（4 mg/kg 群、10 mg/kg 群各 1 例）で発現した。

継続投与期

継続投与期では、13 例が SOC「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）」の有害事象を発現した。投与中の新生物は 2 例に発現し、4 mg/kg－4 mg/kg 群の 1 例（US008-007）は B 細胞性リンパ腫、10 mg/kg－10 mg/kg 群の 1 例（US027-004）は骨及び骨髄への転移を伴う肺癌を発現した。

18.6.2. 注入後全身性反応

治療期

治療期では、注入後全身性反応の可能性がある事象がプラセボ群で 23/113 例（20%）、1 mg/kg 群で 23/114 例（20%）、4 mg/kg 群で 26/111 例（23%）、10 mg/kg 群で 29/111 例（26%）に発現した。これらの被験者の約 1/3（プラセボを投与された 23 例中 7 例、ベリムマブを投与された 78 例中 26 例）では、注入後全身性反応は初回投与時に発現した。注入後全身性反応の多くは治験薬との因果関係があると判定された。最初の 6 回の投与では、注入後全身性反応の発現割合は投与回数を重ねるにつれ減少した。また、プラセボを投与された 6 例、ベリムマブを投与された 36 例で注入後全身性反応に対する処置が必要であった。重度及び／又は重篤な注入後全身性反応を発現した被験者は次の 2 例であった。

- 被験者 US046-018（プラセボ群）：試験開始から約 6 ヵ月後、注入に伴い重篤な呼吸困難（中等度）を発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。治験薬投与は中止され、事象は同日に回復した。
- 被験者 US037-003（1 mg/kg 群）：治験薬投与日の Day 364 に回転性めまい（重度、おそらく関連なし）と味覚異常（軽度、多分関連あり）を発現した。治験薬に対する処置はなかった。

継続投与期

継続投与期では、注入後全身性反応の発現割合はベリムマブを 76 週間投与された被験者（8.2%、21/257 例）と 24 週間投与された被験者（6.8%、6/88 例）で同様であった。これらのうち、治療期にプラセボを投与された 6 例中 4 例とベリムマブを継続して投与された 21 例中 9 例では、継続投与期の初回投与時に注入後全身性反応が発現した。また、治療期にプラセボを投与された 2 例とベリムマブを継続して投与された 8 例では、注入後全身性反応に対する処置が必要であった。重度及び／又は重篤な注入後全身性反応の発現はなかった。

18.6.3. 感染症

治療期

感染症はベリムマブ投与例の 76%とプラセボ投与例の 73%に発現し、用量依存性はみられなかった。治験薬との因果関係がある感染症はベリムマブ投与例の 19%とプラセボ投与例の 13%に発現した。

ベリムマブ投与例で 10%以上に発現した感染症は上気道感染、尿路感染、副鼻腔炎であり、発現割合はプラセボ群と同様であった。

重篤及び／又は重度の感染症の発現割合はベリムマブ投与例の 6.8%に対してプラセボ群で 4.4%であり、1 及び 4 mg/kg 群で発現割合が高かった（7.9～8.1%）ことが影響していた。重度の感染症は 21 例で発現し、このうち 18 例（5.4%）がベリムマブ投与例、3 例（2.7%）がプラセボ投与例であった。多くの事象が試験完了前に回復し、用量依存性はみられなかった。重度の感染症の半数以上が重篤と判断された。ベリムマブ投与例 18 例のうち 8 例が最初の 6 ヵ月間（Day 168 まで）に重度の感染症を発現し、10 例は Day 168 より後に発現した。

最もよくみられた重度の感染症（2 例以上に発現）は肺炎（細菌性肺炎及び大葉性肺炎を含む）であり、6 例（ベリムマブ投与 5 例、プラセボ投与 1 例）に発現した。次いで上気道感染が 3 例（いずれもベリムマブ投与）に発現した。2 例の重篤な感染症の重症度が Grade 4 と判定された。被験者 US048-001（1 mg/kg 群）はベリムマブ初回投与の 8 日後に肺炎を発現し、投与を中止した。被験者 US041-013（10 mg/kg 群）はベリムマブの 10 回目投与の約 1 ヵ月後に敗血症、嚥下性肺炎、呼吸不全を発現した。ベリムマブの投与は中止され、被験者は呼吸不全のために死亡した。これらの事象のうち、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。

継続投与期

継続投与期には、感染症は 59%の被験者に発現し、ベリムマブを 24 週間投与された被験者と 76 週間投与された被験者の発現割合は同様であった（63% vs. 57%）。治験薬との因果関係がある感染症は 13%の被験者に発現した。

継続投与期に最もよくみられた感染症（2%超で発現）は上気道感染（全体の 16.8%）、副鼻腔炎（9.9%）、尿路感染（9.9%）、気管支炎（6.7%）、単純ヘルペス（2.9%）、膣真菌症（2.9%）、ウイルス性上気道感染（2.9%）、鼻咽頭炎（2.3%）であった。4 例が重度の感染症を発現し、このうち 3 例は重篤であった。

18.7. 臨床検査値の評価

18.7.1. 血液学的検査及び凝固検査

治療期

血液学的検査及び凝固検査の Grade 3 以上の異常では、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が最も多かった。ベースライン時にプラセボ投与例の 8.8%、ベリムマブ投与例の 6.0%で Grade 3 又は 4 のリンパ球減少がみられていた。ベリムマブ投与例における Grade 3 又は 4 のリンパ球減少の発現割合（26%）はプラセボ投与例（21%）よりもわずかに高かった。被験者が B 細胞減少効果のあるベリムマブの他に免疫抑制剤やステロイドによる治療を受けていることを考慮すると、この所見は予想外ではなかった。その他の血液学的検査及び凝固検査の異常に関しては、ベリムマブ投与例とプラセボ投与例で明らかな差はみられず、用量依存性もみられなかった。リンパ球減少を除き、最もよくみられた Grade 3 又は 4 の異常はすべての群でプロトロンビン時間延長であり、発現割合はプラセボ投与例で 13%、ベリムマブ投与例で 16%であった。なお、プラセボ投与例の 9%、ベリムマブ投与例の 12%の被験者が試験期間中にワルファリンを併用していた。

白血球数減少が 2 グレード以上悪化した被験者、好中球数減少が 2 グレード以上悪化した被験者の割合はベリムマブの各用量群がプラセボ群に比べて高かった（6.4～10% vs. 2.7%、13～15% vs. 7.1%）。しかし、好中球数減少が 2 グレード以上悪化し、かつ Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は 5%未満であり、ベリムマブ投与例で 14 例（4.2%）、プラセボ投与例で 4 例（3.6%）であった。リンパ球数減少が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者はプラセボ投与例で 7 例（6.3%）であったのに対し、ベリムマブ投与例では 31 例（9.3%）であった。

リンパ球数が基準値内から高値に増加した被験者は1%未満であり、プラセボ投与例で1例（0.9%）、ベリムマブ投与例で3例（0.9%）であった。

継続投与期

治療期と同様に、最もよくみられたGrade 3又は4の異常はリンパ球減少を除けばプロトロンビン時間延長であった（実薬－実薬群で10.6%）。継続投与期に実薬－実薬群の約3%の被験者でプロトロンビン時間延長が2グレード以上悪化し、Grade 3又は4となった。Grade 3又は4のリンパ球減少は継続投与期に実薬－実薬群の18%に発現し、2グレード以上悪化し、Grade 3又は4となったのは7.1%であった。

18.7.2. 血液生化学検査

治療期

Grade 3又は4の血液生化学検査異常の発現割合はベリムマブ投与例で2%未満、プラセボ投与例で4%未満であった。Grade 4の異常は2例のみで認められた。1例（US046-029、4 mg/kg群）は投与開始から約5.5ヵ月後にAST増加がGrade 4に悪化した。次の評価時にはGrade 2に回復し、その後基準範囲内に回復したため治験薬の投与は継続された。もう1例（US031-009、10 mg/kg群）は1型糖尿病の病歴があり、スクリーニング時にGrade 3の高血糖を呈していた。本被験者ではすべての評価時点でGrade 3又は4の高血糖が認められた。本試験では、臨床検査のための採血は空腹時でなくてもよいこととしていた。

ベースラインからの2グレード以上の悪化に関しては、2つの項目においてプラセボ投与例とベリムマブ投与例で違いがみられた。高血糖が2グレード以上悪化した被験者はプラセボ投与例がベリムマブ投与例に比べて多かったが（8.9% vs. 3.3%）、逆に、低血糖が2グレード以上悪化した被験者はベリムマブ投与例がプラセボ投与例に比べて多かった（7.5% vs. 2.7%）。高血糖がGrade 3又は4に悪化した被験者はプラセボ群と10 mg/kg群で各1例のみであり、これらは臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

グレードの規定がない検査項目では、基準範囲内から範囲外に検査値が変化した被験者の割合は、プラセボ投与例とベリムマブ投与例との間に明確な違いはみられなかった。甲状腺パラメータでは、甲状腺機能低下症の有害事象がみられたのは1、4、10 mg/kg群でそれぞれ0.9%、2.7%、0.9%、プラセボ群で0%であった。甲状腺機能亢進症の有害事象の報告はなかった。

継続投与期

継続投与期に血液生化学検査が2グレード以上悪化し、Grade 3又は4となった被験者は少数であった。プラセボ－10 mg/kg群の1.1%、実薬－実薬群の1.2%で甲状腺機能低下症が有害事象として報告された。

18.7.3. 免疫グロブリン

治療期

Grade 3 の IgG 減少（250～399 mg/dL）がベリムマブ投与例のうち 6 例（1.8%）で報告されたが、プラセボ投与例での報告はなかった。1 mg/kg 群の 1 例で IgG が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 となった。

IgM が高値又は基準範囲内から LLN 未満に減少した被験者の割合はプラセボ投与例の 13%に対してベリムマブ投与例では 26%であった。IgE が基準値上限（ULN）を超えて増加した被験者の割合はプラセボ投与例の 7.2%に比べてベリムマブ投与例では 3.9%であった。

継続投与期

継続投与期にプラセボ－10 mg/kg 群の 2.3%、実薬－実薬群の 0.8%で Grade 3 の IgG 減少が報告された。プラセボ－10 mg/kg 群の 1 例は、IgG 減少が Grade 1 から 3 に悪化した。

18.7.4. 尿検査

治療期

治療期にベリムマブ投与例の 8.1%とプラセボ投与例の 9.0%で Grade 3 又は 4 の蛋白尿（24 時間蓄尿法による）が報告された。蛋白尿が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 になった被験者はベリムマブ投与例では 3.9%、プラセボ投与例では 4.5%であった。

継続投与期

継続投与期では、全体の 2.3%で Grade 3 又は 4 の蛋白尿（24 時間蓄尿法による）が報告された。蛋白尿が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 になった被験者の割合は実薬－実薬群の 0.8%であった。

18.8. その他の安全性評価

18.8.1. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温）の変動はいずれの群でも同様であり、試験期間を通して一定であった。

18.8.2. 免疫原性

1 mg/kg 群の 1 例でベリムマブに対する中和抗体反応が陽性であった。本被験者は治療期を完了した後継続投与期に移行したが、約 4 ヵ月後に股関節手術のため試験を中止した。本被験者は 24 週フォローアップ来院時にも依然として抗ベリムマブ抗体陽性であったが、抗体価は治療期の最高値と比較して大幅に低下していた。本被験者はベリムマブ投与に反応しなかったが、アレルギー又は過敏症反応を示唆するような有害事象は発現しなかった。

18.8.3. 妊娠

本試験では妊娠を有害事象とはみなさなかったが、好ましい転帰ではなかった場合には有害事象又は重篤な有害事象として報告することとしていた。試験中に 6 例の被験者で 7 件の

妊娠が報告された（6 件が治療期、1 件が継続投与期）。1 例（US011-001、10 mg/kg 群）では 2 件の妊娠が報告された。1 件は治療期に報告され、治験薬の投与を中止した。もう 1 件は追跡調査期に報告された。最初の妊娠の転帰は自然流産であった（ベリムマブとの因果関係なし）。2 回目の妊娠では、新生児は遺伝子異常（転座）のために生後 11 日目に死亡した。被験者にも同じ遺伝子異常がみられており、ベリムマブとの因果関係はないと判定された。他の被験者においても、妊娠及び／又は妊娠の転帰（自然流産等）は治験責任医師によりベリムマブとの因果関係はないと判定された。

18.9. 自己抗体陽性の被験者における Post-hoc 解析（安全性）

自己抗体陽性の被験者は試験対象集団の 71.5%を占めていた。そのため、自己抗体陽性の被験者と試験対象集団全体でベリムマブの安全性プロファイルに臨床的に意義のある差はなかった。自己抗体陽性の被験者では、気管支炎と蕁麻疹はベリムマブ投与例の方がプラセボ投与例よりも多く認められ、腹痛／上腹部痛、記憶障害、副鼻腔炎に伴う頭痛、胃腸炎、創傷、筋骨格痛、不眠症、胸痛はプラセボ投与例の方が多く認められた。

19. 薬物動態

本試験で認められた血清中ベリムマブ濃度は、おおむね SLE 患者を対象とした第 I 相試験（LBSL01 試験）で得られた薬物動態の結果に基づく予測の範囲内であった。血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は 3 用量間で線形性を示すと考えられた。Day 0 及び 14 の負荷投与後、試験開始から 1 ヵ月以内に血清中ベリムマブ濃度は定常状態に到達した。本試験の全 3 用量群で定常状態に到達し、その状態は維持された。

1 mg/kg 群の 1 例でベリムマブに対する中和抗体反応が陽性であり、薬物動態の変化（クリアランスの増加及び曝露量の減少）が認められた。

予備的な Post-hoc 解析では、1 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群における血清中ベリムマブ濃度（1 mg/kg 群では最高値及びトラフ値、4 mg/kg 群ではトラフ値）が、自己抗体陽性の被験者が陰性の被験者と比較して有意に低かったこと（20～47%低値）が示された。しかし、4 mg/kg 群の最高値、並びに 10 mg/kg 群の最高値及びトラフ値に差はみられなかった。単変量解析により得られたこれらの結果の臨床的意義は明らかでない。結果には、本解析で検討しなかった他の患者因子が交絡した可能性がある。

20. 結論

有効性、バイオマーカー及び QOL：

- 事前に規定した主要評価項目［24 週時における SELENA SLEDAI スコアの変化率、及び 52 週間における最初の SLE flare までの期間（SFI により定義）］の結果から、本試験ではベリムマブのいずれの用量（1、4 又は 10 mg/kg）においても有効性は認められなかった。
- ベリムマブは、事前に規定した重要な副次評価項目（SELENA SLEDAI スコアの 52 週時における変化率及び 52 週間の AUC、BILAG スコアの 52 週時における変化率及び 52

週間の AUC、最初の BILAG カテゴリーA 又は B の SLE flare までの期間）による評価で、プラセボを上回る効果を示さなかった。

- 1 及び 10 mg/kg 群では、24 及び 52 週時における SELENA SLEDAI スコアの改善率がプラセボ群を数値的に上回った。一方、10 mg/kg 群では、ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合がプラセボ群より高く、ステロイド投与量を 7.5 mg/日超に増量する必要があった被験者の割合がプラセボ群より低かった（ステロイド投与量の Post-hoc 解析）。
- B 細胞数（CD19+、CD20+、活性化、ナイーブ、形質細胞様及び形質細胞の SLE サブセット）はベリムマブの 3 用量群すべてで減少し、プラセボ群で増加した。ベリムマブ群ではメモリーB 細胞数が 4 週時に増加を示した後、徐々に減少し、ほぼベースライン値に戻った。
- ベリムマブ群では、プラセボ群と比較して IgG、IgA、IgM、IgE 及び抗 dsDNA 抗体が低下し、C4 が増加したが、用量依存性はみられなかった。24 週間の継続投与期の間、これらの変化は維持された。
- SF-36 では身体的健康サマリーが改善し（平均増加量：10 mg/kg 群 3.4 点 vs. プラセボ群 1.4 点）、精神的健康サマリーが悪化しなかったことから、ベリムマブ（10 mg/kg）はプラセボと比較して有用であると考えられた。
- 自己抗体陽性の被験者集団［ベースライン時に ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）のいずれか一方又は両方に該当した被験者と定義］を対象として Post-hoc 解析を実施した。自己抗体陽性の被験者では、ベリムマブに対する反応（特に PGA に対する反応）が自己抗体陰性の被験者と比較して高かった。複合エンドポイント（SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善し、PGA の 0.3 点以上の悪化がみられず、かつ BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない場合と事後に定義）による評価では、自己抗体陽性の被験者における 52 週時の効果（ベースラインとの比較）が、ベリムマブ併合群でプラセボ群と比較して高かった（レスポンダー率：46% vs. 29%、p=0.0058）。
- 本試験の結果から得られた有用な情報を基に、自己抗体陽性の SLE 患者を対象としてベリムマブの効果を評価する 2 つの大規模な第 III 相 SLE 試験を計画した。

安全性：

- SLE 患者では、ベリムマブと標準治療の併用は許容可能な安全性プロファイルを示した。有害事象、重度又は重篤な有害事象、中止に至った有害事象、注入後全身性反応の可能性がある有害事象及び感染症の発現割合に、用量依存性及びプラセボ群との差はみられなかった。
- 本試験における Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合（プラセボ群 21%、ベリムマブ併合群 26%）は、被験者が受けていた基礎治療及びベリムマブの B 細胞減少作用を考慮すると、予想外のものではなかった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブ併合群とプラセボ群で同程度であった。

- 2 例の死亡［自殺既遂 1 例（1 mg/kg 群）及び呼吸不全 1 例（10 mg/kg 群）］が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。
- ベリムマブは継続投与期にも引き続き許容可能な安全性プロファイルを示し、有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 8 例（2.3%）であった。
- 1 mg/kg 群の 1 例では IgG が 2 グレード以上悪化し、Grade 3 となった。IgM の高値又は基準範囲内から LLN 未満への変化がベリムマブ群の 26%及びプラセボ群の 13%で認められた。
- 1 mg/kg 群の 1 例でベリムマブに対する中和抗体反応が陽性であったが、アレルギー又は過敏症反応を示唆するような有害事象は発現しなかった。
- 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。

薬物動態：

- 本試験で認められた血清中ベリムマブ濃度は、おおむね SLE 患者を対象とする第 I 相試験（LBSL01 試験）で得られた薬物動態の結果に基づく予測範囲内であった。
- 血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、3 用量間で線形性を示すと考えられた。
- 負荷投与後、試験開始から 1 ヵ月以内に血清中ベリムマブ濃度は定常状態に達した。全 3 用量群で定常状態に到達し、その状態は維持された。
- 1 mg/kg 群の 1 例でベリムマブに対する中和抗体反応が陽性であり、薬物動態の変化（クリアランスの増加及び曝露量の減少）が認められた。
- 予備的な Post-hoc 解析（単変量解析）では、1 及び 4 mg/kg 群における血清中ベリムマブ濃度（1 mg/kg 群では最高値及びトラフ値、4 mg/kg 群ではトラフ値）が自己抗体陽性の被験者で陰性の被験者と比較して有意に低かったこと（20～47%低値）が示された。この結果の臨床的意義は明らかでない。

21. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
有害事象発現例数	110 (97.3%)	111 (97.4%)	107 (96.4%)	108 (97.3%)	326 (97.0%)	52 (46.0%)	63 (55.3%)	53 (47.7%)	63 (56.8%)	179 (53.3%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	18 (15.9%)	19 (16.7%)	20 (18.0%)	21 (18.9%)	60 (17.9%)	7 (6.2%)	3 (2.6%)	9 (8.1%)	6 (5.4%)	18 (5.4%)
貧血 Anaemia	3 (2.7%)	5 (4.4%)	7 (6.3%)	2 (1.8%)	14 (4.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	5 (1.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
白血球減少症 Leukopenia	5 (4.4%)	4 (3.5%)	6 (5.4%)	9 (8.1%)	19 (5.7%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	5 (4.4%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	13 (3.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)
好中球減少症 Neutropenia	3 (2.7%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)
心臓障害 Cardiac disorders	11 (9.7%)	11 (9.6%)	12 (10.8%)	9 (8.1%)	32 (9.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
狭心症 Angina pectoris	4 (3.5%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	3 (2.7%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
心膜炎 Pericarditis	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (3.5%)	10 (8.8%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)	23 (6.8%)	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)
耳痛 Ear pain	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	2 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)
内分泌障害 Endocrine disorders	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	10 (3.0%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
眼障害 Eye disorders	11 (9.7%)	13 (11.4%)	15 (13.5%)	15 (13.5%)	43 (12.8%)	0	4 (3.5%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)
眼乾燥 Dry eye	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	8 (2.4%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	63 (55.8%)	63 (55.3%)	60 (54.1%)	64 (57.7%)	187 (55.7%)	19 (16.8%)	16 (14.0%)	10 (9.0%)	16 (14.4%)	42 (12.5%)
腹痛 Abdominal pain	10 (8.8%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	15 (4.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
便秘 Constipation	6 (5.3%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	19 (16.8%)	19 (16.7%)	23 (20.7%)	17 (15.3%)	59 (17.6%)	3 (2.7%)	9 (7.9%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)
消化不良 Dyspepsia	8 (7.1%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	7 (6.3%)	15 (4.5%)	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
非感染性胃腸炎 Gastroenteritis noninfectious	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	5 (4.4%)	11 (9.6%)	5 (4.5%)	7 (6.3%)	23 (6.8%)	0	0	0	0	0
軟便 Loose stools	0	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	11 (9.7%)	9 (7.9%)	12 (10.8%)	17 (15.3%)	38 (11.3%)	3 (2.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
悪心 Nausea	27 (23.9%)	31 (27.2%)	22 (19.8%)	33 (29.7%)	86 (25.6%)	13 (11.5%)	13 (11.4%)	7 (6.3%)	12 (10.8%)	32 (9.5%)
舌潰瘍 Tongue ulceration	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	3 (2.7%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
嘔吐 Vomiting	13 (11.5%)	14 (12.3%)	15 (13.5%)	9 (8.1%)	38 (11.3%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	62 (54.9%)	47 (41.2%)	64 (57.7%)	54 (48.6%)	165 (49.1%)	18 (15.9%)	15 (13.2%)	17 (15.3%)	13 (11.7%)	45 (13.4%)
無力症 Asthenia	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	3 (2.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0
悪寒 Chills	5 (4.4%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	11 (3.3%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)
疲労 Fatigue	34 (30.1%)	27 (23.7%)	33 (29.7%)	27 (24.3%)	87 (25.9%)	6 (5.3%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	20 (6.0%)
注入部位反応 Infusion site reaction	6 (5.3%)	3 (2.6%)	12 (10.8%)	2 (1.8%)	17 (5.1%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)
注入部位腫脹 Infusion site swelling	0	0	4 (3.6%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	11 (9.7%)	7 (6.1%)	6 (5.4%)	7 (6.3%)	20 (6.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	13 (11.5%)	15 (13.2%)	18 (16.2%)	15 (13.5%)	48 (14.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
疼痛 Pain	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
圧痕浮腫 Pitting oedema	0	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	14 (12.4%)	13 (11.4%)	17 (15.3%)	16 (14.4%)	46 (13.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	4 (3.5%)	2 (1.8%)	6 (5.4%)	1 (0.9%)	9 (2.7%)	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	5 (4.4%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	14 (4.2%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	4 (3.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	82 (72.6%)	85 (74.6%)	88 (79.3%)	81 (73.0%)	254 (75.6%)	15 (13.3%)	20 (17.5%)	23 (20.7%)	21 (18.9%)	64 (19.0%)
気管支炎 Bronchitis	7 (6.2%)	5 (4.4%)	11 (9.9%)	14 (12.6%)	30 (8.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	3 (2.6%)	0	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (0.9%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
せつ Furuncle	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
胃腸炎 Gastroenteritis	5 (4.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (3.5%)	7 (6.1%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹 Herpes zoster	3 (2.7%)	4 (3.5%)	0	5 (4.5%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.6%)	4 (1.2%)
インフルエンザ Influenza	8 (7.1%)	6 (5.3%)	11 (9.9%)	7 (6.3%)	24 (7.1%)	0	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (1.8%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
中耳炎 Otitis media	3 (2.7%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	8 (2.4%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	2 (1.8%)	0	5 (4.5%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
肺炎 Pneumonia	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	21 (18.6%)	11 (9.6%)	15 (13.5%)	17 (15.3%)	43 (12.8%)	3 (2.7%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)
歯膿瘍 Tooth abscess	5 (4.4%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
歯感染 Tooth infection	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	33 (29.2%)	36 (31.6%)	36 (32.4%)	29 (26.1%)	101 (30.1%)	4 (3.5%)	6 (5.3%)	9 (8.1%)	5 (4.5%)	20 (6.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	18 (15.9%)	16 (14.0%)	19 (17.1%)	20 (18.0%)	55 (16.4%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	8 (7.2%)	4 (3.6%)	14 (4.2%)
腟カンジダ症 Vaginal candidiasis	3 (2.7%)	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)
腟真菌症 Vaginal mycosis	8 (7.1%)	3 (2.6%)	8 (7.2%)	4 (3.6%)	15 (4.5%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)
腟炎 Vaginitis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス感染 Viral infection	6 (5.3%)	3 (2.6%)	9 (8.1%)	0	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	3 (2.7%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (4.4%)	5 (4.4%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	36 (31.9%)	32 (28.1%)	37 (33.3%)	32 (28.8%)	101 (30.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
背部損傷 Back injury	5 (4.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	7 (6.2%)	10 (8.8%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	23 (6.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
擦過傷 Excoriation	3 (2.7%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	0	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
転倒・転落 Fall	4 (3.5%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	5 (4.5%)	13 (3.9%)	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	3 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
処置後痛 Post procedural pain	5 (4.4%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	1 (0.9%)	4 (3.5%)	0	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
創傷 Wound	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	39 (34.5%)	38 (33.3%)	41 (36.9%)	31 (27.9%)	110 (32.7%)	11 (9.7%)	17 (14.9%)	11 (9.9%)	9 (8.1%)	37 (11.0%)
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	1 (0.9%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (0.9%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	8 (2.4%)	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	4 (3.5%)	5 (4.4%)	8 (7.2%)	5 (4.5%)	18 (5.4%)	2 (1.8%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	3 (2.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	6 (5.3%)	6 (5.3%)	5 (4.5%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
体重増加 Weight increased	8 (7.1%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	7 (6.3%)	21 (6.3%)	3 (2.7%)	5 (4.4%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	13 (3.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
尿中白血球陽性 White blood cells urine positive	1 (0.9%)	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	17 (15.0%)	22 (19.3%)	17 (15.3%)	15 (13.5%)	54 (16.1%)	3 (2.7%)	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)	4 (1.2%)
食欲不振 Anorexia	4 (3.5%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
食欲減退 Decreased appetite	2 (1.8%)	6 (5.3%)	0	0	6 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
脱水 Dehydration	0	2 (1.8%)	4 (3.6%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (1.8%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	80 (70.8%)	74 (64.9%)	71 (64.0%)	76 (68.5%)	221 (65.8%)	6 (5.3%)	12 (10.5%)	13 (11.7%)	9 (8.1%)	34 (10.1%)
関節痛 Arthralgia	42 (37.2%)	41 (36.0%)	37 (33.3%)	41 (36.9%)	119 (35.4%)	4 (3.5%)	8 (7.0%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	13 (3.9%)
関節炎 Arthritis	19 (16.8%)	16 (14.0%)	21 (18.9%)	18 (16.2%)	55 (16.4%)	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)
背部痛 Back pain	16 (14.2%)	15 (13.2%)	15 (13.5%)	16 (14.4%)	46 (13.7%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
滑液包炎 Bursitis	2 (1.8%)	6 (5.3%)	6 (5.4%)	4 (3.6%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0
胸壁痛 Chest wall pain	3 (2.7%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	4 (3.5%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	13 (3.9%)	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
関節腫脹 Joint swelling	10 (8.8%)	9 (7.9%)	11 (9.9%)	7 (6.3%)	27 (8.0%)	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)
筋痙攣 Muscle cramp	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	3 (2.7%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
筋肉痛 Myalgia	14 (12.4%)	15 (13.2%)	10 (9.0%)	15 (13.5%)	40 (11.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
頚部痛 Neck pain	3 (2.7%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	10 (3.0%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	8 (7.1%)	14 (12.3%)	13 (11.7%)	10 (9.0%)	37 (11.0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)
多発性関節炎 Polyarthritis	5 (4.4%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	6 (5.3%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	9 (8.1%)	16 (4.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
滑膜炎 Synovitis	4 (3.5%)	4 (3.5%)	6 (5.4%)	6 (5.4%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	3 (2.7%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	8 (7.2%)	14 (4.2%)	0	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.9%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	53 (46.9%)	50 (43.9%)	57 (51.4%)	60 (54.1%)	167 (49.7%)	14 (12.4%)	14 (12.3%)	11 (9.9%)	14 (12.6%)	39 (11.6%)
浮動性めまい Dizziness	8 (7.1%)	8 (7.0%)	12 (10.8%)	6 (5.4%)	26 (7.7%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
味覚異常 Dysgeusia	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)
頭痛 Headache	27 (23.9%)	29 (25.4%)	31 (27.9%)	35 (31.5%)	95 (28.3%)	11 (9.7%)	7 (6.1%)	8 (7.2%)	10 (9.0%)	25 (7.4%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	3 (2.7%)	4 (3.5%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	15 (4.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	11 (9.7%)	11 (9.6%)	6 (5.4%)	15 (13.5%)	32 (9.5%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (0.9%)	8 (7.0%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	12 (3.6%)	0	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	5 (1.5%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	6 (5.3%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
失神 Syncope	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
精神障害 Psychiatric disorders	24 (21.2%)	31 (27.2%)	24 (21.6%)	22 (19.8%)	77 (22.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
不安 Anxiety	6 (5.3%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	3 (2.7%)	17 (5.1%)	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	9 (8.0%)	17 (14.9%)	12 (10.8%)	10 (9.0%)	39 (11.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	10 (8.8%)	5 (4.4%)	5 (4.5%)	9 (8.1%)	19 (5.7%)	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	18 (15.9%)	17 (14.9%)	15 (13.5%)	23 (20.7%)	55 (16.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
排尿困難 Dysuria	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
血尿 Haematuria	3 (2.7%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	14 (4.2%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
頻尿 Pollakiuria	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
蛋白尿 Proteinuria	7 (6.2%)	6 (5.3%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	19 (5.7%)	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	1 (0.9%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	13 (3.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
腎不全 Renal failure	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	10 (8.8%)	16 (14.0%)	13 (11.7%)	14 (12.6%)	43 (12.8%)	3 (2.7%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (46.0%)	51 (44.7%)	38 (34.2%)	49 (44.1%)	138 (41.1%)	10 (8.8%)	6 (5.3%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	14 (4.2%)
喘息 Asthma	3 (2.7%)	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
咳嗽 Cough	12 (10.6%)	13 (11.4%)	8 (7.2%)	13 (11.7%)	34 (10.1%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (7.1%)	3 (2.6%)	8 (7.2%)	9 (8.1%)	20 (6.0%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
鼻出血 Epistaxis	3 (2.7%)	3 (2.6%)	0	8 (7.2%)	11 (3.3%)	0	0	0	0	0
嗄声 Hoarseness	0	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	9 (8.0%)	6 (5.3%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	11 (3.3%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	2 (1.8%)	6 (5.3%)	2 (1.8%)	6 (5.4%)	14 (4.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	2 (1.8%)	7 (6.1%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	14 (4.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
胸膜炎 Pleurisy	10 (8.8%)	5 (4.4%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	11 (3.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	7 (6.2%)	6 (5.3%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	17 (5.1%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
湿性咳嗽 Productive cough	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (1.8%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
咽喉刺激感 Throat irritation	8 (7.1%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	57 (50.4%)	72 (63.2%)	65 (58.6%)	55 (49.5%)	192 (57.1%)	10 (8.8%)	13 (11.4%)	10 (9.0%)	18 (16.2%)	41 (12.2%)
ざ瘡 Acne	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症 Alopecia	13 (11.5%)	10 (8.8%)	9 (8.1%)	11 (9.9%)	30 (8.9%)	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	2 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
斑状出血 Ecchymosis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	4 (3.5%)	6 (5.3%)	10 (9.0%)	3 (2.7%)	19 (5.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (0.9%)	0	4 (3.6%)	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
挫傷発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)
網状皮斑 Livedo reticularis	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	1 (0.9%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
そう痒症 Pruritus	8 (7.1%)	5 (4.4%)	5 (4.5%)	8 (7.2%)	18 (5.4%)	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	4 (1.2%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	4 (3.5%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
発疹 Rash	12 (10.6%)	16 (14.0%)	17 (15.3%)	8 (7.2%)	41 (12.2%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (0.9%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	3 (2.6%)	3 (2.7%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	9 (8.0%)	3 (2.6%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	16 (4.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
丘疹 Rash papular	2 (1.8%)	0	0	3 (2.7%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (1.8%)	5 (4.4%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	2 (1.8%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	11 (3.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
皮下結節 Subcutaneous nodule	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	5 (4.4%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	6 (5.4%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
蕁麻疹 Urticaria	0	5 (4.4%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	14 (4.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	13 (11.5%)	9 (7.9%)	10 (9.0%)	14 (12.6%)	33 (9.8%)	0	0	0	0	0
抜歯 Tooth extraction	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	17 (15.0%)	22 (19.3%)	23 (20.7%)	27 (24.3%)	72 (21.4%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)
血腫 Haematoma	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
ほてり Hot flush	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)
高血圧 Hypertension	5 (4.4%)	6 (5.3%)	5 (4.5%)	13 (11.7%)	24 (7.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
低血圧 Hypotension	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	4 (3.5%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	14 (4.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
血管炎 Vasculitis	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
有害事象発現例数	85 (96.6%)	18 (94.7%)	65 (100.0%)	20 (83.3%)	63 (98.4%)	81 (95.3%)	247 (96.1%)	332 (96.2%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	12 (13.6%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	13 (20.3%)	8 (9.4%)	34 (13.2%)	46 (13.3%)
貧血 Anaemia	4 (4.5%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	6 (9.4%)	2 (2.4%)	15 (5.8%)	19 (5.5%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
白血球減少症 Leukopenia	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	2 (2.4%)	9 (3.5%)	12 (3.5%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	3 (4.7%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
好中球減少症 Neutropenia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	0	6 (2.3%)	8 (2.3%)
心臓障害 Cardiac disorders	4 (4.5%)	0	4 (6.2%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	3 (3.5%)	13 (5.1%)	17 (4.9%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (2.3%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	10 (3.9%)	12 (3.5%)
耳痛 Ear pain	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
回転性めまい Vertigo	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	2 (2.4%)	6 (2.3%)	9 (2.6%)
クッシング様 Cushingoid	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
眼障害 Eye disorders	9 (10.2%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	9 (10.6%)	30 (11.7%)	39 (11.3%)
眼瞼炎 Blepharitis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
白内障 Cataract	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
複視 Diplopia	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
眼乾燥 Dry eye	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
羞明 Photophobia	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
強膜炎 Scleritis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
霧視 Vision blurred	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	33 (37.5%)	7 (36.8%)	28 (43.1%)	11 (45.8%)	24 (37.5%)	34 (40.0%)	104 (40.5%)	137 (39.7%)
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
腹痛 Abdominal pain	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
便秘 Constipation	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	9 (2.6%)
下痢 Diarrhoea	6 (6.8%)	3 (15.8%)	10 (15.4%)	3 (12.5%)	3 (4.7%)	9 (10.6%)	28 (10.9%)	34 (9.9%)
口内乾燥 Dry mouth	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
消化不良 Dyspepsia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
鼓腸 Flatulence	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胃炎 Gastritis	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	8 (2.3%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (6.8%)	0	9 (13.8%)	0	6 (9.4%)	5 (5.9%)	20 (7.8%)	26 (7.5%)
歯肉痛 Gingival pain	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
痔核 Haemorrhoids	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (5.7%)	0	2 (3.1%)	3 (12.5%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	13 (5.1%)	18 (5.2%)
悪心 Nausea	7 (8.0%)	3 (15.8%)	8 (12.3%)	4 (16.7%)	5 (7.8%)	12 (14.1%)	32 (12.5%)	39 (11.3%)
食道炎 Oesophagitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病 Periodontal disease	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口内炎 Stomatitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
歯痛 Toothache	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
嘔吐 Vomiting	2 (2.3%)	2 (10.5%)	7 (10.8%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	13 (5.1%)	15 (4.3%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	29 (33.0%)	7 (36.8%)	28 (43.1%)	8 (33.3%)	30 (46.9%)	28 (32.9%)	101 (39.3%)	130 (37.7%)
胸痛 Chest pain	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
悪寒 Chills	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	1 (1.2%)	5 (1.9%)	8 (2.3%)
疲労 Fatigue	14 (15.9%)	7 (36.8%)	12 (18.5%)	6 (25.0%)	20 (31.3%)	13 (15.3%)	58 (22.6%)	72 (20.9%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	1 (5.3%)	5 (7.7%)	0	1 (1.6%)	5 (5.9%)	12 (4.7%)	12 (3.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	8 (9.1%)	2 (10.5%)	9 (13.8%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	41 (11.9%)
疼痛 Pain	5 (5.7%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	0	7 (2.7%)	12 (3.5%)
発熱 Pyrexia	5 (5.7%)	2 (10.5%)	3 (4.6%)	3 (12.5%)	5 (7.8%)	1 (1.2%)	14 (5.4%)	19 (5.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (3.4%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
免疫系障害 Immune system disorders	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	4 (6.3%)	7 (8.2%)	16 (6.2%)	22 (6.4%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	2 (3.1%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	15 (4.3%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	55 (62.5%)	13 (68.4%)	34 (52.3%)	15 (62.5%)	40 (62.5%)	45 (52.9%)	147 (57.2%)	202 (58.6%)
体部白癬 Body tinea	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
気管支炎 Bronchitis	6 (6.8%)	3 (15.8%)	5 (7.7%)	0	3 (4.7%)	6 (7.1%)	17 (6.6%)	23 (6.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	2 (10.5%)	0	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
せつ Furuncle	3 (3.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	4 (1.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	10 (2.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
インフルエンザ Influenza	3 (3.4%)	0	0	2 (8.3%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (2.0%)
腎感染 Kidney infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
爪真菌症 Onychomycosis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	3 (3.5%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
中耳炎 Otitis media	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	4 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
肺炎 Pneumonia	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
鼻炎 Rhinitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
敗血症 Sepsis	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎 Sinusitis	9 (10.2%)	1 (5.3%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	5 (7.8%)	8 (9.4%)	25 (9.7%)	34 (9.9%)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚感染 Skin infection	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
歯膿瘍 Tooth abscess	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	14 (15.9%)	3 (15.8%)	9 (13.8%)	3 (12.5%)	11 (17.2%)	18 (21.2%)	44 (17.1%)	58 (16.8%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
尿路感染 Urinary tract infection	8 (9.1%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	8 (9.4%)	26 (10.1%)	34 (9.9%)
膣真菌症 Vaginal mycosis	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	5 (7.8%)	1 (1.2%)	8 (3.1%)	10 (2.9%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (5.7%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	10 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (12.5%)	4 (21.1%)	10 (15.4%)	4 (16.7%)	17 (26.6%)	19 (22.4%)	54 (21.0%)	65 (18.8%)
術後貧血 Anaemia postoperative	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
挫傷 Contusion	5 (5.7%)	2 (10.5%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	12 (3.5%)
擦過傷 Excoriation	4 (4.5%)	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	7 (2.0%)
転倒・転落 Fall	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
関節捻挫 Joint sprain	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
半月板障害 Meniscus lesion	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置後痛 Post procedural pain	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	5 (7.8%)	0	7 (2.7%)	8 (2.3%)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
表在性異物 Splinter	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腱損傷 Tendon injury	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
創傷 Wound	1 (1.1%)	0	0	2 (8.3%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
臨床検査 Investigations	27 (30.7%)	4 (21.1%)	16 (24.6%)	8 (33.3%)	18 (28.1%)	22 (25.9%)	68 (26.5%)	95 (27.5%)
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心雑音 Cardiac murmur	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体重減少 Weight decreased	6 (6.8%)	0	5 (7.7%)	0	2 (3.1%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	17 (4.9%)
体重増加 Weight increased	7 (8.0%)	0	5 (7.7%)	2 (8.3%)	6 (9.4%)	8 (9.4%)	21 (8.2%)	28 (8.1%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	13 (14.8%)	3 (15.8%)	13 (20.0%)	1 (4.2%)	8 (12.5%)	11 (12.9%)	36 (14.0%)	49 (14.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
食欲減退 Decreased appetite	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
脱水 Dehydration	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
糖尿病 Diabetes mellitus	3 (3.4%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	4 (1.2%)
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体液貯留 Fluid retention	1 (1.1%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	3 (4.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	4 (4.7%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
高血糖 Hyperglycaemia	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	3 (4.6%)	0	0	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	56 (63.6%)	12 (63.2%)	45 (69.2%)	9 (37.5%)	41 (64.1%)	50 (58.8%)	157 (61.1%)	213 (61.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
関節痛 Arthralgia	27 (30.7%)	6 (31.6%)	23 (35.4%)	2 (8.3%)	18 (28.1%)	26 (30.6%)	75 (29.2%)	102 (29.6%)
関節炎 Arthritis	8 (9.1%)	3 (15.8%)	8 (12.3%)	1 (4.2%)	14 (21.9%)	13 (15.3%)	39 (15.2%)	47 (13.6%)
背部痛 Back pain	11 (12.5%)	4 (21.1%)	11 (16.9%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	6 (7.1%)	31 (12.1%)	42 (12.2%)
滑液包炎 Bursitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
胸壁痛 Chest wall pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
肋軟骨炎 Costochondritis	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	4 (6.3%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	12 (3.5%)
側腹部痛 Flank pain	4 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (1.2%)
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
関節硬直 Joint stiffness	2 (2.3%)	2 (10.5%)	0	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
関節腫脹 Joint swelling	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	0	5 (7.8%)	0	8 (3.1%)	14 (4.1%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
限局性骨関節炎 Localised osteoarthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋萎縮 Muscle atrophy	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
筋痙攣 Muscle cramp	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	3 (3.4%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (2.0%)
筋力低下 Muscular weakness	2 (2.3%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
筋肉痛 Myalgia	8 (9.1%)	4 (21.1%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	6 (7.1%)	20 (7.8%)	28 (8.1%)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
頚部痛 Neck pain	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	5 (7.8%)	1 (1.2%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
骨関節炎 Osteoarthritis	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
骨減少症 Osteopenia	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
四肢痛 Pain in extremity	7 (8.0%)	5 (26.3%)	5 (7.7%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	7 (8.2%)	27 (10.5%)	34 (9.9%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
多発性関節炎 Polyarthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
強皮症 Scleroderma	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊椎症 Spondylosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
滑膜炎 Synovitis	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
腱炎 Tendonitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	3 (3.5%)	6 (2.3%)	8 (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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	5 (5.9%)	13 (5.1%)	13 (3.8%)
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	0	3 (4.7%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	29 (33.0%)	7 (36.8%)	21 (32.3%)	8 (33.3%)	19 (29.7%)	28 (32.9%)	83 (32.3%)	112 (32.5%)
健忘 Amnesia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
浮動性めまい Dizziness	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	8 (3.1%)	10 (2.9%)
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
不全失語症 Dysphasia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頭痛 Headache	12 (13.6%)	4 (21.1%)	4 (6.2%)	3 (12.5%)	12 (18.8%)	15 (17.6%)	38 (14.8%)	50 (14.5%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	6 (7.1%)	11 (4.3%)	13 (3.8%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
片頭痛 Migraine	3 (3.4%)	0	6 (9.2%)	2 (8.3%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	16 (6.2%)	19 (5.5%)
神経痛 Neuralgia	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
錯感覚 Paraesthesia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
坐骨神経痛 Sciatica	2 (2.3%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
精神障害 Psychiatric disorders	18 (20.5%)	6 (31.6%)	14 (21.5%)	5 (20.8%)	15 (23.4%)	17 (20.0%)	57 (22.2%)	75 (21.7%)
不安 Anxiety	5 (5.7%)	1 (5.3%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	4 (4.7%)	14 (5.4%)	19 (5.5%)
錯乱状態 Confusional state	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
うつ病 Depression	5 (5.7%)	4 (21.1%)	6 (9.2%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	6 (7.1%)	26 (10.1%)	31 (9.0%)
不眠症 Insomnia	12 (13.6%)	0	6 (9.2%)	3 (12.5%)	4 (6.3%)	10 (11.8%)	23 (8.9%)	35 (10.1%)
易刺激性 Irritability	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	11 (12.5%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	9 (14.1%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	44 (12.8%)
排尿困難 Dysuria	4 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
血尿 Haematuria	1 (1.1%)	0	0	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (5.7%)	0	5 (7.7%)	2 (8.3%)	2 (3.1%)	6 (7.1%)	15 (5.8%)	20 (5.8%)
膿尿 Pyuria	0	0	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	3 (3.5%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
尿失禁 Urinary incontinence	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	6 (6.8%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	2 (8.3%)	5 (7.8%)	7 (8.2%)	21 (8.2%)	27 (7.8%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
不規則月経 Menstruation irregular	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膣粘膜水疱形成 Vaginal mucosal blistering	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	30 (34.1%)	6 (31.6%)	17 (26.2%)	5 (20.8%)	12 (18.8%)	26 (30.6%)	66 (25.7%)	96 (27.8%)
喘息 Asthma	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
咳嗽 Cough	8 (9.1%)	2 (10.5%)	3 (4.6%)	1 (4.2%)	0	11 (12.9%)	17 (6.6%)	25 (7.2%)
呼吸困難 Dyspnoea	7 (8.0%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	4 (6.3%)	5 (5.9%)	11 (4.3%)	18 (5.2%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
鼻出血 Epistaxis	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
鼻閉 Nasal congestion	5 (5.7%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	7 (2.0%)
鼻乾燥 Nasal dryness	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
胸膜炎 Pleurisy	1 (1.1%)	0	4 (6.2%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	6 (2.3%)	7 (2.0%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
後鼻漏 Postnasal drip	0	1 (5.3%)	0	0	0	3 (3.5%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	0	5 (1.9%)	9 (2.6%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (2.3%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	0	6 (7.1%)	11 (4.3%)	13 (3.8%)
咽喉刺激感 Throat irritation	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
喘鳴 Wheezing	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	39 (44.3%)	8 (42.1%)	30 (46.2%)	7 (29.2%)	27 (42.2%)	33 (38.8%)	105 (40.9%)	144 (41.7%)
ざ瘡 Acne	3 (3.4%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脱毛症 Alopecia	9 (10.2%)	0	5 (7.7%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	7 (8.2%)	15 (5.8%)	24 (7.0%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
湿疹 Eczema	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
紅斑 Erythema	4 (4.5%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	3 (3.5%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)
毛髪成長異常 Hair growth abnormal	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
寝汗 Night sweats	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
爪甲離床症 Onycholysis	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
そう痒症 Pruritus	5 (5.7%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	13 (3.8%)
乾癬 Psoriasis	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
発疹 Rash	12 (13.6%)	2 (10.5%)	4 (6.2%)	0	5 (7.8%)	2 (2.4%)	13 (5.1%)	25 (7.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
斑状皮疹 Rash macular	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	0	7 (2.7%)	8 (2.3%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (3.4%)	3 (15.8%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	13 (3.8%)
丘疹 Rash papular	2 (2.3%)	0	0	0	0	3 (3.5%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
痂皮 Scab	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
皮膚病変 Skin lesion	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮下結節 Subcutaneous nodule	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
顔面腫脹 Swelling face	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	4 (6.3%)	2 (2.4%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
社会環境 Social circumstances	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
閉経 Menopause	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	3 (3.4%)	2 (10.5%)	6 (9.2%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	9 (10.6%)	27 (10.5%)	30 (8.7%)
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯内療法 Endodontic procedure	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
全身麻酔 General anaesthesia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	2 (10.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
抜歯 Tooth extraction	1 (1.1%)	0	0	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
血管障害 Vascular disorders	12 (13.6%)	5 (26.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	14 (16.5%)	34 (13.2%)	46 (13.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
潮紅 Flushing	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
高血圧 Hypertension	4 (4.5%)	3 (15.8%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	10 (11.8%)	21 (8.2%)	25 (7.2%)
低血圧 Hypotension	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
血管炎 Vasculitis	3 (3.4%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
血管拡張 Vasodilatation	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
有害事象発現例数	35 (39.8%)	7 (36.8%)	24 (36.9%)	6 (25.0%)	19 (29.7%)	31 (36.5%)	87 (33.9%)	122 (35.4%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	6 (9.4%)	1 (1.2%)	11 (4.3%)	15 (4.3%)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
好中球減少症 Neutropenia	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
耳痛 Ear pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
クッシング様 Cushingoid	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
眼瞼炎 Blepharitis	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
羞明 Photophobia	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
強膜炎 Scleritis	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (6.8%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	10 (3.9%)	16 (4.6%)
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
鼓腸 Flatulence	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
悪心 Nausea	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	6 (1.7%)
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病 Periodontal disease	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	8 (9.4%)	15 (5.8%)	19 (5.5%)
胸痛 Chest pain	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
悪寒 Chills	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
疲労 Fatigue	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
疼痛 Pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱 Pyrexia	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	12 (13.6%)	3 (15.8%)	9 (13.8%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	45 (13.0%)
体部白癬 Body tinea	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	9 (2.6%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ Furuncle	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
インフルエンザ Influenza	0	0	0	0	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中耳炎 Otitis media	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
肺炎 Pneumonia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	0	4 (4.7%)	7 (2.7%)	10 (2.9%)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚感染 Skin infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	3 (15.8%)	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	11 (3.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
膣真菌症 Vaginal mycosis	1 (1.1%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
術後貧血 Anaemia postoperative	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
半月板障害 Meniscus lesion	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後痛 Post procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性異物 Splinter	0	0	0	0	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	7 (8.0%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	3 (12.5%)	2 (3.1%)	5 (5.9%)	17 (6.6%)	24 (7.0%)
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
体重増加 Weight increased	2 (2.3%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	3 (3.5%)	9 (3.5%)	11 (3.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (9.1%)	0	6 (9.2%)	0	3 (4.7%)	4 (4.7%)	13 (5.1%)	21 (6.1%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
関節痛 Arthralgia	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	0	0	2 (2.4%)	5 (1.9%)	11 (3.2%)
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
背部痛 Back pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0
胸壁痛 Chest wall pain	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	0	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
限局性骨関節炎 Localised osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣 Muscle cramp	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨関節炎 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
強皮症 Scleroderma	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎症 Spondylosis	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	14 (5.4%)	18 (5.2%)
健忘 Amnesia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不全失語症 Dysphasia	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛 Headache	4 (4.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性 Irritability	0	0	0	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
膣粘膜水疱形成 Vaginal mucosal blistering	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	9 (3.5%)	12 (3.5%)
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
呼吸困難 Dyspnoea	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
後鼻漏 Postnasal drip	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
咽喉刺激感 Throat irritation	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	8 (12.3%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	7 (8.2%)	19 (7.4%)	23 (6.7%)
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脱毛症 Alopecia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪成長異常 Hair growth abnormal	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0
爪甲離床症 Onycholysis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹 Rash	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
痂皮 Scab	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
蕁麻疹 Urticaria	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
社会環境 Social circumstances	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	0	0	0	0	0
歯内療法 Endodontic procedure	0	0	0	0	0	0	0	0
全身麻酔 General anaesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	0	0	0	0	0
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	0	0	0	0	0	0	0
抜歯 Tooth extraction	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
高血圧 Hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
血管拡張 Vasodilatation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
有害事象発現例数	110 (97.3%)	111 (97.4%)	107 (96.4%)	108 (97.3%)	326 (97.0%)	52 (46.0%)	63 (55.3%)	53 (47.7%)	63 (56.8%)	179 (53.3%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	18 (15.9%)	19 (16.7%)	20 (18.0%)	21 (18.9%)	60 (17.9%)	7 (6.2%)	3 (2.6%)	9 (8.1%)	6 (5.4%)	18 (5.4%)
貧血 Anaemia	3 (2.7%)	5 (4.4%)	7 (6.3%)	2 (1.8%)	14 (4.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン血症 Haemoglobinaemia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
溶血 Haemolysis	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
低グロブリン血症 Hypoglobulinaemia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	5 (1.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
白血球減少症 Leukopenia	5 (4.4%)	4 (3.5%)	6 (5.4%)	9 (8.1%)	19 (5.7%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)
リンパ節痛 Lymph node pain	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	5 (4.4%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	13 (3.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)
好中球減少症 Neutropenia	3 (2.7%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
脾臓障害 Spleen disorder	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	11 (9.7%)	11 (9.6%)	12 (10.8%)	9 (8.1%)	32 (9.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
急性冠動脈症候群 Acute coronary syndrome	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	4 (3.5%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
徐脈 Bradycardia	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
右脚ブロック Bundle branch block right	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心拡大 Cardiomegaly	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	3 (2.7%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
心膜摩擦音 Pericardial rub	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胸膜心膜炎 Pleuropericarditis	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
頻脈 Tachycardia	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心室肥大 Ventricular hypertrophy	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
先天性女性性器奇形 Congenital genital malformation female	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮様嚢腫 Dermoid cyst	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
サラセミア Thalassaemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (3.5%)	10 (8.8%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)	23 (6.8%)	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)
片耳難聴 Deafness unilateral	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
外耳道紅斑 Ear canal erythema	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳閉 Ear congestion	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
聴力低下 Hypoacusis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
中耳滲出液 Middle ear effusion	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
乗物酔い Motion sickness	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	2 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)
前庭神経炎 Vestibular neuronitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	10 (3.0%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
クッシング様 Cushingoid	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
眼障害 Eye disorders	11 (9.7%)	13 (11.4%)	15 (13.5%)	15 (13.5%)	43 (12.8%)	0	4 (3.5%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障 Cataract	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
眼乾燥 Dry eye	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	8 (2.4%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
上強膜炎 Episcleritis	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
眼そう痒症 Eye pruritus	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
眼の赤み Eye redness	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
眼瞼刺激 Eyelid irritation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
角膜炎 Keratitis	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
乾性角結膜炎 Keratoconjunctivitis sicca	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼窩浮腫 Orbital oedema	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
老視 Presbyopia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
暗点 Scotoma	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ブドウ膜炎 Uveitis	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害 Visual disturbance	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	63 (55.8%)	63 (55.3%)	60 (54.1%)	64 (57.7%)	187 (55.7%)	19 (16.8%)	16 (14.0%)	10 (9.0%)	16 (14.4%)	42 (12.5%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	10 (8.8%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	15 (4.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
非感染性虫垂炎 Appendicitis noninfective	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
唾液欠乏 Aptyalism	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	6 (5.3%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜剥離 Desquamation mouth	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	19 (16.8%)	19 (16.7%)	23 (20.7%)	17 (15.3%)	59 (17.6%)	3 (2.7%)	9 (7.9%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	8 (7.1%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	7 (6.3%)	15 (4.5%)	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
便失禁 Faecal incontinence	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
食中毒 Food poisoning	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
非感染性胃腸炎 Gastroenteritis noninfectious	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	5 (4.4%)	11 (9.6%)	5 (4.5%)	7 (6.3%)	23 (6.8%)	0	0	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯肉変色 Gingival discolouration	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
吐血 Haematemesis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腸運動過剰 Intestinal hypermotility	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腸管攣縮 Intestinal spasm	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱 Lip blister	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
軟便 Loose stools	0	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
吸収不良 Malabsorption	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	11 (9.7%)	9 (7.9%)	12 (10.8%)	17 (15.3%)	38 (11.3%)	3 (2.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
悪心 Nausea	27 (23.9%)	31 (27.2%)	22 (19.8%)	33 (29.7%)	86 (25.6%)	13 (11.5%)	13 (11.4%)	7 (6.3%)	12 (10.8%)	32 (9.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
食道狭窄 Oesophageal stenosis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜変色 Oral mucosal discolouration	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍 Peptic ulcer	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	3 (2.7%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
埋伏歯 Tooth impacted	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	13 (11.5%)	14 (12.3%)	15 (13.5%)	9 (8.1%)	38 (11.3%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	62 (54.9%)	47 (41.2%)	64 (57.7%)	54 (48.6%)	165 (49.1%)	18 (15.9%)	15 (13.2%)	17 (15.3%)	13 (11.7%)	45 (13.4%)
癒着 Adhesion	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
石灰沈着症 Calcinosis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
胸痛 Chest pain	3 (2.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0
悪寒 Chills	5 (4.4%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	11 (3.3%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)
慢性疲労症候群 Chronic fatigue syndrome	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群 Drug withdrawal syndrome	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
早期満腹 Early satiety	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
顔面痛 Facial pain	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脂肪織増加 Fat tissue increased	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	34 (30.1%)	27 (23.7%)	33 (29.7%)	27 (24.3%)	87 (25.9%)	6 (5.3%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	20 (6.0%)
冷感 Feeling cold	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感 Feeling hot	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
びくびく感 Feeling jittery	2 (1.8%)	0	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ヘルニア痛 Hernia pain	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
炎症 Inflammation	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
注入部位内出血 Infusion site bruising	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
注入部位灼熱感 Infusion site burning	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
注入部位紅斑 Infusion site erythema	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
注入部位浮腫 Infusion site oedema	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
注入部位発疹 Infusion site rash	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
注入部位反応 Infusion site reaction	6 (5.3%)	3 (2.6%)	12 (10.8%)	2 (1.8%)	17 (5.1%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)
注入部位腫脹 Infusion site swelling	0	0	4 (3.6%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
注射部位出血 Injection site haemorrhage	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
注射部位静脈炎 Injection site phlebitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
注射部位蕁麻疹 Injection site urticaria	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
倦怠感 Malaise	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
粘膜乾燥 Mucosal dryness	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
粘膜潰瘍 Mucosal ulceration	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	11 (9.7%)	7 (6.1%)	6 (5.4%)	7 (6.3%)	20 (6.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
浮腫 Oedema	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	13 (11.5%)	15 (13.2%)	18 (16.2%)	15 (13.5%)	48 (14.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
疼痛 Pain	3 (2.7%)	1 (0.9%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
圧痕浮腫 Pitting oedema	0	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	14 (12.4%)	13 (11.4%)	17 (15.3%)	16 (14.4%)	46 (13.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)
軟部組織の炎症 Soft tissue inflammation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腫脹 Swelling	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	4 (3.5%)	2 (1.8%)	6 (5.4%)	1 (0.9%)	9 (2.7%)	0	0	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	5 (4.4%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	14 (4.2%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
ワクチンアレルギー Allergy to vaccine	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
季節性アレルギー Seasonal allergy	4 (3.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	82 (72.6%)	85 (74.6%)	88 (79.3%)	81 (73.0%)	254 (75.6%)	15 (13.3%)	20 (17.5%)	23 (20.7%)	21 (18.9%)	64 (19.0%)
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門感染 Anal infection	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
感染性関節炎 Arthritis infective	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
細菌性食中毒 Bacterial food poisoning	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
細菌尿 Bacteriuria	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
バルトリン腺膿瘍 Bartholin's abscess	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	7 (6.2%)	5 (4.4%)	11 (9.9%)	14 (12.6%)	30 (8.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)
急性気管支炎 Bronchitis acute	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
急性ウイルス性気管支炎 Bronchitis acute viral	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	3 (2.6%)	0	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
熱傷部感染 Burn infection	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (0.9%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
子宮頚管炎 Cervicitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム性大腸炎 Clostridium colitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)
膀胱炎 Cystitis	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ドライ・ソケット Dry socket	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳感染 Ear infection	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼感染 Eyelid infection	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
真菌感染 Fungal infection	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
せつ Furuncle	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃炎 Gastritis viral	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	5 (4.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (3.5%)	7 (6.1%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍 Gingival abscess	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
歯肉感染 Gingival infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼠径部膿瘍 Groin abscess	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ヘルペス眼感染 Herpes ophthalmic	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹 Herpes zoster	3 (2.7%)	4 (3.5%)	0	5 (4.5%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.6%)	4 (1.2%)
ヘルペス性口内炎 Herpetic stomatitis	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
感染性嚢腫 Infected cyst	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
感染性表皮嚢胞 Infected epidermal cyst	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	8 (7.1%)	6 (5.3%)	11 (9.9%)	7 (6.3%)	24 (7.1%)	0	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)
関節膿瘍 Joint abscess	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
限局性感染 Localised infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
爪感染 Nail infection	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (1.8%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	3 (2.7%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	8 (2.4%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
肛門周囲膿瘍 Perianal abscess	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
直腸周囲膿瘍 Perirectal abscess	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
咽頭炎 Pharyngitis	2 (1.8%)	0	5 (4.5%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
術後感染 Postoperative infection	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
レンサ桿菌性化膿性関節炎 Septic arthritis streptobacillus	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔炎 Sinusitis	21 (18.6%)	11 (9.6%)	15 (13.5%)	17 (15.3%)	43 (12.8%)	3 (2.7%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
皮膚感染 Skin infection	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
重複感染 Superinfection	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
白癬感染 Tinea infection	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
足部白癬 Tinea pedis	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	5 (4.4%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
歯感染 Tooth infection	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性上気道感染 Upper respiratory fungal infection	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	33 (29.2%)	36 (31.6%)	36 (32.4%)	29 (26.1%)	101 (30.1%)	4 (3.5%)	6 (5.3%)	9 (8.1%)	5 (4.5%)	20 (6.0%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	18 (15.9%)	16 (14.0%)	19 (17.1%)	20 (18.0%)	55 (16.4%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	8 (7.2%)	4 (3.6%)	14 (4.2%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
泌尿生殖器トリコモナス症 Urogenital trichomoniasis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腟カンジダ症 Vaginal candidiasis	3 (2.7%)	0	3 (2.7%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)
腟感染 Vaginal infection	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
腟真菌症 Vaginal mycosis	8 (7.1%)	3 (2.6%)	8 (7.2%)	4 (3.6%)	15 (4.5%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)
腟炎 Vaginitis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
細菌性腟炎 Vaginitis bacterial	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
ウイルス感染 Viral infection	6 (5.3%)	3 (2.6%)	9 (8.1%)	0	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	3 (2.7%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (4.4%)	5 (4.4%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)
トリコモナス性外陰部腟炎 Vulvovaginitis trichomonal	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ウエストナイルウイルス感染 West Nile viral infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
創傷感染 Wound infection	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	36 (31.9%)	32 (28.1%)	37 (33.3%)	32 (28.8%)	101 (30.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
動物による引っかき傷 Animal scratch	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
背部損傷 Back injury	5 (4.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
水疱 Blister	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
第２度熱傷 Burns second degree	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡 Chillblains	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	7 (6.2%)	10 (8.8%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	23 (6.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
耳擦過傷 Ear abrasion	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳道擦過傷 Ear canal abrasion	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	3 (2.7%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	0	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
転倒・転落 Fall	4 (3.5%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	5 (4.5%)	13 (3.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
腓骨骨折 Fibula fracture	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
指の圧挫 Finger crushing	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	3 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
切開部位合併症 Incision site complication	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
損傷 Injury	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
靱帯損傷 Ligament injury	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
口腔内損傷 Mouth injury	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折 Patella fracture	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
処置後悪心 Post procedural nausea	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
処置後痛 Post procedural pain	5 (4.4%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
術後イレウス Postoperative ileus	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
漿液腫 Seroma	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	1 (0.9%)	4 (3.5%)	0	3 (2.7%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
縫合断裂 Suture rupture	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
治療薬毒性 Therapeutic agent toxicity	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
創傷 Wound	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	39 (34.5%)	38 (33.3%)	41 (36.9%)	31 (27.9%)	110 (32.7%)	11 (9.7%)	17 (14.9%)	11 (9.9%)	9 (8.1%)	37 (11.0%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	1 (0.9%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
乳房生検 Biopsy breast	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
リンパ節生検 Biopsy lymph gland	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (0.9%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	8 (2.4%)	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加 Blood immunoglobulin E increased	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血中リン減少 Blood phosphorus decreased	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
血圧低下 Blood pressure decreased	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
血中尿素増加 Blood urea increased	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加 Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
補体成分Ｃ４減少 Complement factor C4 decreased	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	4 (3.5%)	5 (4.4%)	8 (7.2%)	5 (4.5%)	18 (5.4%)	2 (1.8%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)
腎クレアチニン・クリアランス増加 Creatinine renal clearance increased	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性 Crystal urine present	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膀胱鏡検査 Cystoscopy	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
ＤＮＡ抗体陽性 DNA antibody positive	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上部消化管内視鏡検査 Endoscopy upper gastrointestinal tract	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
便潜血 Faecal occult blood	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿真菌検査陽性 Fungus urine test positive	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ギャロップ・リズム陽性 Gallop rhythm present	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
組織学的検査異常 Histology abnormal	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ＩＮＲ増加 International normalised ratio increased	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	0	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
腰椎穿刺 Lumbar puncture	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
単球数減少 Monocyte count decreased	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
脳核磁気共鳴画像異常 Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	3 (2.7%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少 Red blood cell count decreased	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性 Red blood cells urine positive	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
尿円柱 Urinary casts	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿潜血陽性 Urinary occult blood positive	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿沈渣陽性 Urinary sediment present	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿浸透圧上昇 Urine osmolarity increased	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	6 (5.3%)	6 (5.3%)	5 (4.5%)	5 (4.5%)	16 (4.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
体重増加 Weight increased	8 (7.1%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	7 (6.3%)	21 (6.3%)	3 (2.7%)	5 (4.4%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	13 (3.9%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
白血球数増加 White blood cell count increased	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
尿中白血球 White blood cells urine	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性 White blood cells urine positive	1 (0.9%)	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	17 (15.0%)	22 (19.3%)	17 (15.3%)	15 (13.5%)	54 (16.1%)	3 (2.7%)	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)	4 (1.2%)
食欲不振 Anorexia	4 (3.5%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
食欲減退 Decreased appetite	2 (1.8%)	6 (5.3%)	0	0	6 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
脱水 Dehydration	0	2 (1.8%)	4 (3.6%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病 Diabetes mellitus non-insulin-dependent	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
痛風 Gout	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (1.8%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進 Increased appetite	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
ビタミン群欠乏 Multi-vitamin deficiency	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	80 (70.8%)	74 (64.9%)	71 (64.0%)	76 (68.5%)	221 (65.8%)	6 (5.3%)	12 (10.5%)	13 (11.7%)	9 (8.1%)	34 (10.1%)
関節痛 Arthralgia	42 (37.2%)	41 (36.0%)	37 (33.3%)	41 (36.9%)	119 (35.4%)	4 (3.5%)	8 (7.0%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	13 (3.9%)
関節炎 Arthritis	19 (16.8%)	16 (14.0%)	21 (18.9%)	18 (16.2%)	55 (16.4%)	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)
関節障害 Arthropathy	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	16 (14.2%)	15 (13.2%)	15 (13.5%)	16 (14.4%)	46 (13.7%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
骨侵食 Bone erosion	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
骨腫脹 Bone swelling	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
バニオン Bunion	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (1.8%)	6 (5.3%)	6 (5.4%)	4 (3.6%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
胸壁痛 Chest wall pain	3 (2.7%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	4 (3.5%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	13 (3.9%)	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
ガングリオン Ganglion	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
関節可動域減少 Joint range of motion decreased	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
関節腫脹 Joint swelling	10 (8.8%)	9 (7.9%)	11 (9.9%)	7 (6.3%)	27 (8.0%)	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)
脊柱後弯症 Kyphosis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣 Muscle cramp	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
筋肉内出血 Muscle haemorrhage	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	3 (2.7%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	5 (4.5%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
筋攣縮 Muscle twitching	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	14 (12.4%)	15 (13.2%)	10 (9.0%)	15 (13.5%)	40 (11.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
筋炎 Myositis	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
頚部痛 Neck pain	3 (2.7%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	10 (3.0%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
四肢の結節 Nodule on extremity	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	8 (7.1%)	14 (12.3%)	13 (11.7%)	10 (9.0%)	37 (11.0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)
顎痛 Pain in jaw	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
膝蓋大腿部痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブ iv併合群 (N=336)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	5 (4.4%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	6 (5.3%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	9 (8.1%)	16 (4.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
強皮症 Scleroderma	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脊椎症 Spondylosis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	4 (3.5%)	4 (3.5%)	6 (5.4%)	6 (5.4%)	16 (4.8%)	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腱性拘縮 Tendinous contracture	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	3 (2.7%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	8 (7.2%)	14 (4.2%)	0	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.9%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.9%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	7 (2.1%)	0	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.7%)	3 (2.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	10 (3.0%)	0	0	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
線維腫 Fibroma	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
皮膚血管腫 Haemangioma of skin	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
モートン神経腫 Morton's neuroma	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	53 (46.9%)	50 (43.9%)	57 (51.4%)	60 (54.1%)	167 (49.7%)	14 (12.4%)	14 (12.3%)	11 (9.9%)	14 (12.6%)	39 (11.6%)
味覚消失 Ageusia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
運動失調 Ataxia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
馬尾症候群 Cauda equina syndrome	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
痙攣 Convulsion	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
脳ニューロパチー Cranial neuropathy	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	8 (7.1%)	8 (7.0%)	12 (10.8%)	6 (5.4%)	26 (7.7%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)
体位性めまい Dizziness postural	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
異常感覚 Dysaesthesia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
構語障害 Dysarthria	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	3 (2.7%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)
不全失語症 Dysphasia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
頭痛 Headache	27 (23.9%)	29 (25.4%)	31 (27.9%)	35 (31.5%)	95 (28.3%)	11 (9.7%)	7 (6.1%)	8 (7.2%)	10 (9.0%)	25 (7.4%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	3 (2.7%)	4 (3.5%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	15 (4.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
反射減弱 Hyporeflexia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞 Lacunar infarction	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	11 (9.7%)	11 (9.6%)	6 (5.4%)	15 (13.5%)	32 (9.5%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
脊髄炎 Myelitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脊髄症 Myelopathy	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
錯感覚 Paraesthesia	1 (0.9%)	8 (7.0%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	12 (3.6%)	0	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	5 (1.5%)
口の錯感覚 Paraesthesia oral	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上腕の神経根炎 Radiculitis brachial	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
回復性虚血性神経脱落症候 Reversible ischaemic neurological deficit	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	8 (2.4%)	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
単純部分発作 Simple partial seizures	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	6 (5.3%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
睡眠時麻痺 Sleep paralysis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠 Somnolence	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
失神 Syncope	3 (2.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
自然流産 Abortion spontaneous	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
妊娠 Pregnancy	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	24 (21.2%)	31 (27.2%)	24 (21.6%)	22 (19.8%)	77 (22.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
感情不安定 Affect lability	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
激越 Agitation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	6 (5.3%)	6 (5.3%)	8 (7.2%)	3 (2.7%)	17 (5.1%)	0	0	0	0	0
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
精神緩慢 Bradyphrenia	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
自殺既遂 Completed suicide	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
泣き Crying	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	9 (8.0%)	17 (14.9%)	12 (10.8%)	10 (9.0%)	39 (11.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
幻聴 Hallucination, auditory	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	10 (8.8%)	5 (4.4%)	5 (4.5%)	9 (8.1%)	19 (5.7%)	0	0	0	0	0
間欠性爆発性障害 Intermittent explosive disorder	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
易刺激性 Irritability	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	3 (2.7%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	2 (1.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
強迫性障害 Obsessive-compulsive disorder	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
自殺念慮 Suicidal ideation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	18 (15.9%)	17 (14.9%)	15 (13.5%)	23 (20.7%)	55 (16.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
高窒素血症 Azotaemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膀胱痛 Bladder pain	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
尿管結石 Calculus ureteric	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎 Cystitis haemorrhagic	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
糸球体腎炎 Glomerulonephritis	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	3 (2.7%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	14 (4.2%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
蛋白尿 Proteinuria	7 (6.2%)	6 (5.3%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	19 (5.7%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
膿尿 Pyuria	1 (0.9%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	13 (3.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎梗塞 Renal infarct	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿閉 Urinary retention	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿異常 Urine abnormality	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿臭異常 Urine odour abnormal	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	10 (8.8%)	16 (14.0%)	13 (11.7%)	14 (12.6%)	43 (12.8%)	3 (2.7%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
乳房微細石灰化 Breast microcalcification	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
乳房痛 Breast pain	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
乳房圧痛 Breast tenderness	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
女性陰部そう痒症 Genital pruritus female	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	4 (1.2%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
希発月経 Oligomenorrhoea	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
腟灼熱感 Vaginal burning sensation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腟分泌物 Vaginal discharge	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
外陰嚢胞 Vulva cyst	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
外陰異形成 Vulvar dysplasia	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (46.0%)	51 (44.7%)	38 (34.2%)	49 (44.1%)	138 (41.1%)	10 (8.8%)	6 (5.3%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	14 (4.2%)
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性気管支炎 Allergic bronchitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性咽頭炎 Allergic pharyngitis	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	3 (2.7%)	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
気管支痙攣 Bronchospasm	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
息詰まり Choking	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
慢性閉塞性気道疾患 Chronic obstructive airways disease	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
慢性閉塞性気道疾患増悪 Chronic obstructive airways disease exacerbated	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	12 (10.6%)	13 (11.4%)	8 (7.2%)	13 (11.7%)	34 (10.1%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
肺ラ音 Crackles lung	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	8 (7.1%)	3 (2.6%)	8 (7.2%)	9 (8.1%)	20 (6.0%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	3 (2.7%)	3 (2.6%)	0	8 (7.2%)	11 (3.3%)	0	0	0	0	0
嗄声 Hoarseness	0	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	9 (8.0%)	6 (5.3%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	11 (3.3%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)
鼻乾燥 Nasal dryness	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	2 (1.8%)	6 (5.3%)	2 (1.8%)	6 (5.4%)	14 (4.2%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
閉塞性気道障害 Obstructive airways disorder	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
傍気管リンパ節腫脹 Paratracheal lymphadenopathy	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍 Pharyngeal ulceration	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	2 (1.8%)	7 (6.1%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	14 (4.2%)	0	0	0	0	0
胸水 Pleural effusion	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜摩擦音 Pleural rub	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	10 (8.8%)	5 (4.4%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	11 (3.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	7 (6.2%)	6 (5.3%)	6 (5.4%)	5 (4.5%)	17 (5.1%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
嚥下性肺炎 Pneumonia aspiration	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
気胸 Pneumothorax	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ラ音 Rales	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
呼吸窮迫 Respiratory distress	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (1.8%)	4 (3.5%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	12 (3.6%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
副鼻腔ポリープ Sinus polyp	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ Sneezing	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	8 (7.1%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	57 (50.4%)	72 (63.2%)	65 (58.6%)	55 (49.5%)	192 (57.1%)	10 (8.8%)	13 (11.4%)	10 (9.0%)	18 (16.2%)	41 (12.2%)
ざ瘡 Acne	3 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞性ざ瘡 Acne cystic	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脱毛症 Alopecia	13 (11.5%)	10 (8.8%)	9 (8.1%)	11 (9.9%)	30 (8.9%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
血管神経性浮腫 Angioneurotic oedema	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	4 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
冷汗 Cold sweat	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	2 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	11 (3.3%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
皮膚サルコイドーシス Cutaneous sarcoidosis	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	3 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎 Dermatitis exfoliative	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹 Drug eruption	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
皮膚乾燥 Dry skin	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
発汗障害 Dyshidrosis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (0.9%)	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	4 (3.5%)	6 (5.3%)	10 (9.0%)	3 (2.7%)	19 (5.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
結節性紅斑 Erythema nodosum	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
発疹 Exanthem	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
環状肉芽腫 Granuloma annulare	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
毛髪成長異常 Hair growth abnormal	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (0.9%)	0	4 (3.6%)	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
過角化 Hyperkeratosis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
貧毛症 Hypotrichosis	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
挫傷発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	4 (1.2%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)
嵌入爪 Ingrowing nail	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
間擦疹 Intertrigo	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
白血球破砕性血管炎 Leukocytoclastic vasculitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚粘膜潰瘍形成 Mucocutaneous ulceration	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0
爪床出血 Nail bed bleeding	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
爪変色 Nail discolouration	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
爪甲点状凹窩 Nail pitting	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
爪線状隆起 Nail ridging	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
神経皮膚炎 Neurodermatitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	1 (0.9%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	9 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
結節性脈管炎 Nodular vasculitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
爪甲離床症 Onycholysis	0	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
皮膚疼痛 Pain of skin	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
光線過敏性皮疹 Photosensitive rash	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
そう痒症 Pruritus	8 (7.1%)	5 (4.4%)	5 (4.5%)	8 (7.2%)	18 (5.4%)	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	4 (1.2%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	4 (3.5%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	2 (1.8%)	0	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
乾癬 Psoriasis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膿皮症 Pyoderma	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
壊疽性膿皮症 Pyoderma gangrenosum	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
発疹 Rash	12 (10.6%)	16 (14.0%)	17 (15.3%)	8 (7.2%)	41 (12.2%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (0.9%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
毛孔性皮疹 Rash follicular	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	3 (2.6%)	3 (2.7%)	0	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	9 (8.0%)	3 (2.6%)	7 (6.3%)	6 (5.4%)	16 (4.8%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
丘疹 Rash papular	2 (1.8%)	0	0	3 (2.7%)	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (1.8%)	5 (4.4%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	9 (2.7%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
鱗屑性皮疹 Rash scaly	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
皮膚萎縮 Skin atrophy	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失 Skin depigmentation	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚落屑 Skin desquamation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚色素減少 Skin hypopigmentation	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚硬結 Skin induration	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚の炎症 Skin inflammation	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
皮膚刺激 Skin irritation	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	2 (1.8%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	11 (3.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
皮膚熱感 Skin warm	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	6 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	5 (4.4%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	6 (5.4%)	12 (3.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)
毛細血管拡張症 Telangiectasia	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
蕁麻疹 Urticaria	0	5 (4.4%)	6 (5.4%)	3 (2.7%)	14 (4.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
全身性蕁麻疹 Urticaria generalised	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
血管炎性皮疹 Vasculitic rash	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
家庭内ストレス Family stress	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	13 (11.5%)	9 (7.9%)	10 (9.0%)	14 (12.6%)	33 (9.8%)	0	0	0	0	0
刺鍼法 Acupuncture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節鏡下手術 Arthroscopic surgery	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
滑液包手術 Bursal operation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
白内障手術 Cataract operation	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
胆嚢切除 Cholecystectomy	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寒冷療法 Cryotherapy	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚線維腫摘出 Dermatofibroma removal	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯内療法 Endodontic procedure	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
子宮内膜アブレーション Endometrial ablation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼手術 Eyelid operation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
足部手術 Foot operation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
骨折治療 Fracture treatment	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
全身麻酔 General anaesthesia	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
ヘルニア修復 Hernia repair	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
子宮摘出 Hysterectomy	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節手術 Joint surgery	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膝関節形成 Knee arthroplasty	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢手術 Limb operation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ループ式電気焼灼切除法 Loop electrosurgical excision procedure	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪手術 Nail operation	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
神経ブロック Nerve block	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
卵巣摘除 Oophorectomy	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
両側卵巣摘出術 Oophorectomy bilateral	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
卵巣嚢腫摘出術 Ovarian cystectomy	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
処置後ドレナージ Post procedural drainage	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石除去 Renal stone removal	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板修復 Rotator cuff repair	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬化療法 Sclerotherapy	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌手術 Skin squamous cell carcinoma surgery	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
縫合 Suture insertion	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腱手術 Tendon operation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
足指手術 Toe operation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
抜歯 Tooth extraction	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
歯修復 Tooth repair	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
三尖弁修復 Tricuspid valve repair	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
腟式子宮摘除 Vaginal hysterectomy	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腟手術 Vaginal operation	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
疣贅切除 Wart excision	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
智歯抜歯 Wisdom teeth removal	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首手術 Wrist surgery	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	17 (15.0%)	22 (19.3%)	23 (20.7%)	27 (24.3%)	72 (21.4%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)
動脈硬化症 Arteriosclerosis	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
血圧変動 Blood pressure fluctuation	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
血腫 Haematoma	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	5 (1.5%)	0	0	0	0	0
ほてり Hot flush	0	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	7 (2.1%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

	有害事象（因果関係を問わない）					治験薬との因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)	プラセボiv群 (N=113)	1 mg/kg-iv群 (N=114)	4 mg/kg-iv群 (N=111)	10 mg/kg-iv群 (N=111)	ベリムマブiv併合群 (N=336)
高血圧 Hypertension	5 (4.4%)	6 (5.3%)	5 (4.5%)	13 (11.7%)	24 (7.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	7 (2.1%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
点状出血 Petechiae	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	4 (3.5%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	4 (3.6%)	14 (4.2%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	1 (0.9%)	6 (1.8%)	0	0	0	0	0
血管拡張 Vasodilatation	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T11a (p.3559), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_trt_table_ae.sas 1.789.453.500

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
有害事象発現例数	85 (96.6%)	18 (94.7%)	65 (100.0%)	20 (83.3%)	63 (98.4%)	81 (95.3%)	247 (96.1%)	332 (96.2%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	12 (13.6%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	13 (20.3%)	8 (9.4%)	34 (13.2%)	46 (13.3%)
貧血 Anaemia	4 (4.5%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	6 (9.4%)	2 (2.4%)	15 (5.8%)	19 (5.5%)
慢性疾患の貧血 Anaemia of chronic disease	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
再生不良性貧血 Aplastic anaemia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低グロブリン血症 Hypoglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
白血球減少症 Leukopenia	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	2 (2.4%)	9 (3.5%)	12 (3.5%)
リンパ節痛 Lymph node pain	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	3 (4.7%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
好中球減少症 Neutropenia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	0	6 (2.3%)	8 (2.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脾臓障害 Spleen disorder	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心臓障害 Cardiac disorders	4 (4.5%)	0	4 (6.2%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	3 (3.5%)	13 (5.1%)	17 (4.9%)
狭心症 Angina pectoris	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
不整脈 Arrhythmia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
徐脈 Bradycardia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
チアノーゼ Cyanosis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
動悸 Palpitations	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
胸膜心膜炎 Pleuropericarditis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻脈 Tachycardia	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心室肥大 Ventricular hypertrophy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
表皮母斑 Epidermal naevus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
色素性母斑 Pigmented naevus	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (2.3%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	10 (3.9%)	12 (3.5%)
片耳難聴 Deafness unilateral	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳閉 Ear congestion	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳痛 Ear pain	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
メニエール病 Meniere's disease	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
回転性めまい Vertigo	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	2 (2.4%)	6 (2.3%)	9 (2.6%)
クッシング様 Cushingoid	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
甲状腺腫 Goitre	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
眼障害 Eye disorders	9 (10.2%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	9 (10.6%)	30 (11.7%)	39 (11.3%)
眼瞼炎 Blepharitis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
白内障 Cataract	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
コーガン症候群 Cogan's syndrome	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
複視 Diplopia	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
眼乾燥 Dry eye	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼そう痒症 Eye pruritus	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
緑内障 Glaucoma	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
角膜炎 Keratitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
羞明 Photophobia	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
老視 Presbyopia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
強膜充血 Scleral hyperaemia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
強膜炎 Scleritis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
霧視 Vision blurred	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
視力低下 Visual acuity reduced	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	33 (37.5%)	7 (36.8%)	28 (43.1%)	11 (45.8%)	24 (37.5%)	34 (40.0%)	104 (40.5%)	137 (39.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
腹痛 Abdominal pain	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
唾液欠乏 Aptyalism	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸ポリープ Colonic polyp	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
便秘 Constipation	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	9 (2.6%)
下痢 Diarrhoea	6 (6.8%)	3 (15.8%)	10 (15.4%)	3 (12.5%)	3 (4.7%)	9 (10.6%)	28 (10.9%)	34 (9.9%)
憩室 Diverticulum	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
口内乾燥 Dry mouth	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
消化不良 Dyspepsia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
鼓腸 Flatulence	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃炎 Gastritis	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	8 (2.3%)
非感染性胃腸炎 Gastroenteritis noninfectious	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (6.8%)	0	9 (13.8%)	0	6 (9.4%)	5 (5.9%)	20 (7.8%)	26 (7.5%)
歯肉痛 Gingival pain	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
歯肉炎 Gingivitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
痔核 Haemorrhoids	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
吸収不良 Malabsorption	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔嚢胞 Mouth cyst	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (5.7%)	0	2 (3.1%)	3 (12.5%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	13 (5.1%)	18 (5.2%)
悪心 Nausea	7 (8.0%)	3 (15.8%)	8 (12.3%)	4 (16.7%)	5 (7.8%)	12 (14.1%)	32 (12.5%)	39 (11.3%)
食道炎 Oesophagitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病 Periodontal disease	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
出血性直腸潰瘍 Rectal ulcer haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸瘤 Rectocele	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口内炎 Stomatitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
舌変色 Tongue discolouration	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
地図状舌 Tongue geographic	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯の磨耗 Tooth erosion	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯牙破折 Tooth fracture	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯痛 Toothache	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
嘔吐 Vomiting	2 (2.3%)	2 (10.5%)	7 (10.8%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	13 (5.1%)	15 (4.3%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	29 (33.0%)	7 (36.8%)	28 (43.1%)	8 (33.3%)	30 (46.9%)	28 (32.9%)	101 (39.3%)	130 (37.7%)
無力症 Asthenia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸部不快感 Chest discomfort	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
胸痛 Chest pain	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
悪寒 Chills	3 (3.4%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	1 (1.2%)	5 (1.9%)	8 (2.3%)
慢性疲労症候群 Chronic fatigue syndrome	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂肪織増加 Fat tissue increased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
疲労 Fatigue	14 (15.9%)	7 (36.8%)	12 (18.5%)	6 (25.0%)	20 (31.3%)	13 (15.3%)	58 (22.6%)	72 (20.9%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
治癒不良 Impaired healing	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
炎症 Inflammation	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注入部位反応 Infusion site reaction	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
注入部位熱感 Infusion site warmth	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
倦怠感 Malaise	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
粘膜乾燥 Mucosal dryness	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
粘膜潰瘍 Mucosal ulceration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	1 (5.3%)	5 (7.7%)	0	1 (1.6%)	5 (5.9%)	12 (4.7%)	12 (3.5%)
浮腫 Oedema	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	8 (9.1%)	2 (10.5%)	9 (13.8%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	41 (11.9%)
疼痛 Pain	5 (5.7%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	0	7 (2.7%)	12 (3.5%)
発熱 Pyrexia	5 (5.7%)	2 (10.5%)	3 (4.6%)	3 (12.5%)	5 (7.8%)	1 (1.2%)	14 (5.4%)	19 (5.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (3.4%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
免疫系障害 Immune system disorders	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	4 (6.3%)	7 (8.2%)	16 (6.2%)	22 (6.4%)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	2 (3.1%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	15 (4.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	55 (62.5%)	13 (68.4%)	34 (52.3%)	15 (62.5%)	40 (62.5%)	45 (52.9%)	147 (57.2%)	202 (58.6%)
肛門感染 Anal infection	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌尿 Bacteriuria	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体部白癬 Body tinea	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
気管支炎 Bronchitis	6 (6.8%)	3 (15.8%)	5 (7.7%)	0	3 (4.7%)	6 (7.1%)	17 (6.6%)	23 (6.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
癰 Carbuncle	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
膀胱炎 Cystitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	2 (10.5%)	0	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
せつ Furuncle	3 (3.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	4 (1.2%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
性器膿瘍 Genital abscess	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
歯肉感染 Gingival infection	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	10 (2.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
ヘルペス性口内炎 Herpetic stomatitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
インフルエンザ Influenza	3 (3.4%)	0	0	2 (8.3%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (2.0%)
腎感染 Kidney infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
爪真菌症 Onychomycosis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	3 (3.5%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
中耳炎 Otitis media	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽頭炎 Pharyngitis	4 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺炎 Pneumonia	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
術後感染 Postoperative infection	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気道感染 Respiratory tract infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鼻炎 Rhinitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
敗血症 Sepsis	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎 Sinusitis	9 (10.2%)	1 (5.3%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	5 (7.8%)	8 (9.4%)	25 (9.7%)	34 (9.9%)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚感染 Skin infection	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
白癬感染 Tinea infection	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
足部白癬 Tinea pedis	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
癜風 Tinea versicolour	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
歯感染 Tooth infection	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	14 (15.9%)	3 (15.8%)	9 (13.8%)	3 (12.5%)	11 (17.2%)	18 (21.2%)	44 (17.1%)	58 (16.8%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
尿路感染 Urinary tract infection	8 (9.1%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	3 (12.5%)	8 (12.5%)	8 (9.4%)	26 (10.1%)	34 (9.9%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
ブドウ球菌性尿路感染 Urinary tract infection staphylococcal	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膣カンジダ症 Vaginal candidiasis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膣真菌症 Vaginal mycosis	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	5 (7.8%)	1 (1.2%)	8 (3.1%)	10 (2.9%)
膣炎 Vaginitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ウイルス感染 Viral infection	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (5.7%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	10 (2.9%)
創傷感染 Wound infection	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (12.5%)	4 (21.1%)	10 (15.4%)	4 (16.7%)	17 (26.6%)	19 (22.4%)	54 (21.0%)	65 (18.8%)
術後貧血 Anaemia postoperative	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
動物咬傷 Animal bite	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	1 (1.5%)	2 (8.3%)	0	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
背部損傷 Back injury	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
水疱 Blister	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
挫傷 Contusion	5 (5.7%)	2 (10.5%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	12 (3.5%)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
焼痂 Eschar	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
擦過傷 Excoriation	4 (4.5%)	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	7 (2.0%)
眼外傷 Eye injury	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
転倒・転落 Fall	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
手骨折 Hand fracture	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
切開部位合併症 Incision site complication	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節捻挫 Joint sprain	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
靭帯損傷 Ligament injury	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢損傷 Limb injury	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
半月板障害 Meniscus lesion	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋挫傷 Muscle strain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚部損傷 Neck injury	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置後痛 Post procedural pain	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	5 (7.8%)	0	7 (2.7%)	8 (2.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
軟部組織損傷 Soft tissue injury	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
表在性異物 Splinter	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ストレス骨折 Stress fracture	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
サンバーン Sunburn	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
腱損傷 Tendon injury	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腱断裂 Tendon rupture	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
治療薬毒性 Therapeutic agent toxicity	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
創傷 Wound	1 (1.1%)	0	0	2 (8.3%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
臨床検査 Investigations	27 (30.7%)	4 (21.1%)	16 (24.6%)	8 (33.3%)	18 (28.1%)	22 (25.9%)	68 (26.5%)	95 (27.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
バリウム注腸 Barium enema	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房生検 Biopsy breast	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肝生検 Biopsy liver	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中免疫グロブリンE増加 Blood immunoglobulin E increased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	1 (1.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
血中リン減少 Blood phosphorus decreased	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
血中プロラクチン増加 Blood prolactin increased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体温上昇 Body temperature increased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
骨密度減少 Bone density decreased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心雑音 Cardiac murmur	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
心臓負荷試験 Cardiac stress test	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸部Ｘ線 Chest X-ray	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
補体成分Ｃ４減少 Complement factor C4 decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
補体因子減少 Complement factor decreased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸郭コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	3 (3.5%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
ＤＮＡ抗体陽性 DNA antibody positive	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心エコー像 Echocardiogram	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ギャロップ・リズム陽性 Gallop rhythm present	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
耐糖能上昇 Glucose tolerance increased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
心拍数増加 Heart rate increased	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
組織学的検査異常 Histology abnormal	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ヒステロスコピー Hysteroscopy	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脳核磁気共鳴画像異常 Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性 Protein urine present	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
甲状腺超音波検査 Ultrasound thyroid	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿浸透圧上昇 Urine osmolarity increased	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体重減少 Weight decreased	6 (6.8%)	0	5 (7.7%)	0	2 (3.1%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	17 (4.9%)
体重増加 Weight increased	7 (8.0%)	0	5 (7.7%)	2 (8.3%)	6 (9.4%)	8 (9.4%)	21 (8.2%)	28 (8.1%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
白血球数増加 White blood cell count increased	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	13 (14.8%)	3 (15.8%)	13 (20.0%)	1 (4.2%)	8 (12.5%)	11 (12.9%)	36 (14.0%)	49 (14.2%)
食欲不振 Anorexia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
脱水 Dehydration	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
糖尿病 Diabetes mellitus	3 (3.4%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	4 (1.2%)
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
インスリン非依存性糖尿病 Diabetes mellitus non-insulin-dependent	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
電解質失調 Electrolyte imbalance	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体液貯留 Fluid retention	1 (1.1%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	3 (4.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
痛風 Gout	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	4 (4.7%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
高血糖 Hyperglycaemia	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
高ホモシステイン血症 Hyperhomocysteinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	3 (4.6%)	0	0	2 (2.4%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ビタミン群欠乏 Multi-vitamin deficiency	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	56 (63.6%)	12 (63.2%)	45 (69.2%)	9 (37.5%)	41 (64.1%)	50 (58.8%)	157 (61.1%)	213 (61.7%)
関節痛 Arthralgia	27 (30.7%)	6 (31.6%)	23 (35.4%)	2 (8.3%)	18 (28.1%)	26 (30.6%)	75 (29.2%)	102 (29.6%)
関節炎 Arthritis	8 (9.1%)	3 (15.8%)	8 (12.3%)	1 (4.2%)	14 (21.9%)	13 (15.3%)	39 (15.2%)	47 (13.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腋窩腫瘤 Axillary mass	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
背部痛 Back pain	11 (12.5%)	4 (21.1%)	11 (16.9%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	6 (7.1%)	31 (12.1%)	42 (12.2%)
骨侵食 Bone erosion	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨痛 Bone pain	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
滑液包炎 Bursitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
胸壁痛 Chest wall pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
尾骨痛 Coccydynia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎 Costochondritis	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
外骨腫 Exostosis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	0	4 (6.3%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	12 (3.5%)
側腹部痛 Flank pain	4 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (1.2%)
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
関節可動域減少 Joint range of motion decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
関節硬直 Joint stiffness	2 (2.3%)	2 (10.5%)	0	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
関節腫脹 Joint swelling	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	0	5 (7.8%)	0	8 (3.1%)	14 (4.1%)
脊柱後弯症 Kyphosis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
限局性骨関節炎 Localised osteoarthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋萎縮 Muscle atrophy	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
筋痙攣 Muscle cramp	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	3 (3.4%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (2.0%)
筋力低下 Muscular weakness	2 (2.3%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
筋肉痛 Myalgia	8 (9.1%)	4 (21.1%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	6 (7.1%)	20 (7.8%)	28 (8.1%)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
筋炎 Myositis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚部痛 Neck pain	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	5 (7.8%)	1 (1.2%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
四肢の結節 Nodule on extremity	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
骨関節炎 Osteoarthritis	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	5 (1.4%)
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨減少症 Osteopenia	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
四肢痛 Pain in extremity	7 (8.0%)	5 (26.3%)	5 (7.7%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	7 (8.2%)	27 (10.5%)	34 (9.9%)
関節周囲炎 Periarthritis	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
多発性関節炎 Polyarthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
強皮症 Scleroderma	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊椎症 Spondylosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
滑膜炎 Synovitis	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	7 (2.7%)	8 (2.3%)
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
腱性拘縮 Tendinous contracture	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腱炎 Tendonitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	3 (3.5%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
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) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	5 (5.9%)	13 (5.1%)	13 (3.8%)
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚血管腫 Haemangioma of skin	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨転移 Metastases to bone	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨髄転移 Metastases to bone marrow	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	0	3 (4.7%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
神経系障害 Nervous system disorders	29 (33.0%)	7 (36.8%)	21 (32.3%)	8 (33.3%)	19 (29.7%)	28 (32.9%)	83 (32.3%)	112 (32.5%)
味覚消失 Ageusia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
健忘 Amnesia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
灼熱感 Burning sensation	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
痙攣 Convulsion	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
浮動性めまい Dizziness	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	8 (3.1%)	10 (2.9%)
異常感覚 Dysaesthesia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
不全失語症 Dysphasia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳症 Encephalopathy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
頭痛 Headache	12 (13.6%)	4 (21.1%)	4 (6.2%)	3 (12.5%)	12 (18.8%)	15 (17.6%)	38 (14.8%)	50 (14.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (2.3%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	6 (7.1%)	11 (4.3%)	13 (3.8%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
意識消失 Loss of consciousness	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
記憶障害 Memory impairment	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
片頭痛 Migraine	3 (3.4%)	0	6 (9.2%)	2 (8.3%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	16 (6.2%)	19 (5.5%)
脊髄症 Myelopathy	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ミオクローヌス Myoclonus	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
神経痛 Neuralgia	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
上腕の神経根炎 Radiculitis brachial	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛 Sciatica	2 (2.3%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
感覚障害 Sensory disturbance	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
傾眠 Somnolence	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
失神 Syncope	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
振戦 Tremor	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
視野欠損 Visual field defect	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
自然流産 Abortion spontaneous	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
精神障害 Psychiatric disorders	18 (20.5%)	6 (31.6%)	14 (21.5%)	5 (20.8%)	15 (23.4%)	17 (20.0%)	57 (22.2%)	75 (21.7%)
感情不安定 Affect lability	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不安 Anxiety	5 (5.7%)	1 (5.3%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	4 (6.3%)	4 (4.7%)	14 (5.4%)	19 (5.5%)
注意欠陥多動性障害 Attention deficit/hyperactivity disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
錯乱状態 Confusional state	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
うつ病 Depression	5 (5.7%)	4 (21.1%)	6 (9.2%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	6 (7.1%)	26 (10.1%)	31 (9.0%)
幻聴 Hallucination, auditory	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
幻視 Hallucination, visual	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
不眠症 Insomnia	12 (13.6%)	0	6 (9.2%)	3 (12.5%)	4 (6.3%)	10 (11.8%)	23 (8.9%)	35 (10.1%)
易刺激性 Irritability	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
神経過敏 Nervousness	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
悪夢 Nightmare	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
パニック発作 Panic attack	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
精神病性障害 Psychotic disorder	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (5.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	11 (12.5%)	2 (10.5%)	8 (12.3%)	3 (12.5%)	9 (14.1%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	44 (12.8%)
膀胱痛 Bladder pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膀胱瘤 Cystocele	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
排尿困難 Dysuria	4 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血尿 Haematuria	1 (1.1%)	0	0	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (5.7%)	0	5 (7.7%)	2 (8.3%)	2 (3.1%)	6 (7.1%)	15 (5.8%)	20 (5.8%)
膿尿 Pyuria	0	0	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	3 (3.5%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
腎不全 Renal failure	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎梗塞 Renal infarct	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿失禁 Urinary incontinence	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	6 (6.8%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	2 (8.3%)	5 (7.8%)	7 (8.2%)	21 (8.2%)	27 (7.8%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
乳房微細石灰化 Breast microcalcification	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
子宮内膜症 Endometriosis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
月経過多 Menorrhagia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不規則月経 Menstruation irregular	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
骨盤痛 Pelvic pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腟粘膜水疱形成 Vaginal mucosal blistering	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外陰異形成 Vulvar dysplasia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	30 (34.1%)	6 (31.6%)	17 (26.2%)	5 (20.8%)	12 (18.8%)	26 (30.6%)	66 (25.7%)	96 (27.8%)
喘息 Asthma	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	4 (1.2%)
慢性閉塞性気道疾患 Chronic obstructive airways disease	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
慢性閉塞性気道疾患増悪 Chronic obstructive airways disease exacerbated	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
咳嗽 Cough	8 (9.1%)	2 (10.5%)	3 (4.6%)	1 (4.2%)	0	11 (12.9%)	17 (6.6%)	25 (7.2%)
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸困難 Dyspnoea	7 (8.0%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	4 (6.3%)	5 (5.9%)	11 (4.3%)	18 (5.2%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
鼻出血 Epistaxis	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (2.4%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
鼻閉 Nasal congestion	5 (5.7%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	7 (2.0%)
鼻乾燥 Nasal dryness	2 (2.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
閉塞性気道障害 Obstructive airways disorder	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
起坐呼吸 Orthopnoea	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
傍気管リンパ節腫脹 Paratracheal lymphadenopathy	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽頭潰瘍 Pharyngeal ulceration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
胸膜炎 Pleurisy	1 (1.1%)	0	4 (6.2%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	6 (2.3%)	7 (2.0%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (1.1%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	7 (2.0%)
後鼻漏 Postnasal drip	0	1 (5.3%)	0	0	0	3 (3.5%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
湿性咳嗽 Productive cough	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肺血管炎 Pulmonary vasculitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.7%)	0	5 (1.9%)	9 (2.6%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (2.3%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	0	6 (7.1%)	11 (4.3%)	13 (3.8%)
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉刺激感 Throat irritation	3 (3.4%)	1 (5.3%)	0	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
扁桃障害 Tonsillar disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
喘鳴 Wheezing	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	39 (44.3%)	8 (42.1%)	30 (46.2%)	7 (29.2%)	27 (42.2%)	33 (38.8%)	105 (40.9%)	144 (41.7%)
ざ瘡 Acne	3 (3.4%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脱毛症 Alopecia	9 (10.2%)	0	5 (7.7%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	7 (8.2%)	15 (5.8%)	24 (7.0%)
血管神経性浮腫 Angioneurotic oedema	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
疱疹状皮膚炎 Dermatitis herpetiformis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
薬疹 Drug eruption	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
湿疹 Eczema	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
紅斑 Erythema	4 (4.5%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	3 (3.5%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
毛髪成長異常 Hair growth abnormal	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過角化 Hyperkeratosis	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
挫傷発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
ケロイド瘢痕 Keloid scar	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
白血球破砕性血管炎 Leukocytoclastic vasculitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚粘膜潰瘍形成 Mucocutaneous ulceration	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪線状隆起 Nail ridging	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
寝汗 Night sweats	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)
結節性脈管炎 Nodular vasculitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪甲離床症 Onycholysis	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚疼痛 Pain of skin	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
光線過敏性皮疹 Photosensitive rash	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
そう痒症 Pruritus	5 (5.7%)	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	13 (3.8%)
乾癬 Psoriasis	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
膿皮症 Pyoderma	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発疹 Rash	12 (13.6%)	2 (10.5%)	4 (6.2%)	0	5 (7.8%)	2 (2.4%)	13 (5.1%)	25 (7.2%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
毛孔性皮疹 Rash follicular	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
斑状皮疹 Rash macular	1 (1.1%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	0	7 (2.7%)	8 (2.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (3.4%)	3 (15.8%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	4 (4.7%)	10 (3.9%)	13 (3.8%)
丘疹 Rash papular	2 (2.3%)	0	0	0	0	3 (3.5%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
鱗屑性皮疹 Rash scaly	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
酒さ Rosacea	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
痂皮 Scab	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚色素脱失 Skin depigmentation	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
皮膚刺激 Skin irritation	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚病変 Skin lesion	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮下結節 Subcutaneous nodule	2 (2.3%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	4 (1.2%)
顔面腫脹 Swelling face	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	4 (6.3%)	2 (2.4%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)
毛細血管拡張症 Telangiectasia	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	1 (1.2%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
社会環境 Social circumstances	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
家庭内ストレス Family stress	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
閉経 Menopause	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	3 (3.4%)	2 (10.5%)	6 (9.2%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	9 (10.6%)	27 (10.5%)	30 (8.7%)
膿瘍ドレナージ Abscess drainage	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
刺鍼法 Acupuncture	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
良性乳房腫瘤除去 Benign breast lump removal	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮頚部レーザー療法 Cervical laser therapy	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
環状切除 Circumcision	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸ポリープ切除 Colon polypectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腟壁形成 Colporrhaphy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯科手術 Dental operation	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯科補てつ物装着 Dental prosthesis placement	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯内療法 Endodontic procedure	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
子宮内膜アブレーション Endometrial ablation	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身麻酔 General anaesthesia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
毛髪移植 Hair transplant	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮摘出 Hysterectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮卵管卵巣摘除 Hysterosalpingo-oophorectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
レーザー療法 Laser therapy	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
色素性母斑切除 Mole excision	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口腔嚢胞切除 Mouth cyst excision	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	2 (10.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
足指手術 Toe operation	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
抜歯 Tooth extraction	1 (1.1%)	0	0	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
歯修復 Tooth repair	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 Uterine dilation and curettage	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
椎体形成術 Vertebroplasty	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
智歯抜歯 Wisdom teeth removal	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
手首手術 Wrist surgery	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血管障害 Vascular disorders	12 (13.6%)	5 (26.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	14 (16.5%)	34 (13.2%)	46 (13.3%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
潮紅 Flushing	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ほてり Hot flush	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
高血圧 Hypertension	4 (4.5%)	3 (15.8%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	10 (11.8%)	21 (8.2%)	25 (7.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
低血圧 Hypotension	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
点状出血 Petechiae	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
静脈炎 Phlebitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
血管炎 Vasculitis	3 (3.4%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
血管拡張 Vasodilatation	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
有害事象発現例数	35 (39.8%)	7 (36.8%)	24 (36.9%)	6 (25.0%)	19 (29.7%)	31 (36.5%)	87 (33.9%)	122 (35.4%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	6 (9.4%)	1 (1.2%)	11 (4.3%)	15 (4.3%)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性疾患の貧血 Anaemia of chronic disease	0	0	0	0	0	0	0	0
再生不良性貧血 Aplastic anaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0
低グロブリン血症 Hypoglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
白血球減少症 Leukopenia	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
リンパ節痛 Lymph node pain	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脾臓障害 Spleen disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
胸膜心膜炎 Pleuropericarditis	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	0	0	0	0	0	0	0
心室肥大 Ventricular hypertrophy	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮母斑 Epidermal naevus	0	0	0	0	0	0	0	0
色素性母斑 Pigmented naevus	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
片耳難聴 Deafness unilateral	0	0	0	0	0	0	0	0
耳閉 Ear congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	0	0	0	0	0	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
クッシング様 Cushingoid	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
眼瞼炎 Blepharitis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0
コーガン症候群 Cogan's syndrome	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
角膜炎 Keratitis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明 Photophobia	0	0	0	0	0	0	0	0
老視 Presbyopia	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜充血 Scleral hyperaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (6.8%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	10 (3.9%)	16 (4.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液欠乏 Aptyalism	0	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
憩室 Diverticulum	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
非感染性胃腸炎 Gastroenteritis noninfectious	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
吸収不良 Malabsorption	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
悪心 Nausea	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	6 (1.7%)
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病 Periodontal disease	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性直腸潰瘍 Rectal ulcer haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸瘤 Rectocele	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
舌変色 Tongue discolouration	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
地図状舌 Tongue geographic	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の磨耗 Tooth erosion	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
嘔吐 Vomiting	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	8 (9.4%)	15 (5.8%)	19 (5.5%)
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胸痛 Chest pain	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
悪寒 Chills	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
慢性疲労症候群 Chronic fatigue syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織増加 Fat tissue increased	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
治癒不良 Impaired healing	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症 Inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位反応 Infusion site reaction	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注入部位熱感 Infusion site warmth	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
倦怠感 Malaise	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥 Mucosal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜潰瘍 Mucosal ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
浮腫 Oedema	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
疼痛 Pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱 Pyrexia	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	12 (13.6%)	3 (15.8%)	9 (13.8%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	45 (13.0%)
肛門感染 Anal infection	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿 Bacteriuria	0	0	0	0	0	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	9 (2.6%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
癰 Carbuncle	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
膀胱炎 Cystitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ Furuncle	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
性器膿瘍 Genital abscess	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
歯肉感染 Gingival infection	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ヘルペス性口内炎 Herpetic stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	0	0	0	0	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
中耳炎 Otitis media	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
術後感染 Postoperative infection	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	0	4 (4.7%)	7 (2.7%)	10 (2.9%)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚感染 Skin infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染 Tinea infection	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
癜風 Tinea versicolour	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	3 (15.8%)	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	11 (3.2%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
ブドウ球菌性尿路感染 Urinary tract infection staphylococcal	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膣カンジダ症 Vaginal candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0
膣真菌症 Vaginal mycosis	1 (1.1%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
膣炎 Vaginitis	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
創傷感染 Wound infection	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
術後貧血 Anaemia postoperative	0	0	0	0	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0
背部損傷 Back injury	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0
焼痂 Eschar	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
切開部位合併症 Incision site complication	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷 Ligament injury	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	0	0	0	0	0	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後痛 Post procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性異物 Splinter	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0
治療薬毒性 Therapeutic agent toxicity	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	7 (8.0%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	3 (12.5%)	2 (3.1%)	5 (5.9%)	17 (6.6%)	24 (7.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	0	0	0	0	0	0	0	0
バリウム注腸 Barium enema	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0
肝生検 Biopsy liver	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加 Blood immunoglobulin E increased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少 Blood phosphorus decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン増加 Blood prolactin increased	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少 Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨密度減少 Bone density decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
心臓負荷試験 Cardiac stress test	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部Ｘ線 Chest X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0
補体成分Ｃ４減少 Complement factor C4 decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
補体因子減少 Complement factor decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
胸郭コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	0	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
ＤＮＡ抗体陽性 DNA antibody positive	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0
ギャロップ・リズム陽性 Gallop rhythm present	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
耐糖能上昇 Glucose tolerance increased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
組織学的検査異常 Histology abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0
ヒステロスコピー Hysteroscopy	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	0	0	0	0	0	0	0	0
脳核磁気共鳴画像異常 Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	0	0	0	0	0	0	0	0
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺超音波検査 Ultrasound thyroid	0	0	0	0	0	0	0	0
尿浸透圧上昇 Urine osmolarity increased	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
体重増加 Weight increased	2 (2.3%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	3 (3.5%)	9 (3.5%)	11 (3.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
白血球数増加 White blood cell count increased	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
食欲不振 Anorexia	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病 Diabetes mellitus non-insulin-dependent	0	0	0	0	0	0	0	0
電解質失調 Electrolyte imbalance	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高ホモシステイン血症 Hyperhomocysteinaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン群欠乏 Multi-vitamin deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (9.1%)	0	6 (9.2%)	0	3 (4.7%)	4 (4.7%)	13 (5.1%)	21 (6.1%)
関節痛 Arthralgia	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	0	0	2 (2.4%)	5 (1.9%)	11 (3.2%)
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腋窩腫瘤 Axillary mass	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨侵食 Bone erosion	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0
胸壁痛 Chest wall pain	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域減少 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	0	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
脊柱後弯症 Kyphosis	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性骨関節炎 Localised osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣 Muscle cramp	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
筋炎 Myositis	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢の結節 Nodule on extremity	0	0	0	0	0	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	0	0	0	0	0	0	0
強皮症 Scleroderma	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎症 Spondylosis	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
腱性拘縮 Tendinous contracture	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	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) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚血管腫 Haemangioma of skin	0	0	0	0	0	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	0	0	0	0	0	0	0
骨転移 Metastases to bone	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄転移 Metastases to bone marrow	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	14 (5.4%)	18 (5.2%)
味覚消失 Ageusia	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
灼熱感 Burning sensation	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣 Convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
異常感覚 Dysaesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不全失語症 Dysphasia	0	0	0	0	0	0	0	0
脳症 Encephalopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛 Headache	4 (4.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄症 Myelopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	0	0	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
上腕の神経根炎 Radiculitis brachial	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠 Somnolence	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	0	0	0	0	0	0
自然流産 Abortion spontaneous	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定 Affect lability	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害 Attention deficit/hyperactivity disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	0	0	0	0	0	0
幻聴 Hallucination, auditory	0	0	0	0	0	0	0	0
幻視 Hallucination, visual	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性 Irritability	0	0	0	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢 Nightmare	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	0	0	0	0	0	0
精神病性障害 Psychotic disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膀胱痛 Bladder pain	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血尿 Haematuria	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	0	0	0	0	0	0	0
腎梗塞 Renal infarct	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房微細石灰化 Breast microcalcification	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	0	0	0	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	0	0	0	0	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腟粘膜水疱形成 Vaginal mucosal blistering	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰異形成 Vulvar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	9 (3.5%)	12 (3.5%)
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性気道疾患 Chronic obstructive airways disease	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
慢性閉塞性気道疾患増悪 Chronic obstructive airways disease exacerbated	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
閉塞性気道障害 Obstructive airways disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	0	0	0	0	0	0	0	0
傍気管リンパ節腫脹 Paratracheal lymphadenopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍 Pharyngeal ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
後鼻漏 Postnasal drip	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肺血管炎 Pulmonary vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉刺激感 Throat irritation	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
扁桃障害 Tonsillar disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	8 (12.3%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	7 (8.2%)	19 (7.4%)	23 (6.7%)
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脱毛症 Alopecia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管神経性浮腫 Angioneurotic oedema	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0
疱疹状皮膚炎 Dermatitis herpetiformis	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
毛髪成長異常 Hair growth abnormal	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
ケロイド瘢痕 Keloid scar	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球破砕性血管炎 Leukocytoclastic vasculitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚粘膜潰瘍形成 Mucocutaneous ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起 Nail ridging	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0
結節性脈管炎 Nodular vasculitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪甲離床症 Onycholysis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚疼痛 Pain of skin	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性皮疹 Photosensitive rash	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症 Pyoderma	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹 Rash	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹 Rash follicular	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
鱗屑性皮疹 Rash scaly	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0
痂皮 Scab	0	0	0	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失 Skin depigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
毛細血管拡張症 Telangiectasia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蕁麻疹 Urticaria	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
社会環境 Social circumstances	0	0	0	0	0	0	0	0
家庭内ストレス Family stress	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍ドレナージ Abscess drainage	0	0	0	0	0	0	0	0
刺鍼法 Acupuncture	0	0	0	0	0	0	0	0
良性乳房腫瘤除去 Benign breast lump removal	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部レーザー療法 Cervical laser therapy	0	0	0	0	0	0	0	0
環状切除 Circumcision	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ切除 Colon polypectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
腟壁形成 Colporrhaphy	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科手術 Dental operation	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科補てつ物装着 Dental prosthesis placement	0	0	0	0	0	0	0	0
歯内療法 Endodontic procedure	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
子宮内膜アブレーション Endometrial ablation	0	0	0	0	0	0	0	0
全身麻酔 General anaesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪移植 Hair transplant	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮摘出 Hysterectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮卵管卵巣摘除 Hysterosalpingo-oophorectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
レーザー療法 Laser therapy	0	0	0	0	0	0	0	0
色素性母斑切除 Mole excision	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔嚢胞切除 Mouth cyst excision	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	0	0	0	0	0	0	0	0
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	0	0	0	0	0	0	0
足指手術 Toe operation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
抜歯 Tooth extraction	0	0	0	0	0	0	0	0
歯修復 Tooth repair	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 Uterine dilation and curettage	0	0	0	0	0	0	0	0
椎体形成術 Vertebroplasty	0	0	0	0	0	0	0	0
智歯抜歯 Wisdom teeth removal	0	0	0	0	0	0	0	0
手首手術 Wrist surgery	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
低血圧 Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	0	0	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
血管拡張 Vasodilatation	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: LBSL02 CSR T500 (p.3732), T501 (p.3733), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
Population: MITT集団
lbsl02_rosetta_ext_table_ae.sas 1.789.453.560

LBSL02 試験 症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

被験者番号	US001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00022
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	糸球体腎炎（糸球体腎炎）

被験者 US001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 38 歳黒人女性。2003 年 11 月 6 日にプラセボの静脈内投与を開始し、計 2 回投与。病歴は、関節炎、ざ瘡、尿路感染症、腎盂腎炎、気管支炎、口腔カンジダ症、体重減少、発熱、クッシング様症状、甲状腺の新生物、肋軟骨炎であった。合併症は、糸球体腎炎、悪性貧血、溶血性貧血、リンパ節腫、腎炎、高血圧、頭痛、高コレステロール血症、骨粗鬆症、疲労、脱毛症、心拡大、記憶障害、蛋白尿、呼吸困難であった。過去に受けた内科的及び外科的処置は、腎生検（クラス III+V）、頸部リンパ腺生検、甲状腺部分摘出術であった。スクリーニング時の身体検査で認められた異常は、軽度の両側性側頭部脱毛症、後頸部の 0.5 cm の小リンパ節、及び両側外側上顆、両側傍頸部、左中僧帽筋、両側膝内側領域の圧痛点であった。併用薬に、プレドニゾン、カルシウム、エナラプリル、アムロジピン、アトルバスタチン、ヒドロクロロチアジド、ロサルタン、リセドロン酸、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2003 年 12 月 4 日、治験薬の 2 回目の投与（最終投与）から 14 日後に、被験者は妊娠検査が陽性となり、治験薬の投与を中止した。被験者は妊娠の継続を望まず、2003 年 12 月 18 日に人工中絶した。2004 年 1 月 9 日の治験中止来院日に、担当医は、腎炎が再燃しているのではないかと懸念を抱いた（クレアチニン 1.1 mg/dL）。スクリーニング（2003 年 10 月 21 日）から治験薬の 2 回目の投与まで、クレアチニン値は 0.9 mg/dL で安定していた。2004 年 1 月 11 日（治験薬の 2 回目の投与から 52 日後）、被験者は側腹部痛と血圧上昇（重度の糸球体腎炎）のために入院した。側腹部痛、血圧上昇、腎炎の悪化はループス再燃の症状だと判断された。被験者は、フロセミド、アテノロール、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、シクロホスファミドの静脈内投与による治療を受けた。2004 年 1 月 16 日、被験者は退院した。治験責任医師は、重度の糸球体腎炎（重度）は治験薬と関連がなく、SLE の増悪によるものであるとの見解を示した。関連臨床検査結果を下記に示している。

	2004 年 1 月 11 日	2004 年 1 月 13 日	2004 年 1 月 15 日	2004 年 1 月 16 日	2004 年 1 月 22 日
クレアチニン（mg/dL）	0.9	1.7	1.7	1.4	1.2

2004 年 7 月 1 日、被験者は 24 週間の追跡調査を終了し、この時点のクレアチニンは 1.1 mg/dL であった。この時点で、有害事象の糸球体腎炎は軽快とみなされた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、糸球体腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00185
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	関節炎（関節炎の悪化） 全身性エリテマトーデス皮疹（全身性エリテマトーデス皮疹の悪化）

被験者 US001-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳黒人女性。2004 年 4 月 7 日～2004 年 8 月 25 日に 7 回プラセボを静脈内投与。2005 年 3 月 10 日、24 週追跡調査のために来院。病歴は、労作時呼吸困難、月経過多、頭痛、発熱、下痢、脱毛症、結節（左腋窩結節）、無力症、レイノー現象、光線過敏性反応、関節炎、リンパ球減少症であった。合併症は、疲労、白血球減少症、紅斑、好中球減少症であった。スクリーニング時の身体検査で、背部、腕、腹部、脚、顔面の円板状病変及び心雑音が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、鉄、カルシウム、ビタミン D、総合ビタミン剤、シメチコン、アセトアミノフェンが含まれていた。

2004 年 8 月 18 日、治験薬の 6 回目の投与から 21 日後に、関節炎が悪化した。2004 年 8 月 25 日、Day 140 の来院中に、被験者が本愁訴を訴えた。被験者は本時点で治験中止を選択できたが、メトトレキサート 7.5 mg 週 1 回を追加して治験を継続することを選択した。2004 年 9 月 3 日、治験薬の 7 回目の投与（最終投与）から 9 日後に、より重度の関節痛と皮膚病変の悪化を訴えた。プレドニゾンを 40 mg 1 日 1 回から 60 mg 1 日 1 回に増量し、メトトレキサートを 10 mg 週 1 回に増量した。2004 年 9 月 15 日、ループス皮疹が悪化し、関節痛と腫脹はやや改善した。右腕病変の生検は、多形紅斑を示した。多形紅斑はメトトレキサートの投与に続発したため、メトトレキサートの投与が中止された。同日、被験者は入院し、メチルプレドニゾロンを 3 日間投与された。2004 年 9 月 18 日と 2004 年 9 月 20 日に、関節炎の悪化とループス皮膚病変の悪化はそれぞれ回復と判断された。ループス皮膚病変の悪化と関節炎の悪化のために、治験薬の投与は中止となった。治験責任医師は、ループス皮膚病変の悪化（中等度）と関節炎の悪化（中等度）は、治験薬と関連がなく、SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、関節炎及び全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00207
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）

被験者 US008-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 21 歳白人女性。2004 年 5 月 4 日～2004 年 9 月 30 日に、プラセボを 6 回静脈内投与。2005 年 5 月 31 日に 24 週追跡調査のために来院。病歴は、疲労、光線過敏性反応、鼻出血、下腹部痛、卵巣嚢腫破裂、斑状丘疹状皮疹、頭痛、下痢、ざ瘡、低血糖、頭部損傷、発熱、疣贅切除、胸痛、うつ病、肺機能検査、口腔内潰瘍形成、圧痕浮腫、脱毛症、上気道感染、寝汗、筋痙攣、白血球減少症、悪心、めまい、失神、帯状疱疹、クッシング様症状、蕁麻疹、青藍色状態、健忘、睡眠障害、腹部不快感、蛋白尿、呼吸困難、皮膚病変、副鼻腔炎、便秘、喉頭炎、滑膜炎、夜間頻尿であった。合併症は、鼻中隔潰瘍、皮膚乳頭腫、血小板減少症、腎炎、抗リン脂質抗体症候群、月経困難、関節痛、胃食道逆流症、背部痛、骨粗鬆症、耳鳴、過敏症、月経不順、内出血発生の増加傾向、尿路感染症、滑膜炎、関節炎、関節痛、レイノー現象であった。スクリーニング時の身体検査で、手指の疣贅と鼻中隔潰瘍が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、バルデコキシブ、プレドニゾン、ロラタジン、フロセミド、リシノプリル、及びオキシコドンとアセトアミノフェン、エソメプラゾール、アスピリンが含まれていた。

2004 年 9 月 7 日、治験薬の 5 回目の投与から 38 日後、被験者は右上腹部痛を訴えて緊急治療室を受診した。胆嚢炎であると診断された。鎮痛のためにモルヒネを投与され、プライマリケアの医師に回された。2004 年 10 月 7 日、被験者は予定胆嚢摘出術のために入院した。2004 年 10 月 8 日、被験者は退院し、胆嚢炎は回復したと判断された。治験薬に対する処置はとられなかった。だが、被験者は連続 2 回（Day 168 と Day 196）投与を飛ばすことを選択し、被験者の依頼により治療は中止となった。2004 年 12 月 6 日、被験者は早期中止のために来院した。治験責任医師は、胆嚢炎（中等度）は治験薬と関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US020-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00063
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	心筋梗塞（非 Q 波心筋梗塞）

被験者 US020-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳白人女性。2004 年 6 月 22 日にプラセボの初回静脈内投与を受け、これが唯一の投与であった。病歴は、薬物過敏症（サルファ剤）、扁桃摘出、乳房美容整形術、子宮摘出、胃緊縛術、胆嚢切除、足関節部骨折、頭部損傷であった。合併症は、抗リン脂質抗体症候群、群発頭痛、シェーグレン症候群、血管炎、レイノー現象、疲労、粘膜潰瘍、紅斑、皮下結節、第 2 足指の遠位切断、不安障害、線維筋痛、双極性障害、注意欠陥多動性障害（成人）、季節性アレルギー、筋肉痛、網状皮斑、関節痛と肥満であった。被験者は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中、過去の心筋梗塞の病歴は否定した。スクリーニング時の身体検査で、過体重、顔面及び頸部の紅斑、網状皮斑、虫歯、線維筋痛、右第 2 足指と左第 1 及び第 2 足指の切断、左第 5 足指の部分切断が明らかになった。併用薬に、アンフェタミン、クロピドグレル、ペントキシフィリン、ニフェジピン、妊婦用ビタミン剤、アセトアミノフェンとヒドロコドン、フェキソフェナジン、ベンラファキシン、ジアゼパム、カリソプロドル、アリピプラゾールが含まれていた。

2004 年 6 月 22 日、被験者は Day 0 の注入を受け、何も起こらなかった。治験薬の初回投与（唯一の投与）から約 9 時間後に、被験者に胸痛が発現し始めた。発汗と息切れも生じた。胸痛は鋭痛と鈍痛の両方で、頸部、左肩、左腕に放散した。疼痛はおよそ 1 時間持続し、祖母のニトログリセリンを服用後に軽快した。約 30 分後に疼痛が再発し、緊急医療技術者に電話した。血圧は 170/120 mmHg。最終的に、血圧の上昇と胸痛のために病院に運ばれた。2004 年 6 月 23 日と 2004 年 6 月 24 日の心電図結果から、非特異的な ST 波及び T 波の変化が明らかになった。トロポニン I は最大 11.3 ng/mL に達した。アセチルサリチル酸、クロピドグレル、エノキサパリン、メトプロロール、硝酸グリセリンで治療した。顧問医師は、被験者は心臓カテーテル合併症のリスクが高く、介入処置と関連のある冠動脈内血栓症のリスクがかなり高いと感じた。したがって、心臓カテーテル及び冠動脈バイパス術は助言されなかった。2004 年 6 月 23 日の病歴聴取と身体検査の報告から、被験者の胸痛とトロポニン値上昇は急性非 Q 波心筋梗塞と一致することがわかった。他の要因は、凝固性亢進、血管炎、病的肥満、薬物治療不遵守であった。2004 年 6 月 23 日、造影剤を用いた胸部 CT スキャンは陰性で、肺塞栓症又は他の急性心肺プロセスのエビデンスはなかった。心筋梗塞のために治験薬の投与が中止となった。2004 年 6 月 24 日、被験者は医学的助言に反して退院した。非 Q 波心筋梗塞は 2004 年 6 月 24 日に回復したと判断された。SLE が安定すれば心臓カテーテルが必要だと被験者に伝えたが、被験者はさらなる治療を拒み、プライマリケアの医師に経過観察してもらうと述べた。治験責任医師は、心筋梗塞（重度）は治験薬と関連があるかもしれないが、被験者の抗リン脂質抗体症候群が原因である可能性が高いとの見解を示した。

臨床検査 （正常範囲）	2004 年 6 月 23 日 01:55	2004 年 6 月 23 日 08:35	2004 年 6 月 23 日 12:25	2004 年 6 月 23 日 14:30	2004 年 6 月 23 日 20:25	2004 年 6 月 24 日 06:43
CK （0-225 U/L）	-	75	75	67	55	-
CK-MB （0.0-0.5 ng/mL）	-	13.5	11.5	8.5	6.5	-
相対指数 （0.0-2.0%）	-	18.0	15.3	12.8	11.8	-
トロポニン I （< 0.4 ng/mL）	4.2	11.3	11.2	9.1	8.0	-
総コレステロール （< 200 mg/dL）	-	-	-	-	-	171
トリグリセリド （0-249 mg/dL）	-	-	-	-	-	281
HDL （35-75 mg/dL）	-	-	-	-	-	25
LDL、算出 （< 130 mg/dL）	-	-	-	-	-	89.8

CK＝クレアチンキナーゼ；CK-MB＝クレアチニンキナーゼ MB 型；HDL＝高密度リポ蛋白；LDL＝低密度リポ蛋白

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00082
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	卵巣嚢腫（卵巣嚢腫）

被験者 US028-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳白人女性。被験者は、2004 年 6 月 8 日～2004 年 8 月 25 日に、プラセボを 5 回静脈内投与され、2004 年 9 月 20 日に治験参加の同意を取り消した。病歴は、子宮摘出、筋攣縮、膣炎、ヘリコバクター感染、皮膚生検、洞性徐脈、生殖器脱であった。合併症は、性交後の腹痛、疲労、関節炎、消化不良、筋肉痛、乾燥症候群、粘膜潰瘍、薬物過敏症（サルファ剤とコデイン）、便秘、痔核、高血圧、甲状腺機能低下症、うつ病、頭痛、放屁、痔出血、光感受性発疹であった。スクリーニング時の身体検査で、背部の軽度の皮疹及び手指の圧痛と腫脹が明らかになった。併用薬に、ジクロフェナクとミソプロストール、シクロベンザプリン、エシタロプラム、アテノロールとクロルタリドン、レボチロキシン、カリウム、エストラジオール、葉酸、メトトレキサート、アセチルサリチル酸 、マグネシア乳剤、ドキュセート、ケトプロフェン、ケトプロフェンとリドカインが含まれていた。

2004 年 7 月 8 日、被験者は性交後の腹痛を訴え、これは既存／治験開始前の病状として報告されていた。婦人科医で経過観察するよう助言された。2004 年 7 月 14 日、治験薬の 3 回目の投与から 6 日後に、被験者は婦人科医から「卵巣の腫瘤の手術」を受けるように助言されたと治験実施施設に伝え、これは卵巣嚢胞であった。2004 年 7 月 16 日、被験者は腹腔鏡下両側卵巣摘出術を受けた。病理報告書は、右卵巣に良性単純嚢胞、左卵巣に良性出血性嚢胞があることを示した。中等度の処置後痛に対してアセトアミノフェンとオキシコドンによる治療を受け、アジスロマイシンを投与された。2004 年 7 月 17 日に退院し、合併症はなかった。治験薬に対する処置は取られなかった。卵巣嚢胞は 2004 年 7 月 16 日の卵巣摘出後に回復したと判断された。治験責任医師は、卵巣嚢胞悪化（中等度）事象は治験薬と関連がなく、既存の生殖器系疾患が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、卵巣嚢腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00367
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	溶血（溶血クリーゼ）

被験者 US039-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2004 年 2 月 23 日～2004 年 12 月 27 日に、プラセボを 12 回静脈内投与。病歴は、レイノー現象及び（SLE に起因する）疼痛であった。合併症は、線維筋痛、シェーグレン症候群、多発性関節炎、関節リウマチ、混合性結合組織病、うつ病、貧血、皮斑 、筋萎縮であった。スクリーニング時の身体検査で注目すべき所見はなかった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、アミトリプチリン、シクロベンザプリンが含まれていた。

2004 年 4 月 14 日及び 2004 年 10 月 18 日に、被験者はヘモグロビン値及びヘマトクリット値低下のために輸血を受けた（臨床検査結果は下記の表を参照）。2004 年 12 月以降、被験者の貧血は進行性に悪化し、輸血頻度が激増した。2005 年 1 月 5 日、治験薬の 12 回目の投与から 9 日後に、溶血クリーゼを発現した。顧問血液専門医の血液病理報告書に記された臨床検査所見は、網状赤血球数 5%、総ビリルビン 1.3 mg/dL、乳酸脱水素酵素 335 IU/L で、本所見をさらに支持していた。加えて、骨髄は年齢の割に細胞過多で、3 つの細胞系全てが軽度の過形成であった。成熟は規則的で、形成異常の特徴は見られなかった。中等度のレチクリン線維症が認められた。造血要素に対する自己抗体形成によって、骨髄の代償性過形成を伴う末梢破壊が生じた可能性が高かった。浸潤性骨髄感染の診断となる形態学的変化は確認されなかった。2005 年 1 月 7 日、骨髄の免疫表現型分析が終了した。白血球の内訳は、顆粒球 84%、単球 1%、芽球 1%、リンパ球 7%であることがわかった。リンパ球の 14%が B 細胞で、カッパ 8%、ラムダ 6%であった。リンパ球の 85%は T 細胞で、CD4:CD8 比は 0.8 であった。ナチュラルキラー細胞はリンパ球の 1%を占めていた。T-リンパ球とナチュラルキラー細胞は、異常な抗原発現のエビデンスはないことを示した。顆粒球と単球は、抗原発現の正常なパターンを示した。表現型芽球は増加しているようには見えず、予測される免疫表現型を示した。顧問血液専門医は、貧血、球状赤血球症、多染性を示す末梢血スメア所見は、免疫介在性溶血を示唆していると述べた。治験責任医師は、貧血の悪化及び輸血の適応は、被験者の治験への参加の開始と一致すると述べた。そのため、貧血が治験薬と関連があるかもしれないと合理的に考えられると判断した。溶血クリーゼのために治験薬の投与は中止となり、溶血は 2005 年 5 月 24 日に回復した。治験責任医師は、溶血（重度）は治験薬と関連があるかもしれないとの見解を示した。

臨床検査パラメータ	正常範囲	2003 年 3 月 14 日 治験前	2003 年 5 月 15 日 治験前	2003 年 12 月 5 日 治験前	2004 年 2 月 23 日 Day 0
赤血球数	3.5-5.5 M/cu mm	3.11	4.27	3.83	3.8
ヘモグロビン	12-15 g/dL	8.0	10.8	9.5	9.9
ヘマトクリット	36-48%	24.4	34.2	29.3	30.1
		2004 年 10 月 11 日	2004 年 11 月 1 日	2004 年 11 月 29 日	2004 年 12 月 10 日
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	2.9	4.10	2.89	4.07
ヘモグロビン	12-15 g/dL	8.3	11.2	7.6	11.7
ヘマトクリット	36-48%	24.8	32.8	23.3	34.8
		2004 年 12 月 29 日	2005 年 1 月 5 日	2005 年 1 月 6 日	2005 年 1 月 24 日
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	2.49	1.74	1.56	2.18
ヘモグロビン	12-15 g/dL	7.4	5.2	4.7	7.1
ヘマトクリット	36-48%	20.8	14.6	13.1	19.5
		2005 年 1 月 29 日	2005 年 1 月 31 日	2005 年 2 月 8 日	
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	6.6	2.15	2.42	
ヘモグロビン	12-15 g/dL	7.1	7.0	8.0	
ヘマトクリット	36-48%	20.0	19.5	22.1	

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、溶血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00038
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	血管神経性浮腫（唇、手、脚の SLE 再燃性血管浮腫）

被験者 US046-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳黒人男性。2004 年 3 月 3 日～2004 年 3 月 31 日に、プラセボを 3 回静脈内投与。病歴は、精巣手術、クッシング症候群、間質性肺疾患、血小板減少症、精神病性障害、脾摘、ざ瘡、結膜炎、敗血症、ウイルス性肺炎、リンパ節腫脹、肺新生物、喘息、睡眠時無呼吸症候群、良性前立腺肥大症、口腔カンジダ症、乳房腫瘤であった。合併症は、胸膜炎、関節炎、脱毛症、光線過敏性反応、呼吸音の低下、捻髪音、色素沈着障害、うつ病、勃起機能不全であった。スクリーニング時の身体検査で、顎の円板状皮疹、呼吸音の低下、関節の腫脹及び圧痛、左腋窩領域の断続性ラ音が明らかになった。併用薬に、アジスロマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、フェキソフェナジン、メチルプレドニゾロン、ジフェンヒドラミン、プロクロルペラジン、シルデナフィルが含まれた。

本入院の前週に胸膜炎が悪化し、右側胸部の激痛を伴った。その後数日間に、肩、手、肘、膝、足首、足の多発性関節炎が発現した。外来でメチルプレドニゾロンを 3 回静脈内投与。2004 年 4 月 21 日（メチルプレドニゾロン投与から 4 日後、3 回目の治験薬投与から 25 日後）、被験者は唇、手、脚等全身の腫脹（血管神経性浮腫と診断）による激痛を訴えた。緊急治療室に送られ、微熱（38.2°C）が認められ、SLE 再燃によるものである可能性が高いと評価された。メチルプレドニゾロンの分割投与とフロセミドの静脈内投与によって良好な利尿効果が得られた。2004 年 4 月 26 日、退院。その時点で、唇、手、脚の血管神経性浮腫を症状とした SLE 再燃は回復と判断された。治験薬に対する処置はとられなかった。治験責任医師は、血管神経性浮腫（中等度）は治験薬と多分関連なしだが、メチルプレドニゾロンの同時投与が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血管神経性浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00307
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	呼吸困難（注入反応―呼吸困難）

被験者 US046-018 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アジア人女性。2004 年 4 月 16 日～2004 年 10 月 15 日に、プラセボを 8 回静脈内投与。2005 年 5 月 13 日、24 週追跡調査のために来院。病歴は、脱毛症、咽頭炎、鼻潰瘍、ヘルペスウイルス感染、水痘、結核、腸チフス熱、糸球体腎炎、尿路感染症、皮膚乳頭腫、卵巣嚢胞、レイノー現象、めまい、関節炎、下垂体依存性クッシング症候群、帝王切開（1 回）、卵管結紮、皮膚血管炎、ざ瘡、卵巣嚢腫摘出術、自然流産であった。合併症は、蕁麻疹（ゲンタマイシン、コデイン、セファレキシンに対する反応）、片頭痛、光線過敏性反応、浮腫、高血圧、喘息、疲労、不眠、無菌性骨壊死（両側股関節）、リンパ節腫脹、高脂血症、無月経、線維筋痛、シェーグレン症候群、閉経、胃食道逆流症、季節性アレルギー、頬部皮疹、胸膜炎であった。スクリーニング時の身体検査で、顕著な所見は認められなかった。併用薬に、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、フォシノプリル、ロラタジン、カリウム、アトルバスタチン、フロセミド、ゾルピデムが含まれていた。

2004 年 10 月 15 日、治験薬の 8 回目の投与（最終投与）で 15 分注入した時点で、被験者は注入反応を発現した。注入前のバイタルサインは安定しており、体温 36.8°C、脈拍 76 拍/min、血圧 108/70 mmHg であった。注入開始時に合併症はなく、2 時間で 250 mL 送達するように設定された輸液ポンプで投与した。注入開始から 15 分の時点で、被験者は呼吸困難と咽頭及び胸部周辺のそう痒症を訴えた。治験薬の投与を中止し、生理食塩水を投与した。ジフェンヒドラミン 50 mg の静脈内投与とメチルプレドニゾロン 300 mg の静脈内投与で治療した。被験者の症状は持続し、脚の筋痙攣と顎の疼痛を訴え始めた。マスクを介して 4 L の酸素を吸入し、フルチカゾンとサルメテロール（250/50）を 2 パフ吸入した。治験責任医師は、左肺上葉のラ音を確認し、これは注入前の肺の検査では認められなかった。症状発症後の心電図及び胸部 X 線写真は正常であった。呼吸困難とそう痒症はおよそ 1 時間後に回復した。脚の筋痙攣と顎の疼痛は 1.5 時間後に回復した。被験者は昼食を食べ、睡眠をとり、さらに 3 時間観察下に置かれた。その間ずっとバイタルサインは安定したままであった。被験者は診療室を安定した状態で退出し、注入反応は回復と判断された。治験実施計画書はアレルギー又は蕁麻疹の病歴のある被験者に治験薬投与前にジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを投与するよう推奨しているが、治験責任医師は本被験者がジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを前投与されていなかったことを示した。注入反応のために治験薬の投与が中止された。治験責任医師は、呼吸困難（中等度）は治験薬と関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00179
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	両側性肺炎（両側性肺炎）

被験者 US046-025 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 23 歳白人女性。2004 年 6 月 2 日～2004 年 7 月 28 日にプラセボを 4 回静脈内投与。2004 年 12 月 15 日に 8 週追跡調査のために来院。病歴は、ブドウ球菌感染、副腎新生物と副腎全摘、血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、卵巣嚢胞、発熱、胃腸出血、アフタ性口内炎、肝腫大、筋炎であった。合併症は、分類不能型免疫不全症、うつ病、関節炎、光線過敏性反応、筋痛、疲労、レイノー現象、消化不良、貧血、過敏性腸症候群、腹部膨満、不安、脱毛症、10 年間の喫煙、喘息、慢性疼痛であった。スクリーニング時の身体検査で注目すべき所見はなかった。併用薬に、プレドニゾン、大麻、アミトリプチリン、トリアムテレン、フルオキセチン、ブスピロン、モルヒネ硫酸塩、アルプラゾラム、セレコキシブ、ニフェジピンが含まれていた。

2004 年 8 月 3 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、被験者は軽度の上気道感染症を発現した。ペニシリンで治療し、当該事象は重篤でないと判断された。2004 年 8 月 28 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 31 日後に、被験者は緊急治療室に行き、胸痛及び息切れを訴えた [1]。2004 年 8 月 29 日、胸部 X 線写真で確認された両側性肺炎のために入院した。胸部 CT スキャンは、肺血栓塞栓症のエビデンスを示さなかったが、肺炎と一致していた。セフロキシム、フルコナゾール、及びモキシフロキサシンの静脈内投与と経口ドキシサイクリンで治療し、徐々に回復した。2004 年 9 月 3 日に退院し、両側性肺炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、両側性肺炎（中等度）は治験薬と多分関連ないが、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、両側性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00309
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	胸水（胸水）

病歴に、肺炎による入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00179 を参照）。本事象発現時の併用薬は、プレドニゾン、大麻、アミトリプチリン、トリアムテレン、ペニシリン、フルオキセチン、ブスピロン、モルヒネ硫酸塩、アルプラゾラム、セレコキシブ、ニフェジピン、モキシフロキサシンであった。2004 年 9 月 25 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 59 日後に、被験者は発熱と息切れのために緊急治療室を受診した。被験者は入院し、バンコマイシン、セフトリアキソン、ドキシサイクリン、アジスロマイシンによる治療を受けた。CT スキャンは、左下葉の浸潤影及び大滲出液を示した。CT スキャンで、浸潤影を伴う小さな右中葉陰影も認められ、治験責任医師はこの浸潤影は 2004 年 8 月 28 日の肺炎の回復と関連があるかもしれないと考えた。被験者は胸部超音波検査と胸腔穿刺も受けた。2004 年 10 月 3 日、退院。モキシフロキサシン、フルチカゾンとサルメテロール、アルブテロール吸入器による治療を 2004 年 10 月 10 日まで継続した。胸水に対する治験薬の処置は取られなかった。だが、被験者は 2 回来院しなかったため、2004 年 10 月 14 日に治験への参加を中止した。治験責任医師は、胸水（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00190
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	滑液包炎（ベーカー嚢胞破裂）

被験者 US002-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳黒人女性。2004 年 4 月 20 日、プラセボの初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期及び延長期を完了し、治験薬の最終投与は 2005 年 11 月 9 日であった。病歴は、喘息、幻視、筋脱力、貧血、羞明、複視、回転性めまい、蛋白尿、片耳難聴、頭痛、精製ツベルクリン検査（ツベルクリン皮膚検査）陽性と適切なイソニアジド治療 [1]、左膝関節の間欠的な腫脹 [1] であった。合併症は、胸焼け、高血圧、うつ病、口内乾燥、脱毛症、関節炎、不眠症、疲労、間質性肺疾患、関節痛、末梢性浮腫であった。スクリーニング時の身体検査で、脱毛症、左肘関節の圧痛と腫脹、左手首の圧痛が明らかになった。併用薬に、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、総合ビタミン剤、パロキセチン、アスピリン、ランソプラゾール、ゾルピデム、ロサルタンが含まれていた。

2004 年 9 月 7 日、治験薬の 5 回目の投与から 25 日後に、左脚に腫脹が生じ始めた。2004 年 9 月 10 日、推定深部静脈血栓症のために入院した。だが、2004 年 9 月 13 日の血管超音波検査で、両側とも深部静脈血栓症のエビデンスは認められなかった。脚の腫脹は、ベーカー嚢胞破裂と診断された。左膝関節へのメチルプレドニゾロン関節内注射によって治療した。入院中に、同時に発生した下痢について精密検査を受けた。便培養は Clostridium difficile 陰性であった。下痢は自然に止まった。腹部 CT スキャンで腹部の病態は認められなかったが、CT スキャンは当初、肺底の結節陰影を示していた。胸部 X 線写真はクリアであった。被験者には咳嗽 [1] があり、湿性咳嗽になり茶色がかった緑の痰を伴った。ツベルクリン皮膚検査が陽性のため、痰検査が 3 回抗酸菌陰性になるまで被験者は隔離された。顧問肺専門医は、CT に異常は認められず、結核と一致しないと考えた。被験者は無熱のままであった。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、ベーカー嚢胞破裂（重度）は治験薬と多分関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、滑液包炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00353
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

病歴として「滑液嚢腫のために入院」が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00190 を参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、総合ビタミン剤、ゾルピデム、ロサルタン、ブプロピオン、ラニチジン、ランソプラゾール、アテノロール、フロセミドであった。2005 年 6 月 17 日、治験薬の 14 回目の投与から 35 日後、延長期の初回投与前に、被験者は重度の左胸膜痛を発現した。息切れは報告しなかった。治験実施施設に滞在中に、疼痛が増し、息切れが生じ始めた。ルームエアでの酸素飽和度は 98%、呼吸数は 26 拍/分、脈拍は 80 拍/分から 98 拍/分に増加した。被験者は緊急治療室に送られ、その後精密検査のために入院した。胸部 X 線写真及び CT 血管造影図はどちらも陰性であった。本事象のために治験薬の投与が中断された。適切に治療され、2005 年 6 月 21 日に胸膜炎は回復と判断された。治験責任医師は、胸膜炎（中等度）は治験薬と多分関連しておらず、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US003-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00262
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（胸痛［非心臓性］）

被験者 US003-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 54 歳白人女性。2004 年 1 月 7 日、プラセボの初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期及び延長期を完了し、治験薬の最終投与は 2005 年 7 月 5 日であった。病歴は、胸膜炎及び小児期の肝炎であった。合併症は、アレルギー性副鼻腔炎、片頭痛、緑内障、過敏症（環境性）、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、卵管結紮、甲状腺機能低下症、発疹、骨減少症、喘息、不安、関節炎、白血球減少症、疲労、粘膜潰瘍、関節痛、無食欲、末梢性浮腫、筋肉痛、呼吸困難、クッシング症候群、間質性肺疾患、閉経、高血圧 [1]、頬部紅斑、脱毛、左手首の圧痛であった。スクリーニング時の身体検査で、頬部紅斑、脱毛症、滑膜炎、左手首の圧痛が明らかになった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、フルチカゾンとサルメテロール、モメタゾン、ノルトリプチリン、ブリモニジン、ラベプラゾール、ベンラファキシン、プロポキシフェン、レボチロキシン、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、トリアムテレンとヒドロクロロチアジドであった。

被験者は、2004 年 12 月 1 日、治験薬の 13 回目の投与から 21 日後に、胸痛のために入院したことを治験実施施設に伝えた。心エコー図は正常であったと述べた。被験者は、時前の 10 日間、背部に放散する胸骨後痛を訴えていた。本疼痛は通常労作時に生じた。2004 年 12 月 2 日、心臓負荷試験を行い、心筋虚血を示唆する重大な ST 及び T 変化は認められなかった。安静時の血圧は 130/84 mmHg で、140/90 mmHg に増加した。試験時に不整脈は認められず、胸痛、異常な息切れ、めまいはなかった。安静時心電図は、洞性頻脈を示し、正常であった。トロポニンは陰性（0.02）で、CPK は 50 であった。胸部 X 線写真は無気肺を示したが、それ以外は正常であった。CT スキャンで、肺塞栓症は陰性であった。2004 年 12 月 2 日の夕方退院した。胸痛は回復と判断された。

2004 年 12 月 29 日、被験者は 2004 年 12 月 26 日から胸痛があり、同日の夕方胸痛のために入院したと治験実施施設に報告した。顧問心臓病専門医の報告には、1 時間の息切れと発汗を伴う胸骨後中下領域の重苦しさを訴えて被験者が受診したとあった。症状は背部に放散し、その後徐々に軽減した。CPK 酵素は陰性であった。過去 4 ヵ月にわたってこれらの症状が発現し、1 日 1 回から 2 回ほど発現し、数分から数時間持続した。安静時、ストレスのある状況、あるいは身体的ストレス下で発現した。心電図は洞性頻脈を示したが、それ以外は正常であった。臨床検査結果は、クレアチニン 1.0 mg/dL、白血球数 6.8、赤血球数 4.58、ヘモグロビン 12.4 であった。多分急性冠不全だと思われた。2004 年 12 月 27 日、心臓カテーテルで右冠動脈の 20～50%の閉塞が明らかになった。駆出率は 70%であった。必要に応じてニトログリセリン、及びジルチアゼムを処方された。だが、治験責任医師は、この胸痛エピソードは被験者の併存症の胃食道逆流性疾患が原因だと判断した。胸痛のどちらのエピソ

ードに対しても治験薬に対して処置は取られなかった。治験責任医師は、胸痛エピソード（中等度）はどちらも治験薬と関連しておらず、併存症の胃食道逆流性疾患が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-0049
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US005-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳白人女性。2004 年 2 月 12 日、プラセボの初回静脈内投与を実施した。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与した。被験者は治療期及び延長期を完了し、延長期の最終来院は 2005 年 7 月 28 日であった。病歴は、胸膜炎、尿路感染症、子宮頚管拡張と掻爬、卵巣嚢胞、呼吸困難であった。合併症は、月経困難症、乾性角結膜炎、胃食道逆流性疾患、片頭痛、感覚鈍麻、知覚異常、霧視、皮膚弛緩症、眼乾燥、網膜色素脱失、めまい、口内乾燥、胸膜痛、体重増加、体液貯留、口渇、気管支炎、頻尿、背部痛、関節炎、脱毛症、月経不順、不眠症、疲労、血沈亢進、関節痛、筋肉痛、胃炎、肋軟骨炎、喫煙（1 箱/日を 20 年間）、薬物過敏症（サルファ剤）であった。スクリーニング時の身体検査で、顔面紅斑、手関節及び手首関節の関節痛、毛髪菲薄化が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、メフェナム、ジクロフェナク、フロセミド、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、総合ビタミン剤、人工涙液、ロペラミド、アセトアミノフェンとヒドロコドン、フェキソフェナジン、パントプラゾールが含まれていた。

2004 年 6 月 14 日、治験薬の 6 回目の投与から 11 日後、悪化する胸骨中線の胸痛が生じ、深呼吸によって悪化した。胸痛と関連して息切れが生じ、労作とは関連していなかった。左腕のピリピリ感と前頭部痛も訴えた。2004 年 6 月 15 日、被験者は治験実施施設に症状を伝え、心臓検査のために緊急治療室に移された。同日、入院した。X 線写真で胸部の急性プロセスのエビデンスは認められなかった。トロポニン値は陰性であった。心電図から、洞調律は正常で、虚血性変化はないことがわかった。造影剤を用いない脳 CT スキャンの結果は、正常範囲内であった。2004 年 6 月 16 日、安静時のマルチゲートスキャン（MUGA）から、心筋血流は正常、左室壁運動と収縮機能は正常、左室駆出率は 75%であることがわかった。2004 年 6 月 17 日、非心臓性胸痛は回復し、同日に被験者は退院した。2004 年 6 月 22 日、胸膜炎（非心臓病性胸の原因）が診断され、プレドニゾンで治療された。2004 年 6 月 29 日、胸膜炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、胸膜炎（中等度）は治験薬と多分関連がなく、SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00233
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝の変形性関節症増悪）

64 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 16 日から開始した。

被験者はプラセボ群に割付けられた。

延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 29 日であった。

病歴には、両側性手根管症候群、手根管除圧、子宮全摘、呼吸困難、多汗症、滑液包炎、脊椎症、脊柱管狭窄症、上気道感染、及び感覚鈍麻が含まれていた。

合併症には、変形性関節症、肥満、高血圧、高トリグリセリド血症、喘息、浮腫、インスリン非依存性糖尿病、滑膜炎、高血糖、変形性関節症、眼乾燥、光線過敏性反応、不眠症、発疹、粘膜潰瘍、甲状腺機能低下症、うつ病、疲労、下痢、頭痛、薬物過敏症（フェノバルビタール及びサルファ剤）、斑状出血、外骨腫、筋肉痛、多発性関節炎、皮膚血管炎、喘息、高脂血症、及び喘息が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両腕の発赤部、両膝の滑膜炎及び腫脹、及び爪囲紅斑が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、グルコサミン／コンドロイチン、メトトレキサート、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、prednisone、ニフェジピン、カリウム、ヒドロクロロチアジド、ビタミン C、オメガ 3、カンデサルタン、メトプロロール、レボチロキシン、イプラトロピウム／サルブタモール、総合ビタミン、カルシウム、葉酸、クロニジン、グリベンクラミド／メトホルミン、carisoprodal、及びヒドロキシジンが含まれていた。

7 回目の治験薬投与開始から 8 日後の 2004 年 7 月 9 日に、左膝の変形性関節症増悪が発現した。ひどい痛み、腫脹、こわばり感、ポッピング及びひっかかり感が認められた。検査にて、左膝が関節線に沿ってひどい圧痛があり、腫脹及び軋轢音を伴っていた。2004 年 10 月 18 日、被験者は、選択的左膝関節置換術のために入院した。理学療法を開始し、著しい改善が認められた。深部静脈血栓症予防のために、ワーファリンが投与された。置換関節の回復を助けるために持続受動運動装置が設置された。術後 4 日目に、被験者はバランスを崩して、後ろに転倒し、背部を傷めたが、重大な損傷は負わなかった。入院期間を通じて、創部は清潔で乾燥していた。ヘモグロビン値は安定していた。術後、左膝の変形関節症増悪は回復したとみなされた。2004 年 10 月 23 日、独立歩行にて動けるようになり、退院した。院時、INR 値は 1.6 であった。治験薬の投与は継続した。　治験責任医師は、左膝の変形関節症増悪（中等度）と治験薬との因果関係はなく、膝の変形性関節症によるものである可能性の方が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、変形性関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00066
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺機能検査値低下［一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の急で重大な低下］

23 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 3 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。

被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 5 日であった。病歴には、非心臓性胸痛、呼吸困難、咳嗽、頭痛、縦隔鏡検査正常、側腹部痛、ストレス症状、縦隔リンパ節腫脹、肺炎、及び血小板減少症が含まれていた。合併症には、リンパ節症、労作時呼吸困難、心嚢液貯留、疲労、シェーグレン症候群、クッシング様症状、関節痛、関節炎、発疹、末梢性浮腫、息切れ、心膜炎、胸膜炎、甲状腺機能低下症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、頬部皮疹、両側性鼻粘膜びらん、及び柔軟な可動性リンパ節（前頚三角）が認められた。

肺評価に関する報告：2003 年 4 月 25 日、造影剤使用/未使用胸部 CT にて、びまん性リンパ節症及び若干の両側性胸水が認められた。2003 年 5 月 9 日、胸部 X 線にて気胸は認められなかった。2003 年 8 月 7 日、息切れ及び SLE に対する肺の診断的評価にて重度の肺の拘束性障害及び中等度の拡散容量減少が認められ、労作時呼吸困難があることを示唆していた。安静時の呼吸困難はなかった。2003 年 9 月 16 日、造影剤使用/未使用胸部 CT にて、肺塞栓症、肺炎、及び気胸は認められなかったが、直径 3-10 mm の肺結節が 5 ヵ所及び不定型濃度の帯状影を示す無気肺が認められた。2004 年 3 月 2 日、造影剤を用いた胸部 CT にて、多発性肺結節は不変であり、感染後遺症である可能性が高くなった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、リセドロン酸、prednisone、及びアザチオプリンが含まれていた。

治験薬の 9 回目投与から 19 日後の 2004 年 7 月 5 日に、肺の診断検査が実施され、肺機能低下（肺拡散機能の急で重大な低下）が認められた。診断報告書には、労作時呼吸困難についても記載されていた。安静時の呼吸困難はなかった。2004 年 7 月 5 日、労作時酸素測定が実施された。座位時の心拍数は 74 回/分で酸素飽和度は 100%であった。トレッドミルで 10%の傾斜をつけて 2.0 マイル/時で 5 分間歩行した後の心拍数は 129 回/分で酸素飽和度は 94%であった。さらに 1 分間の座位の後、心拍数は 74 回/分に減少し、酸素飽和度は 98%であった。全般的にわずかに息切れが認められた。2004 年 7 月 9 日、肺の検査で肺容量の急激な減少、特に拡散容量が 2003 年 8 月と比較して減少していることが分かった。しかしながら、呼吸時の酸素飽和度は正常であり、歩行検査でも中止することなく実施できた。また、酸素飽和度が 94%未満になることなく、4 階分の階段を上がることができた。2004 年 7 月 6 日、心電図にて、左心室、右心室ともに大きさと機能は正常であったが、右房に軽度拡張が

認められた。推定肺動脈圧は正常であった。続発性肺高血圧症のエビデンスは認められなかった。2004 年 7 月 7 日、肺結節が認められた。これは既存のものではないか、又は既存のものが増大したもののどちらかであった。治験責任医師は、リンパ腫を懸念したが、1 回目の生検の結果は陰性であり、2 回目の生検の結果では結論は出なかった。2004 年 7 月 9 日、下肢の Duplex 法による検査では、深部静脈血栓症の明らかなエビデンスは認められなかった。治験薬の投与は継続した。肺機能検査値低下は未回復とみなされた。治験責任医師は肺機能検査値低下（重度）と治験薬とは多分関連がなく、既存の SLE によるものである可能性が高いとの見解を示した。

2005 年 4 月 13 日、呼吸器科医を再受診した。肺機能テストで、努力肺活量（FVC）2.40 L、37%、予測 FVC は 2.13 L、39%であることがわかった。1 秒間の予測努力呼気量（FEV1）/FVC は、0.89 であった。総肺容量は予測値で 3.70、67%であった。拡散容量は、予測値で 18.7 L、59%であった。2004 年 12 月 8 日の測定値と比較すると、FVC は 2.4 L と改善傾向にあった。2004 年 7 月 23 日の初回測定値（予測値 1.79 L、42%）と比較すると、FVC の有意な改善を表していた。しかしながら、拡散容量値は、元来安定しているものである。CT スキャンの結果を比較してみると、多数の小さな肺結節が両肺に散見されるが、縮小しているように見えた。線維性変化は認められなかった。その時点で、肺拡散能の低下は改善してきていることがわかった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺機能検査値低下と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00193
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脊椎症（L1-L2 の脊椎症増悪）

53 歳の白人男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2003 年 12 月 17 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 4 回受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、2005 年 7 月 18 日に、Week 8 の Follow-up のために受診した。病歴には、椎間板突出、帯状疱疹、鼠径ヘルニア及び鼠径部ヘルニア修復、脊椎手術（腰部 3 回）、外科手術（背部 2 回）、手根管除圧、椎間板修復、股関節手術、丘疹性皮疹、骨手術（左尺骨）、及び背部痛が含まれていた。合併症には、不眠症、疲労、倦怠感、抗リン脂質抗体症候群、睡眠時無呼吸症候群、筋炎、関節炎、血管炎、薬物過敏症（バンコマイシン、ニフェジピン、レボフロキサシン、シクロホスファミド、エリスロマイシン、及びメトトレキサート）、骨壊死、異栄養性石灰化、末梢性浮腫、筋骨格硬直、血栓性静脈炎、高血圧、糖尿病、うつ病、脊椎症、肺線維症、副腎機能不全、不安、高コレステロール血症、ニューロパチー、甲状腺機能低下症、背部痛、神経根障害、心膜炎、肥満、及び変形性関節症が含まれていた。スクリーニング時の検査では、石灰沈着症、粘膜乾燥、手関節部の可動域減少及び肥厚、爪囲梗塞、及び右下肢の感覚減退が認められた。併用薬には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、及びセファレキシンが含まれていた。

治験薬の第 8 回目投与 13 日後の 2004 年 6 月 14 日に、L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のために入院した。古い Steffee プレート及びスクリューは除去された。2004 年 6 月 23 日、創部周囲に軽微な感染症を発現し、セファレキシンによる治療を 1 週間受けた。2004 年 6 月 16 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。本事象は、後遺症を残して回復した。治験責任医師は、脊椎症（中等度）は合併症であり、治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00216 and HGS1006-SL-00338
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（術後腰部血腫）、漿液腫（術後腰部漿液腫）、椎間板変性症（L4-L5 椎間板変性増悪）、処置後ドレナージ（術後腰部漿液腫ドレナージ）、創傷感染（腰部創傷感染）

病歴に L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のための入院（報告書 No. HGS1006-SL-00193 参照）が追加された。これらの有害事象発現時に服用していた薬剤には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、セファレキシン、オキシコドン/アセトアミノフェン、及び cyclobenzaprine が含まれていた。2004 年 6 月 14 日に、1 回目の背部手術を受けた後、背部から下肢にかけての痛みが続いた。創部は腫れて赤くなっていた。ドレナージを実施したが、内容物には血液が含まれていた。治験薬の第 9 回目投与から 7 日後の 2004 年 7 月 8 日に、腰部 CT ミエログラフィーにて軽度の前方すべり症及び L1-L2 での完全閉塞が認められた。治験薬の第 9 回目投与から 22 日後の 2004 年 7 月 23 日に、L1-L2 に対する 2 回目の手術が実施され、皮下漿液腫を排出し、L1-L2 周囲の血腫を除去した。2004 年 7 月 25 日、被験者は、退院した。2004 年 7 月 27 日、術前の痛みはほぼ消失していた。術後腰部漿液腫及び術後血腫は、2004 年 7 月 25 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、術後腰部漿液腫（中等度）及び術後血腫（中等度）は、直近の L1-L2 へのプレート装着術によるものであり、治験薬とは関連なしと述べた。2004 年 8 月 9 日頃、再度下肢痛が発現し始めたが、メチルプレドニゾロン 2 パックにて対処された。

治験薬の第 14 回目投与から 26 日後の 2004 年 12 月 20 日に、椎間板変性増悪のため、L4-L5 の選択的腰椎椎弓切除を受けることになり、入院した。2004 年 12 月 22 日、被験者は、退院した。2005 年 1 月 3 日、漿液腫ドレナージ及び創傷感染のため入院した。2005 年 1 月 6 日、被験者は、退院した。漿液腫ドレナージは回復したとみなされた。創傷感染は未回復であり、外来で抗生剤投与にて対処された。腰部創傷感染は増悪し続け、緑膿菌によるものであると考えられた。外来にて、セファゾリン、セフェピム、及びダプトマイシンの静脈投与にて処置を受けた。治験責任医師は、椎弓切除に至った L4-L5 の椎間板疾患増悪（中等度）、腰部漿液腫ドレナージ（中等度）、及び腰部創傷感染（中等度）と治験薬とは関連なく、合併症の変性椎間板疾患によるものである可能性の方が高いと述べた。治験薬の投与は継続した。しかしながら、創傷感染のため、延長試験中に治験薬の投与は中止された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、処置後血腫、漿液腫、椎間板変性症、処置後ドレナージ、創傷感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00196
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

病歴に L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のための入院（報告書 No. HGS1006-SL-00193 参照）、術後ドレナージ及び創部感染（報告書 No. HGS1006-SL-00216 参照）、及び術後血腫及び漿液腫（報告書 No. HGS1006-SL-00338 参照）が追加された。本事象発現時に服用していた薬剤には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、セファレキシン、オキシコドン/アセトアミノフェン、及び cyclobenzaprine が含まれていた。延長試験にてベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与から 21 日後の 2005 年 1 月 18 日に、労作時呼吸困難、息切れ、及び心窩部/胸骨下胸痛が発現し始めた。それまでの数日間に放散性ではない軽度のプレッシャーを胸骨後に認めていたが、痛みが長引くようになり、懸念するようになった。この不快感は、横たわると増悪した。2005 年 1 月 20 日、被験者は入院した。胃腸薬の混合剤の投与を受けたが、改善は認められなかった。酸素及びニトログリセリンの投与によっていくばくか和らいだ。心電図が 2 回実施され、多源性心房頻脈が認められた。胸部 X 線検査では急性期の変化は認められなかった。心酵素 6 時間値は、CK 724、CK-MB 10.7、トロポニン 0.1 ng/mL 未満であった。胸部 X 線及び心エコーは正常であった。2005 年 1 月 23 日、胸痛は、後遺症を残して回復したとみなされた。入院中、椎弓切除後の術後腰部創部感染に対して、セファゾリン、シプロフロキサシン、及びマキシピームの静脈投与を受けた。2005 年 1 月 23 日、被験者は、退院した。これらの事象により、治験薬の投与は中断されたが、後に再開され、現在は継続中である。

2005 年 4 月初旬に、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルは除去された。陰圧補助閉鎖治療装置が装着され、包帯交換が実施された。被験者は、右臀部周辺及び脚から膝にかけての側面に限局された右脚痛を訴え続けていた。起立時や歩行時には、疼痛は膝を超えて足部まで及んだ。被験者によると、痛みは、10/10 であった。被験者は外科医を受診したが、外科医は、硬膜外膿瘍や手術を要するようなその他の病態はないと考えた。骨スキャンが実施されたが、椎骨や股関節に限局性の所見は何も認められなかった。被験者は、右股関節部骨壊死のこれ以上の虚脱に耐えられなかった。担当の治験責任医師は、ループス再燃の症状はなく、再燃を示唆するものはないが、長期にわたるコルチコステロイド療法により背部の離開外科創傷の治癒が芳しくなく、メシチリン耐性黄色ブドウ球菌感染が続発していると述べた。慢性的な免疫抑制が、漿液腫や離開そのものの発現の主たる要因ではないが、創部感染再発の複雑要因となっていた。被験者は、軽度の後天性低ガンマグロブリン血症を有すると記録されており、これが創部感染の危険因子となっている可能性があった。

治験責任医師は、被験者と今後の治験参加中の様々な合併症について議論し、治験薬の投与を中止することで合意した。被験者は、Day532（主治医には 5 月 24 日、外科医には 5 月 25 日）で受診を中止し、最終検査は 2005 年 9 月であった。治験責任医師は、胸痛（心臓性）（重度）と治験薬とは関連なく、合併症の糖尿病、心膜炎、及び肥満と関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00044
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス感染（急性ウイルス症候群）

21 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 4 月 28 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 10 月 12 日であった。病歴については報告されていない。合併症には、腎炎、喘息、貧血、高血圧、胃食道逆流疾患、蛋白尿、脱毛症、関節炎、及びうつ病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両膝の滑膜炎が認められた。併用薬には、prednisone 及びミコフェノール酸が含まれていた。また、その他の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、サルブタモール、ランソプラゾール、リシノプリル、メドロキシプロゲステロン、ヒドロクロロチアジド、カルシウム、アセトアミノフェン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

2004 年 5 月 13 日、尿路感染症を発現し、2004 年 5 月 14 日よりスルファメトキサゾール/トリメトプリムによる治療を開始した。治験薬の初回投与から 17 日後の 2004 年 5 月 15 日に、関節痛増悪及び嘔吐を発現した。被験者は「食べたものは全て吐き戻すようになってしまった」。また、38.2 度の発熱を伴う悪心を発現した。2004 年 5 月 17 日、救急医療室にて、悪心、嘔吐、及び脱水が認められた。生理食塩水、プロクロルペラジン、メチルプレドニゾロン、及びセフトリアキソンにて治療を受けた。その後、被験者は、頭痛、悪心、及び嘔吐のため、入院した。筋肉痛、関節痛、及び頭痛は増悪した。頭痛が認められていたため、急性中枢神経感染も懸念された。脳脊髄液検査では、感染は認められなかった。尿検査で膀胱炎が認められたため、セフトリアキソンにて治療を受けた。脱水に対しては、生理食塩水が投与された。腎臓専門医は、被験者は、SLE の再燃というよりはウイルス感染に罹患しており、悪心、嘔吐、及び脱水は、ウイルス感染に続発しているように感じた。2004 年 5 月 18 日、ウイルス感染は回復したとみなされ、2004 年 5 月 19 日、被験者は退院し、自宅療養となった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス感染（中等度）と治験薬とは多分関連ないが、既存の SLE によって引き起こされた可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00270
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	小腸閉塞（部分的小腸閉塞）

44 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 3 月 24 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 12 日であった。病歴には、無菌性髄膜炎、筋炎、軟骨軟化症、腎不全、胆嚢切除、ジストニア、開胸（2 回）、副鼻腔手術、低マグネシウム血症、低カリウム血症、卵巣嚢胞、卵巣摘除、腸管穿孔、肩回旋筋腱板修復、肺炎、腓骨骨折、関節脱臼、腓骨骨折治療、副鼻腔炎に伴う頭痛、及び帯状疱疹が含まれていた。合併症には、慢性疲労症候群、クームス試験陽性、白血球減少症、多発性関節炎、胸膜炎、肺新生物（間欠性肺結節）、漿膜炎、粘膜潰瘍、脱毛症、薬物過敏症（ジフェンヒドラミン、麻酔剤、及びアンピシリン）、乾燥症候群、筋肉痛、耳下腺腫大、甲状腺機能低下症、高血圧、季節性アレルギー、心雑音、腹水、胃食道逆流性疾患、悪心、消化管運動障害、乾癬、レイノー現象、緊張性頭痛、血小板減少症、及び頭痛が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、鼻潰瘍、乾燥、収縮期性心雑音、腹水、指及び手首関節の腫脹、及び滑膜炎が認められた。併用薬には、グルコサミン、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、ミコフェノール酸、プロメタジン、カルシウム、スマトリプタン、アスピリン、butalbital/アセトアミノフェン/カフェイン、オロパタジン、レボチロキシン、cyclobenzaprine、ラミプリル、ヒドロクロロチアジド、モンテルカスト、及びオメプラゾールが含まれていた。治験薬の 10 回目投与から 12 日後の 2004 年 11 月 20 日に、腹痛が発現した。2004 年 11 月 22 日、腹部 X 線検査にて、非特定な腹部ガスパターンが認められたが、閉塞のエビデンスはなかった。治験薬の 10 回目投与から 15 日後の 2004 年 11 月 23 日、被験者は入院した。入院記録によると、部分小腸閉塞の可能性があった。被験者は、2 ヵ月前から断続的に便秘があったと報告した。胃腸科専門医は、ポリエチレングリコール及び温水浣腸を処方し、この治療は奏功しなかった。入院中、2004 年 11 月 26 日まで経鼻胃チューブが留置された。その後、食事は、清澄流動食から固形食になった。2004 年 11 月 27 日、被験者は退院した。部分的小腸閉塞は回復したとみなされたが、腹痛は続いており、被験者は、ポリエチレングリコールを 3 回/日服用し、軟便を促した。2004 年 12 月 30 日、尿路感染症治療のため、レボフロキサシン及び phenazopyridine が 2 日間投与された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、部分的小腸閉塞（重度）と治験薬とは多分関連なしとし、消化管運動障害によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、小腸閉塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00343
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	癒着（骨盤-腹部癒着）

38 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 5 月 21 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 7 日であった。病歴には、発熱、口腔内潰瘍形成、レイノー現象、胸膜炎、貧血、腹式子宮摘除、術後癒着剥離に対する腹腔鏡下手術及び試験開腹（2 回）が含まれていた。合併症には、光線過敏性反応、脱毛症、網状皮斑、関節痛、眼乾燥、子宮内膜症、抗リン脂質抗体症候群、うつ病、凝固因子異常、関節炎、不眠症、及びエストロゲン/テストステロン欠乏症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、セレコキシブ、prednisone、セルトラリン、クロピドグレル、ゾルピデム、人工涙液、カルシウム、セチリジン、及びヘパリンが含まれていた。

治験薬の 9 回目投与から 17 日後の 2005 年 2 月 7 日に、被験者は、骨盤-腹部癒着疾患及び可動部位が限定される骨盤部-腹部痛増悪のため受診した。2005 年 2 月 23 日、試験開腹、癒着剥離、及び大網切除のため入院した。2005 年 2 月 27 日、骨盤-腹部癒着は、回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 3 月 10 日、経過観察にて受診し、術後の検査結果は落ち着いていることが分かった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、骨盤-腹部癒着（中等度）と治験薬とは関連なく、過去の外科的処置によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、癒着と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US032-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00288
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（痙攣発作を伴うループス再燃）、腹痛［ループス再燃-疼痛増悪（全身性疼痛、腹部での増悪）］

41 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 4 月 26 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 10 日であった。病歴には、喘息、卵管結紮、白血球減少症、血小板減少症、脳炎、腎炎、胸膜炎、胸水、肺炎、せつ、クッシング症候群、痙攣、腎不全、溶血性貧血、汎血球減少症、心膜炎、低血糖症、及び子宮頚部スミアが含まれていた。合併症には、貧血、高血圧、甲状腺機能低下症、関節炎、疲労、関節痛、膝蓋大腿関節痛症候群、汗腺感染、皮下組織膿瘍、及び糸球体腎炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、クッシング様症状、手首関節及び指関節の滑膜炎、肩圧痛、及び両膝の圧痛及び浮腫が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、prednisone、エナラプリル、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ムピロシン、セファレキシン、hydrocodone、メトプロロール、エポエチンアルファ、及びフルコナゾールが含まれていた。

治験薬の 13 回目投与から 4 日後の 2005 年 3 月 7 日に、痙攣発作及び疼痛増悪を伴うループス再燃のため入院した。Prednisone が増加され、フェニトインでも治療を受けた。2005 年 3 月 11 日、痙攣発作及び疼痛増悪を伴うループス再燃は回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 3 月 12 日、疼痛増悪により再入院した。疼痛増悪は、「全身性、特に腹部」、「恐らくフェニトイン中毒によるものである」と評価された。肝機能検査（詳細不明）の結果、値の上昇が認められ、そのこともフェニトイン中毒によるものであると考えられた。フェニトインは中止された。2005 年 3 月 19 日、疼痛増悪（全身性、特に腹部）は回復し、同日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、痙攣発作を伴うループス再燃（重度）、疼痛増悪（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。また、痙攣発作は、SLE によるものである可能性が高く、疼痛増悪は、フェニトイン（中毒）によるものである可能性が高いとも述べた。治験責任医師は、被験者が入院しており、痙攣発作を伴うループス再燃は生命を脅かす事象であるため、重篤であると判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、痙攣及び腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US032-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00319
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	せつ（上唇のできもの）

病歴に、2005 年 3 月 7 日に痙攣及び腹痛にて入院（報告書 No. HGS1006-SL-00288 参照）が追加された。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、prednisone、エナラプリル、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ムピロシン、セファレキシン、hydrocodone、メトプロロール、エポエチンアルファ、及びレベチラセタムが含まれていた。

治験薬の 14 回目投与から 10 日後の 2005 年 5 月 20 日に、上唇の腫脹が発現し、その後、それはできものへと発展したため、入院した。バンコマイシン及びイミペネム/シラスタチンにて治療を受けた。腫脹は治まり、2005 年 5 月 23 日、できものは回復したとみなされた。同日、被験者は退院した。2005 年 5 月 28 日、ムピロシンにて治療を受けた。治験薬の投与は中断された。2005 年 6 月 23 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、上唇のできもの（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、せつと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00326
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増悪）

29 歳の白人男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 25 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 2 日であった。病歴には、ループス腎炎、深部静脈血栓症（下肢）、光線過敏性反応、及び関節痛が含まれていた。合併症には、関節炎、抗リン脂質抗体症候群、プロトロンビン時間延長、疲労、末梢性ニューロパチー、高血圧、及び指血管炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、ワーファリン、ベナゼプリル、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、及びナプロキサンが含まれていた。

治験薬投与開始日の 2004 年 2 月 25 日に、ベースラインにて 24 時間尿中蛋白増加が認められた（221 mg;正常範囲＜150/24 時間、下記の表参照）。24 時間尿中蛋白は増加し続け、2005 年 3 月 11 日までに 4944 mg となった。蛋白尿増悪により、治験薬の 15 回目投与は延期となった。同日、腎生検実施予定となり、被験者は入院した。腎生検は、実施されなかったが、高用量のメチルプレドニゾロンが静脈投与された。2005 年 3 月 23 日、prednisone 及びミコフェノール酸の経口剤の処方を受け、被験者は退院した。治験薬の投与は中断された。2005 年 4 月 8 日、蛋白尿増悪は回復したとみなされた。治験責任医師は、蛋白尿増悪（重度）と治験薬とは多分関連なく、基礎疾患の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

	2004/02/25	2004/03/26	2004/04/21	2004/07/19	2004/08/11	2004/10/13	2004/12/10
尿中蛋白	221	207	403	1678	535	1891	2424
CrCl	104	163	203	154	56	119	124
	2005/02/04	2005/03/11	2005/03/18	2005/03/20	2005/03/21		
尿中蛋白	3129	4944	≥ 300	≥ 300	≥ 300		
CrCl	150	137					
尿中蛋白正常範囲：=<150 mg/24 時間							
クレアチニンクリアランス（CrCl）正常範囲:86～125 mL/mn/1.73							

被験者番号	US044-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00134
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃十二指腸炎（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）

34 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 20 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期治療を終了し、延長期でベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2 回受けた後、薬効欠如により治験薬の投与を中止した。2005 年 7 月 14 日、被験者は、Week 8 にて受診した。病歴には、筋炎、関節炎、脱毛症、うつ病、帯状疱疹、レイノー現象、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、痔核、血便排泄、及び疲労が含まれていた。合併症には、健忘及び肥満が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、収縮期性心雑音、手掌及び指先の紅斑、足脈拍減少、軽微な記憶障害が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

2004 年 10 月 1 日、予定受診のため、クリニックを訪れた。被験者は、悪心、嘔吐、食欲不振、及びここ 10 日間以上で約 2.7 キロの体重減少（治験薬の 9 回目投与から 19 日後の 2004 年 9 月 22 日から）があったと訴えた。腹痛、発熱、及び悪寒はなかった。同日、10 回目の治験薬が投与された。この日までの 2 週間、時々血塊を伴う断続的で無痛性の血便排泄が続いていた。下痢はしていなかった。腹部検査では特筆すべき所見はなかった。2004 年 10 月 5 日、上部消化管内視鏡検査及び軟性 S 状結腸鏡が実施され、びまん性びらん性胃十二指腸炎が認められた。パントプラゾールにて対処した。病理学的検査では、炎症が認められたが、悪性ではなく、染色法にてヘリコバクターピロリ及びサイトメガロウイルスは検出されなかった。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、胃十二指腸炎（重度）は、併用薬のミコフェノール酸によって引き起こされた可能性が高い（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）が、治験薬との関連性も否定できないと述べた。ミコフェノール酸は中止され、症状は徐々に改善した。2004 年 11 月 12 日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）にて正常な食道、胃、及び十二指腸球部の粘膜が認められ、胃十二指腸炎は回復したとみなされた。2004 年 11 月 9 日、治験薬の投与が再開され、11 回目の投与が実施された。注入時反応はなく、被験者の状態は良好で、胃腸障害もなかった。ミコフェノール酸は再開されなかった。治験責任医師は、胃十二指腸炎（重度）は、併用薬のミコフェノール酸によって引き起こされた可能性が高い（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）が、治験薬との関連性も否定できないと述べ、関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃十二指腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00292
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜心膜炎（胸膜心膜炎）、非心臓性胸痛［胸痛（非心臓性）］

42 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 6 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 13 日であった。病歴には、脱毛症、卵管結紮、血尿、ループス腎炎、及び最近の喫煙中止が含まれていた。合併症には、糸球体腎炎、糖尿病、疲労、関節痛、関節炎、頭痛、胃食道逆流疾患、口内乾燥、ラテックスアレルギー、薬物過敏症（コデイン、オキシコドン／アセトアミノフェン）、喘息、皮膚病変、白血球破砕性血管炎、筋肉痛、及び不安が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頚部、背部、及び胸部の斑状丘疹状皮疹/蕁麻疹様皮疹、頬部皮疹、及び指の浮腫、熱感、発赤、及び疼痛が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、サリドマイド、ナプロキセン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、及びセチリジンが含まれていた。

治験薬の 11 回目投与から 10 日後の 2005 年 3 月 28 日に、息切れ及び胸痛（医学的に重要）を発現し、救急医療室を受診した。症状は増悪し、2005 年 4 月 5 日、被験者は入院した。SLE に続発する胸膜心膜炎と診断された。2005 年 4 月 7 日、被験者は退院した。2005 年 4 月 9 日、胸痛を訴え、入院した。2005 年 4 月 10 日、胸痛は回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 4 月 22 日、胸膜心膜炎は回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、胸膜心膜炎（重度）及び胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なしと述べた。また、胸痛は、SLE に続発する胸膜心膜炎によるものである可能性が高いとも述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜心膜炎、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00403
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ヘモグロビン減少（ヘモグロビン低値）、ヘマトクリット減少（ヘマトクリット低値）

病歴に、胸膜心膜炎及び非心臓性胸痛による入院（報告書 No. HGS-1006-SL-00292 参照）が追加された。　本事象発現時の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、サリドマイド、ナプロキセン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、セチリジン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

延長試験期間中のベリムマブ 10.0 mg/kg の 5 回目投与を受けた 2005 年 12 月 2 日、臨床検査結果にて、ヘモグロビンが 5.5 g/dL、ヘマトクリットが 17.2%であることがわかった。再検査によって確認されたが（臨検値未報告）、やはり結果は重篤であったため、治験コーディネーターに知らされた。2005 年 12 月 5 日、ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値のため、入院した。被験者からの訴えはなく、関連する臨床的な徴候や症状も認められなかったため、治療は実施されなかった。2005 年 12 月 6 日、臨床検査にて、ヘモグロビンが 13.5 g/dL、ヘマトクリットが 41.4%であった。ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値は回復したとみなされ、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、ヘモグロビン低値（重度）及びヘマトクリット低値（重度）と治験薬とは関連なしと述べ、当初の低値は臨床検査のエラーによるものであると考えた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00031
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	喘息（喘息性気管支炎）

被験者 US006-002 は 45 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 23 日から 2004 年 1 月 26 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 3 回受けた。病歴には、紅斑、口腔内潰瘍形成、喘息、胸膜炎、胆嚢切除、腎結石症、脱毛症、乳房切除、子宮摘出、及び月経過多が含まれていた。合併症には、眼乾燥、高血圧、心筋症、下痢、胃食道逆流性疾患、関節痛、甲状腺機能低下症、睡眠障害、皮膚血管炎、及びアレルギー性鼻炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、頬の紅斑、皮斑様、両足の紫斑、手指の圧痛結節、口腔粘膜乾燥、足関節の圧痛及び腫脹、及び脛骨前面の浮腫が認められた。併用薬にはセレコキシブ、プレドニゾン、レボチロキシン、抱合型エストロゲン、アレンドロン酸、トラマドール、albuterol/イプラトロピウム配合剤、ベナゼプリル、ゾルピデム、及びフロセミドが含まれていた。

2004 年 1 月 6 日から 2004 年 1 月 20 日まで、有害事象である肺炎球菌性肺炎が認められた。治験薬の 3 回目の投与から 11 日後の 2004 年 2 月 6 日に、被験者は発熱を伴わない軽度の咳嗽を発現した。被験者は gatifloxacin の経口投与を受けた。2004 年 2 月 17 日までに、咳嗽の増悪及び労作性呼吸困難が認められたが、その時点で発熱は認められなかった。呼吸器科医に相談し、呼吸器科医が気管支炎に対して 1 クールのレボフロキサシンを処方した。その時点で、胸部 X 線検査の結果は正常であった。その後数日間、被験者の咳嗽は持続し、呼吸困難が増悪した。2004 年 2 月 27 日に被験者は救急部を受診し、喘鳴及び気管支痙攣が認められた。同日、被験者は喘息性気管支炎のため入院した。被験者はセフタジジムの静脈内投与、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、メチルプレドニゾロンの投与、及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤の吸入を受けた。胸部画像検査では、浸潤及び急性疾患は認められなかった。2004 年 3 月 2 日に、肺動脈の CT 血管造影が行われた。2003 年 10 月に行われた CT と比較して、最新の CT では軽度肺底気管支の拡張に変化は認められず、肺塞栓のエビデンスも認められず、右肺上葉に小結節が認められた。肺結節は過去の感染による良性の石灰化であった。2004 年 3 月 3 日、被験者の気管支痙攣は改善したが、ステロイド依存性喘息及び息切れは持続していた。胸部画像検査では急性疾患は認められなかった。感染症は記録されず、被験者の症状は、結局は喘息に起因していた。コルチコステロイドの効果が認められ、2004 年 3 月 5 日に被験者は退院した。被験者の喘息性気管支炎は同日に回復とみなされた。治験薬は重篤な有害事象により投与を中断された。2004 年 3 月 18 日に被験者の要望により本治験を中止した。治験責任医師は、喘息性気管支炎（中等度）は治験薬とは多分関連なく、被験者の基礎疾患である喘息による可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00191
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	錯感覚（錯感覚）

被験者 US013-013 は 30 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 13 日から 2004 年 9 月 7 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 4 回受けた。2005 年 4 月 11 日に、被験者は 24 週目の追跡調査のために来院した。病歴には甲状腺機能亢進症、薬物毒性（カルバマゼピンにより血球減少症が引き起こされた）、帯状疱疹、発熱、脳血管発作、胸膜心膜炎、及び大発作痙攣が含まれていた。合併症には、抗リン脂質抗体症候群、消化不良、腎嚢胞、レイノー現象、青藍色状態、脱毛症、及び関節炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、指に網状皮斑及び腫脹が認められた。併用薬には、プレドニゾン、フェノバルビタール、カルシウム、ワルファリン、pantoprazole、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ビタミン B12、及びエンキサパリンが含まれていた。

治験薬の 4 回目かつ最終投与から 9 日後の 2004 年 9 月 16 日に、錯感覚が発現した。被験者は救急治療室を受診し、一過性脳虚血性発作又は脳卒中を除外するために入院した。CT スキャンでは、軽度萎縮、右頭頂部の陳旧性梗塞が認められ、出血は認められなかった。被験者の錯感覚は治療を行わずに回復した。2004 年 9 月 20 日に被験者は退院した。治験薬に関して講じられた措置はなかった（被験者は被験者の要望により投与を完了しなかった）。治験責任医師は、錯感覚（中等度）は治験薬と関連なく、被験者の抗リン脂質抗体症候群による可能性が最も高いとした。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、錯感覚と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00057
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	蜂巣炎（蜂巣炎、左の前腕及び手）、腱鞘炎（屈筋腱鞘炎）

被験者 US026-004 は 41 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 13 日から 2005 年 1 月 18 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 9 回受けた。病歴には、自然流産、毛包炎、及び霧視が含まれていた。合併症には、線維筋痛、末梢性浮腫、レイノー現象、変形性関節症、脱毛症、疲労、及び不眠症が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、過体重、及び腕の蝶型紅斑、並びに指の滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、トラマドール、エトドラク、トピラマート、アレンドロン酸、カルシウム、及びアミトリプチリンが含まれていた。

2004 年 7 月 16 日ごろ、被験者は予防接種をしていない猫に左手を噛まれた。治験薬の初回投与から 4 日後の 2004 年 7 月 17 日ごろ、手に紅斑及び浮腫が発現した。2004 年 7 月 19 日、紅斑予及び浮腫が悪化したため、被験者は救急治療室を受診した。被験者は蜂巣炎、及び腱鞘炎（屈筋）の可能性と診断され、入院した。罹患した手を挙上させて副木を装着した。被験者は抗菌薬（アンピシリン/スルバクタム配合剤を 4 日間、その後アモキシリン）の投与を受けた。被験者の症状は着実に回復し、2004 年 7 月 23 日に当該事象は回復とみなされた。同日に被験者は退院した（以下の臨床検査データ参照）。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）及び屈筋腱鞘炎（中等度）は、猫に噛まれたことが原因である可能性が最も高く、治験薬とは多分関連なしと判断した。

	2004 年 7 月 19 日	2004 年 7 月 20 日	2004 年 7 月 23 日	2004 年 7 月 24 日
血液培養	菌なし	菌なし	-	菌なし
創傷培養	菌なし	可能性あり、グラム陰性桿菌陽性、グラム陽性球菌陽性	1 種類以上の菌、おそらく汚染	1 種類以上の菌、おそらく汚染
白血球（$\times 10^3$）	6.1	5.2	-	-
ヘモグロビン（g/dL）	13.0	11.4	-	-
ヘマトクリット（%）	37.4	34.0	-	-
赤血球（$\times 10^6$）	4.05	3.64	-	-
好中球（%）	66.1	75.9	-	-
リンパ球（%）	26.5	16.5	-	-

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎及び腱鞘炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00128
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	レンサ桿菌性化膿性関節炎（B 群レンサ球菌による敗血症性関節炎）

被験者 US026-004 は 2004 年 7 月 19 日に蜂巣炎及び腱鞘炎のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00057 参照）。レンサ桿菌性化膿性関節炎発現時の併用薬には、プレドニゾン、ミコフェノール酸、エトドラク、イブプロフェン、quinicrine、トピラマート、アミトリプチリン、トラマドール、ヒドロキシクロロキン、アレンドロン酸、及びカルシウム/ビタミン D 配合剤が含まれていた。治験薬の 9 回目かつ最終投与から 33 日後の 2005 年 2 月 16 日、悪寒及び発熱が発現した。また被験者は発熱後の関節痛の悪化及び発疹を訴えた。2005 年 2 月 21 日、発疹、関節炎、浮腫、クレアチニン増加（3.3 mg/dL）、血中尿素窒素増加（46 mg/dL）、及び好中球数増加が認められ、入院した。被験者のベースライン（Day 0）のクレアチニン及び血中尿素窒素の値はそれぞれ 0.9 mg/dL 及び 14 mg/dL であった。クレアチニン及び血中尿素窒素の増加は脱水が原因であると考えられた。静脈内輸液による水分補給後、被験者のクレアチニンは 1.1 mg/dL に減少した。腎臓専門医はループス腎炎及び腎前性急性腎不全を疑った。腎臓の超音波検査で腎臓の腫大が認められた。

血液専門医が、左股関節から採取した滑液において顆粒球核形の左方移動及び有核赤血球の散在が認められ、これは末梢血液の汚染を示す可能性がある、と報告した。骨髄性細胞に中毒性顆粒形成が認められた。2005 年 2 月 22 日に関節液のグラム染色塗抹検査を実施し、2005 年 2 月 23 日に B 群 β レンサ球菌の代表であるグラム陽性球菌及び多形核白血球が認められた。末梢血液スライドでは、赤血球の意味のある形態変化は認められず、血小板容積の平均値は正常範囲内であった。D ダイマー値は 11.8 mg/L（正常範囲 0.4～2.5 mg/L）で高値であった。尿検査は、赤血球、白血球陰性で、細菌はほとんど検出されなかった。複数の関節穿刺の結果、B 群レンサ球菌陽性であった。2005 年 2 月 23 日に、右膝の関節液の分析で関節液は赤い不透明な液体で、赤血球は 377,500/mm^3 及び白血球は 225,000/mm^3 であった。左股関節液の分析では関節液はピンク色のかすんだ色で、赤血球は 94,000/mm^3 及び白血球は 97,000/mm^3 であった。右母指関節の関節液分析では関節液は不透明の黄褐色の液体で、赤血球数は 70,000/mm^3 及び白血球数は 445,000/mm^3 であった。両膝のドレナージ手術が行われ、コルチコステロイドはベースラインまで漸減された。

被験者の下肢の発疹は最初増悪し、水疱性となった。その後胸膜痛及び肺浸潤が発現し、院内肺炎と考えられた。被験者は、レンサ桿菌性化膿性関節炎の治療及び疼痛管理としてモルヒネ、リファンピシン、hydromorphone、バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤、nafcillin、スルファジアジン銀、ゲンタマイシン、アンピシリン、及びアモキシシリン/クラブラン酸配合剤の投与を受けた。また被験者は入院中に以下の薬剤の投与を受けた：プレドニゾン、albuterol、エノキサパリン、ヘパリン、ミコナゾールクリーム、アセチ

ルシステイン、albuterol/イプラトロピウム配合剤、イプラトロピウム、オキシコドン、ロラゼパム、マグネシウム、カリウム、メチレンブルー、pantoprazole、インスリン、バシトラシン、フロセミド、及び硫酸鉄。臨床検査結果は以下の通りである。

被験者の肥満及び歩行障害の原因である膝関節痛により、被験者はさらに調整を行うために退院してリハビリテーション施設に入所した。リハビリテーション病院の記録では、2005年3月21日、被験者は動作時に左ふくらはぎ下部に疼痛を認めたとのことであった。左ふくらはぎの赤く、硬くて圧痛のある領域は、硬結又は膿瘍[1]のいずれかを伴う蜂巣炎であると考えられた。2005年3月24日に、左腓腹筋の膿瘍の切開及びドレナージを行い、セフォタキシムの静脈内投与が開始された。培養は陰性であった。感染性疾患についての診察では、感染は以前のレンサ桿菌性化膿性関節炎の残存合併症であるということが示唆された。呼吸、直腸、カテーテル先端の培養ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性腸球菌種は依然として陰性であった。2005年3月29日に軽度の発熱が2回（100.2° F及び99.4° F）認められた。切開縫合に損傷はなかったが、縫合部位は依然として腫れており、熱を帯びていた。感染性疾患についての診察では、呼吸、胃腸、泌尿生殖器の症状は報告されなかった。被験者はさらにフルチカゾン/サルメテロール配合剤、pantoprazole、ヒドロコルチゾン、ダルテパリン、albuterol、ジフェンヒドラミン、イプラトロピウム、トラマドール、及びオキシコドンの投与を受けた。セフォタキシムの投与を継続された。2005年4月4日に被験者はリハビリテーション病院から自宅へと退院し、レンサ桿菌性化膿性関節炎は回復とみなされた。治験薬は中止された。2005年5月17日に被験者は治療を中止し、2005年11月22日に24週目の追跡調査を完了した。治験責任医師は、レンサ桿菌性化膿性関節炎（重度）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験責任医師は、左ふくらはぎの蜂巣炎／膿瘍は入院を延長させなかったと判断し、当該事象を重篤な有害事象とはみなさなかった。治験責任医師は左ふくらはぎの蜂巣炎／膿瘍はB群レンサ球菌による敗血症性関節炎と関連ありと判断した。

検査	2005年2月21日	2005年2月22日	2005年2月23日	2005年2月24日	2005年2月25日	2005年2月26日	2005年2月27日	2005年2月28日	2005年3月2日
WBC（K/mm^3）	10.7	14.4	31.0	35.2	29.6	23.0	34.1	17.7	10.6
HGB（g/dL）	11.5	11.5	10.5	11.8	10.0	10.1	10.2	9.9	8.5
HCT（%）	33.5	32.6	39.6	34.2	28.5	29.5	29.3	28.2	23.9
RBC（M/mm^3）	3.52	3.5	3.16	3.64	3.09	3.18	3.14	3.01	2.58
MCH（%）	32.5	32.8	33.2	32.5	32.4	31.8	32.6	32.9	32.8

HCT＝ヘマトクリット、HGB＝ヘモグロビン、RBC＝赤血球数、WBC＝白血球数
正常範囲：WBC（4.0～10.0 K/mm^3）、HGB（12～16.0 g/dL）、HCT（35.0～48.0%）、RBC（3.9～5.30 M/mm^3）、MCH（30～37%）

治験依頼者の見解：

レンサ桿菌性化膿性関節炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US027-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00486
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	妊娠（妊娠）

被験者 US027-015 は 28 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 23 日から 2005 年 5 月 4 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 11 回受けた。合併症には、高血圧、甲状腺機能低下症、脱毛症、滑膜炎、光線過敏性反応、蛋白尿、ループス腎炎、関節痛、季節性アレルギーが含まれていた。スクリーニング時の身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、pimecrolimus クリーム、clocortolone クリーム、levoxythrine、アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、アテノロール、マルチビタミン、ロラタジン、及びドキシサイクリンが含まれていた。

治験薬の 11 回目の投与から 20 日後の 2005 年 5 月 24 日に被験者の妊娠が確認された。治験責任医師は妊娠を医学的に重要な事象と評価した。被験者は定期的に行われる治験来院のため来院し、「月経が遅れている」と報告した。被験者の最終月経日は 2005 年 4 月 25 日であった。また被験者は 2004 年 9 月 1 日に避妊注射（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）を中止していたことを報告しなかった。予定されていた投与前に行った尿妊娠検査の結果は陽性で、治験薬は投与されなかった。被験者は、出生異常についての不明のリスクを含むリスクについて説明を受けた。また、被験者は SLE が再燃する可能性があるとの助言を受けた。ヒドロキシクロロキンの投与中止及び産科医と追跡調査を行うことが推奨された。受領した医療記録から、妊娠は継続中であり、2005 年 8 月 8 日に胎動があったということが確認された。複数回電話で被験者と連絡を取ろうとしたが連絡を取ることができなかったため、その後の妊娠の追跡調査結果は得られなかった。被験者は追跡不能とみなされた。治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、妊娠（中等度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、妊娠と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00227
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US031-014 は 38 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 23 日から 2004 年 12 月 14 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 7 回受けた。病歴には、指切断、顎関節手術、脱毛症、関節痛、関節炎、胸膜炎、蛋白尿、血沈亢進、気管支炎、及び肺炎が含まれていた。合併症には、てんかん、壊疽性膿皮症、高血圧、喘息、うつ病、レイノー現象、胃食道逆流性疾患、網状皮斑、貧血、疲労、感覚鈍麻、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、節足動物咬傷、痙攣発作、及び皮膚乳頭腫が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両腕及び両脚の網状皮斑、蝶型紅斑、両頬の毛細血管拡張、ざ瘡、指及び頸部の紅斑、両つま先のレイノー現象、及び右手中指及び薬指の遠位切断が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ミコフェノール酸、フルチカゾン/サルメテロール配合剤、エチニルエストラジオール/norethindrone 配合剤、フルボキサミン、アレンドロン酸、fosinopril、カルシウム、pantoprazole、dapsone、Living Energy ハーブ系サプリメント、バルプロ酸、トラマドール、ガバペンチン、補酵素 Q10、イチョウ葉、オメガ 3-6-9、スーパーB コンプレックス、アスピリン、セファレキシン、シプロフロキサシン、リドカインパッチ、パパイン/尿素配合剤、モキシフロキサシン点眼液が含まれていた。

実施医療機関は、治験薬の 7 回目の投与から 20 日後の 2005 年 1 月 3 日に被験者が呼吸器感染のために入院したとの通知を受けた。被験者は息切れ、喘鳴、黄色い痰を伴う咳嗽を 2～3 日間呈していた。入院時、被験者は悪寒及び 102.7° F の発熱を呈していた。胸部 X 線検査にて、両側に両肺門部から星のように放射状に広がる縞様の浸潤が認められ、浸潤は右側より左側の方が大きかった。胸水は認められなかった。被験者は左肋骨、おそらく第 7 肋骨後方を骨折しており、軽度皮膚硬結の形成が認められ、中葉の虚脱が示唆された。光ファイバー気管支鏡検査にて、末梢気道がやや炎症を起こしているのが認められ、気管支内病変、化膿性分泌物、気道における出血は認められなかった。被験者は呼吸困難[1]のため重症管理室にて 100%酸素の吸入を受けた。抗酸菌培養及び真菌培養を行ったが陰性であった。被験者の IgA 濃度は 109 mg/dL であった。被験者の白血球数は 12,400 で、大幅な左方移動が認められた。喀痰培養は、黄色ブドウ球菌陽性であった。被験者は黄色ブドウ球菌による肺炎と診断された。被験者は、アジスロマイシン、セフトリアキソン、フルチカゾン、albuterol の投与を受けた。2005 年 1 月 14 日に被験者は退院し、肺炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。しかし 2005 年 1 月 21 日に、壊疽性膿皮症の治療のため、本治験で使用が禁止されている薬剤である免疫グロブリンの静脈内投与が計画されていたため、治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、肺炎（重度）は治験薬と関連なく、被験者の SLE 及び併用薬であるプレドニゾン及びミコフェノール酸が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00020
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の増悪）、自殺既遂（自殺）

被験者 US034-002 は 43 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 10 月 23 日から 2003 年 11 月 7 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 2 回受けた。病歴には、消化性潰瘍、カンジダ症、レイノー現象、イレウス、皮膚血管炎、子宮出血、骨盤痛、片頭痛、子宮平滑筋腫、肝臓血管腫、振戦、悪心、神経系障害、肝嚢胞、低カリウム血症、耳鳴、複視、視力低下、回転性めまい、胃食道逆流性疾患、発熱、脱水、食欲不振、関節脱臼、結合組織傷害、卵巣嚢胞、タバコ乱用、家庭内ストレス、鼻骨骨折、骨盤骨折、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、及び口内炎が含まれていた。被験者の内科的及び外科的処置には、腹式子宮摘除、両側卵管卵巣摘除、筋腫核出術、虫垂切除、扁桃摘出、及びアデノイド切除が含まれていた。合併症には、線維筋痛、骨粗鬆症、慢性副鼻腔炎、高血圧、食道ジスキネジア、うつ病、慢性疲労症候群、唾液欠乏、滑膜炎、不眠症、シェーグレン症候群、椎間板変性症、挫傷、健忘、不安、椎間板突出、関節炎、脱毛症、及び大脳障害が含まれていた。2003 年 10 月 1 日に行ったスクリーニング時の身体診察にて、顔面頬部の皮疹、薄毛、両腕の円盤状斑点、両手の滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、シタロプラム、アセトアミノフェン/hydrocodone 配合剤、dextroamphetamine、carisoprodol、ジアゼパム、メトクロプラミド、スクラルファート、ラベプラゾール、propanolol、アレンドロン酸、セレコキシブ、及びエソメプラゾールが含まれていた。

2003 年 11 月 27 日に、被験者はうつ病が増悪し、自らの発砲により自殺したとみなされた。自殺前に治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、うつ病の増悪（生命を脅かす）及び自殺（生命を脅かす）は治験薬と関連なく、SLE が原因であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病及び自殺既遂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00333
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	急性冠動脈症候群（急性冠動脈症候群の増悪）

被験者 US034-002 は 48 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 2 日から 2004 年 7 月 29 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 3 回受けた。Day 159（2004 年 12 月 8 日）に、被験者の要望により治験中止となった。病歴には、心筋梗塞、気管支炎、痔核、下肢静止不能症候群、片頭痛、関節痛、及び左冠動脈前下行枝の血管形成並びにステント留置を伴う冠動脈閉塞が含まれていた。合併症には、関節痛、頚部痛、変形性関節症、筋膜疼痛症候群、陰嚢皮脂嚢胞、ざ瘡、多汗症、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、浮動性めまい、下肢静止不能症候群、筋力低下、感覚鈍麻（下肢）、感情の平板化、うつ病、季節性アレルギー、頭痛、趾変形、潮紅、紅斑、片頭痛、狭心症、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈ステント挿入、筋痙直、呼吸困難、ゆるい便、食道炎、胃食道逆流性疾患、バレット食道、勃起不全、高血糖、体重変動、肥満、発熱、肝機能検査異常、高脂血症、側弯症、滑膜障害、背部痛、関節炎、疲労、不眠症、タバコ使用者が含まれていた。スクリーニング時の身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ナプロキセン、ヒドロキシクロロキン、クロベタゾール、アスピリン、ニトログリセリン、リシノプリル、メトプロロール、クロピドグレル、アトルバスタチン、オメプラゾール、及びロラゼパムが含まれていた。

安全性の追跡調査のために実施医療機関と連絡を取るための文書を受領後、被験者は、治験薬の 3 回目かつ最終投与から 41 日後の 2004 年 9 月 8 日に重度の胸痛が発現して受診したと報告した。被験者は心筋梗塞を除外するために入院した。心電図検査にて、陳旧性の前壁中隔心筋梗塞が認められた。トロポニンは 0.96 ng/mL とボーダーラインで、その他の心筋酵素は陰性であった。被験者の総コレステロールは 229 mg/dL、トリグリセリドは 129 mg/dL、高比重リポ蛋白は 41 mg/dL、低比重リポ蛋白は 162 mg/dL であった。被験者は心筋梗塞ではなかった。被験者の胸骨下の胸痛はニトログリセリンで緩和したが、息切れ及び発汗も認められていた。被験者はステント留置を伴う血管形成を行った。2004 年 9 月 9 日に被験者は退院し、急性冠動脈症候群の増悪は回復とみなされた。被験者は服用中の薬剤を継続するとともに、アスピリン 325 mg/日を開始することとなった。当該事象が報告された際に被験者は治験薬の投与を中止したため、治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性冠動脈症候群の増悪（中等度）は治験薬と関連なく、冠動脈疾患の増悪が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00304
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US040-015 は 54 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 22 日から 2004 年 10 月 13 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 5 回受けた。病歴には、上室性頻脈、心房粗動、結核、タバコ使用者、呼吸音減弱、肩回旋筋腱板症候群、リウマチ因子陽性、胸膜炎、関節脱臼、乳房嚢胞、鼻漏、咽頭紅斑、痔核、発熱、肺炎、人工的閉経、及び乳房腫瘤摘除が含まれていた。合併症には、体重減少、片頭痛、片頭痛を伴う顔面のしびれ感、顔面攣縮、どもり、錯乱状態、レイノー現象、シェーグレン症候群、口内乾燥、脱毛症、呼吸困難、不安、眼乾燥、眼の発赤、悪心、食道炎、嚥下障害、健忘、便秘、うつ病、関節リウマチ、背部痛、筋骨格硬直、薬物過敏症（コデイン）、ラテックスアレルギー、カフェイン消費、アルコール使用者、視力補正用レンズ使用者、不眠症、ほてり、寝汗、滑膜炎、関節硬直、関節痛、疲労、末梢性浮腫、胸膜痛、胃潰瘍、動悸、疼痛、消化不良、腹痛、手根管症候群、強皮症、皮膚肥厚、皮膚色素過剰、皮膚変色、よだれ、口腔内潰瘍形成、咳嗽、萎縮性外陰膣炎、無力症、食欲不振、失語症、失見当識、多発性関節炎、筋肉痛、石灰沈着症、レイノー現象、手指硬化、毛細血管拡張（CREST）症候群、乾燥症、四肢痛（手）、単純ヘルペス、胃食道逆流性疾患、筋膜疼痛症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、脱毛症及び滑膜炎が認められた。併用薬には rofecoxib、ナプロキセン、メロキシカム、グリセリン、ニトログリセリン、トラマドール、人口涙液、pantoprazole、ランソプラゾール、アセトアミノフェン片頭痛薬、及びスマトリプタンが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与から 6 日後の 2004 年 10 月 19 日に、重度片頭痛が発現した。治験薬の 5 回目の投与から 7 日後の 2004 年 10 月 21 日に、被験者は顔面のしびれ感及び頭痛があり、救急部を受診した。右顔面の下垂、どもり、不明瞭発語、及び顔面の錯感覚が認められた。被験者は脱力及びその他の麻痺は否定した。脳の磁気共鳴画像検査では、異常は認められなかった。被験者は虚血性脳卒中を除外するために入院した。頭部 CT スキャンの結果は正常であった。ウィリス輪の磁気共鳴血管造影（MRA）では、動脈瘤又は大血管の閉塞のエビデンスは認められなかった。複式スキャン（頸動脈）では、血管径が 0～15%減少しており、ほぼ正常な結果であった。ドップラーエコー検査の結果は正常であった。被験者の一過性脳虚血発作は、症状が断続的であったが、継続中であるとみなされた。被験者は、トピラマート、ゾニサミド、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、アルプラゾラム、ロラゼパム、ベラパミル、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、セレコキシブ、及びバクロフェンの投与を受けた。2 週間の間に、被験者は同じ主訴で 4 つの病院を受診した。来院の正確な日付は不明である。これらの入院のうち 2 回は救急治療室への来院のみであった。被験者は治験実施医療機関に対して医療記録を公開することを拒否し、2 回の来院が行われなかった後、被験者は実施医療機関により治験中止とされた。実施医療機関が被験者と何度も連絡を取ろうとしたが、被験者は応答しなかった。実施医療機関はこれ以上の情報は得られ

ないと予測し、この重篤な有害事象の最終的な転帰は得られないまま、この被験者を追跡不能とみなす。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00272
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	単純部分発作（焦点性発作）

被験者 US040-0152 は 2004 年 10 月 21 日に一過性脳虚血発作のため入院した（SAE 報告番号 HGS10060-SL-00304 参照）。その他の病歴には、線維筋痛及び不安障害（不安神経症）が含まれていた。それまでの磁気共鳴画像検査、CT スキャン、脳波図の結果では、特に所見はなかった。併用薬には、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、アルプラゾラム、ランソプラゾール、セレコキシブ、グリセリン坐剤、ニトログリセリン、トラマドール、人工涙液、pantoprazole、スマトリプタン、バクロフェン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、トピラマート、ベラパミル、ロラゼパム、ゾニサミド、マグネシウム、マグネシア乳が含まれていた。ベリムマブ 1.0 mg/kg の 5 回目の投与から 17 日後の 2004 年 10 月 30 日に、被験者は顔面左側に断続的な攣縮が 10 日間継続したため、入院した。2004 年 11 月 1 日に、脳波図にて「両側頭骨部に棘波及びてんかん型徐波放電が認められ、これらは同期性であり、右側より左側のほうが大きかった」。被験者は焦点性発作（全般化を伴う複雑部分発作）と診断され、フェニトインの投与を受けた。その後そう痒症が認められ、フェニトインの投与は中止された。divalproex の投与を開始し、忍容性は良好であった。また被験者はジフェンヒドラミン、ナイスタチン、及びカルバマゼピンの投与を受けた。顔面左側の断続的な攣縮は回復した。2004 年 11 月 4 日に、被験者は divalproex の投与継続にて退院となった。被験者は、2004 年 11 月 10 日に「発作」（単純部分発作）のため入院したと報告した。この入院は記録されていなかった。治験薬の投与は中断された（被験者は 2 回投与を受けなかった）。2 回の来院が行われなかった後に、治験責任医師により被験者の治験は中止された。被験者は実施医療機関に対して医療記録を公開することを拒否し、実施医療機関が何度も被験者と連絡を取ろうとしたが被験者は応答しなかった。実施医療機関はこれ以上情報は得られないと予測しており、被験者を追跡不能とみなす。この重篤な有害事象の転帰は不明である。治験責任医師は、単純部分発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、被験者の本治験組み入れ前から存在していた「継続中の神経学的問題の一部」であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、単純部分発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00045
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）、急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸窮迫症候群）

被験者 US048-001 は 49 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 12 日に、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 1 回のみ受けた。2005 年 1 月 4 日に被験者は 24 週目の追跡調査来院を完了した。病歴には、肺炎、子宮内膜症、子宮摘出、卵管結紮、及び慢性腎機能不全が含まれていた。合併症には、視力補正用レンズ使用者、聴力低下、鼻乾燥、耳鳴、失禁、関節腫脹、内出血発生の増加傾向、動悸、無力症、薬物過敏症（パロキセチン及びスルファ）、呼吸困難、咳嗽、慢性閉塞性気道疾患、片頭痛、不安、うつ病、消化不良、裂孔ヘルニア、便秘、腹痛、線維筋痛、寝汗、発熱、真菌アレルギー、疲労、潮紅、毛細血管拡張症、関節障害、腱炎、レイノー現象、胸膜炎、嘔吐、及び喫煙（2 箱/日）が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、左肩の過敏性及び圧痛、並びに僧帽筋の圧痛が認められた。併用薬には、albuterol、サルメテロール、メトクロプラミド、ヒドロキシクロロキン、ジクロフェナク、アスピリン、アルプラゾラム、トラゾドン、及びスマトリプタンが含まれていた。

治験薬の初回投与から 8 日後の 2004 年 5 月 20 日に、被験者は発熱が数日間持続し（最大 102° F）、また悪寒、咽頭痛、筋肉痛、及び耳痛が発現した。また右上部の胸膜炎性胸痛も認められた。3 日前の 2004 年 5 月 17 日に、被験者は孫たちの面倒を見た；そのうち 1 名は胸部うっ血、嘔吐及び下痢が認められて健康状態が悪く、もう 1 名は呼吸器合胞体ウイルスを保有していた。2004 年 5 月 22 日に嘔吐が始まった。2004 年 5 月 24 日に、被験者は主治医の診察を受け、主治医は被験者がウイルス症候群であると考えた。2004 年 5 月 25 日に行った胸部 X 線検査では、軽度の空気トラッピング及び浸潤を伴わない肥厚した気管支周囲の圧痕 が認められた。2004 年 5 月 26 日に嘔吐が増悪し、下痢が始まった。被験者は外来クリニックを受診し、プロメタジンの投与及び脱水に対して静脈内輸液の投与を受けた。2004 年 5 月 27 日の朝に浮動性めまいが発現し、依然として体調が優れなかった。被験者はプライマリー医を受診し、プライマリー医は脱水のため被験者を入院させた。被験者の状態は増悪し、集中治療室に移動となり、人工呼吸器が装着された。入院時の胸部 X 線検査では、右肺上葉全体に及ぶ広範な大葉性肺炎が認められた。被験者は最初レボフロキサシンの投与を受けた。この後に、セフェピム、ゲンタマイシン、セフォタキシム、クリンダマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤、アジスロマイシン、及びバンコマイシンを含む抗菌薬の様々な併用投与が行われた。抗真菌薬、アトバコン、ガンマグロブリン、及びメチルプレドニゾロンも投与された。入院時、臨床検査にて、白血球数は 20,200 で、好中球は 73%、桿状核球は 25%、リンパ球は 2%であった。連続血球数測定にて、白血球数の変動が認められたが、リンパ球数はやや改善した。血中尿素窒素は 42 で、クレアチニンは 3.2 であった。尿ナトリウムは 20 未満であった。2004 年 5 月 31 日に気管支鏡検査にて広範な肺

炎が認められ、気管支洗浄では悪性腫瘍は陰性であった。2004 年 6 月 1 日、血中尿素窒素は 22、及びクレアチニンは 1.0 であった。最初の血液ガス分析にて、代謝性アシドーシスが認められた。2004 年 6 月 2 日に右肺上葉の肺生検が行われた。この生検の結果はびまん性肺胞障害と一致しており、呼吸器科医は肺炎に続発したと考えた。診断は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を伴う肺炎であった。2004 年 6 月 2 日時点で、血液培養は陰性であった。気管支洗浄では抗酸菌は陰性であった。塗抹検査では、グラム陽性球菌が少数検出されたが、培養では、正常細菌叢が認められた。ニューモシスチスの塗抹検査は陰性であった。レジオネラ菌の尿培養は陰性であった。被験者の状態は改善し、抜管となった。2004 年 6 月 11 日に被験者は退院し、肺炎及び ARDS は回復とみなされた。入院中、「腎不全が発現したが、静脈内輸液で改善した」。2004 年 5 月 29 日に治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、肺炎（生命を脅かす）及び ARDS（生命を脅かす）は治験薬と多分関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び急性呼吸窮迫症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US045-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00265
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（症候性胆石症）

被験者 US045-001 は 50 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 3 月 8 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 8 月 29 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、子宮摘出、湿疹、ヘルニア、帝王切開、及び扁桃摘出が含まれていた。合併症には、大動脈弁閉鎖不全症、慢性閉塞性気道疾患、骨粗鬆症、高血圧、関節痛、心拡大、関節炎、胃食道逆流性疾患、片頭痛、頭痛、肥満、脱毛症、筋痛、落ち着きのなさ、ストレス症状、背部痛、背部の右上腹部痛、気道うっ血、両手首、右膝及び左足首の圧痛が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、手首、右膝及び左足首の圧痛が認められた。併用薬には、プレドニゾン、エストロゲン、ラニチジン、ヒドロクロロチアジド、ベラパミル、アセトアミノフェン/コデイン配合剤、アスピリン、アレンドロン酸、アテノロール、ドキサゾシン、マルチビタミン、ラベプラゾール、及びゾルピデムが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与日である 2004 年 6 月 7 日に、被験者は中等度の右上腹部背部痛を発症した。2004 年 7 月 1 日に超音波検査が行われ、2.2 cm の胆石が認められ、胆道系の肥厚及び拡張は認められなかった。2004 年 12 月 1 日に被験者はロボット支援腹腔鏡下胆嚢摘出術のため入院した。この処置に対する被験者の忍容性は良好であった。2004 年 12 月 2 日に被験者は退院した。症候性胆石症は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、症候性胆石症（中等度）は治験薬と関連なく、合併症の肥満が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00234
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（急性ウイルス性胃腸炎）

被験者 US004-002 は 49 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 1 月 6 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 6 月 24 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、神経系障害、左股関節形成、脳血管発作、一過性脳虚血発作、左股関節手術、良性乳房腫瘤除去、子宮全摘、ストレス骨折、無菌性骨壊死、（左股関節）、肋骨骨折、足骨折、錯感覚、高血圧、難聴、子宮平滑筋腫、及び変形性関節症が含まれていた。合併症には、レイノー現象、不眠症、関節痛、頭痛、便秘、胃食道逆流性疾患、認知障害、疲労、脱毛症、骨減少症、骨粗鬆症、光線過敏性反応、口腔内潰瘍、発疹、頭皮病変、筋肉痛、臍ヘルニア、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、結膜出血、体重増加、関節炎、視覚障害、鼻潰瘍、末梢性浮腫、顔面の赤い発疹、中手指節関節及び近位指節間関節の圧痛、及び両足首の圧痕浮腫が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、顔面の発疹、手指の圧痛及び腫脹、並びに両足首の浮腫が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、triamcinolone（局所）、アセトアミノフェン、アスピリン、オメプラゾール、エストラジオール、temazepam、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤、及びマルチビタミンが含まれていた。

治験薬の 14 回目の投与翌日の 2004 年 12 月 15 日に倦怠感及び疲労が発現した。被験者は最近家族及び同じ病気を有する介護施設入所者と連絡を取り合っていたということが確認されている。2004 年 12 月 15 日の夕方に、被験者は悪心を訴え、腹部痙攣、嘔吐、出血を伴わない爆発性の水性下痢に進行した。2004 年 12 月 16 日に、被験者は救急治療室を受診し、悪心及び嘔吐のため入院した。被験者はモルヒネ、ロペラミド、メトクロプラミド、オンダンセトロン、カリウム、プロメタジン、及びゾルピデムが含まれていた。悪心及び嘔吐は改善したが、依然として腹部痙攣は認められた。腹部及び胸部の X 線検査は陰性であった。急性の悪心、嘔吐及び痙攣は急性ウイルス性胃腸炎とほぼ一致していた。臨床検査値を下表に示す。2004 年 12 月 18 日に被験者は退院した。2004 年 12 月 20 日に、治験責任医師が、依然としてやや悪心があり、腹痛が認められた被験者の評価を行った。被験者のアミラーゼ値及びリパーゼ値はそれぞれ 88 U/L 及び 155 U/L と正常となっていた。2004 年 12 月 23 日、被験者にさらなる悪心、嘔吐、下痢は認められず、急性ウイルス性胃腸炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性ウイルス性胃腸炎（重度）は治験薬と多分関連なく、ウイルス性疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

	正常範囲	2004 年 12 月 14 日	2004 年 12 月 16 日	2004 年 12 月 17 日	2004 年 12 月 18 日
WBC	4.5～11.0 × 10^3	6.3	10.9		5.0
カリウム	3.5～5.1 mEq/L	3.9	3.6		3.3
グルコース	70～110 mg/dL	95	154		92
クレアチニン	0.6～1.0 mg/dL	0.9	1.2		0.7
アミラーゼ	25～115 U/L	-	323	88	
リパーゼ	114～286 U/L	-	178	155	
AST	15～37 U/L	15	15		
ALT	30～65 U/L	18	39		

ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、WBC＝白血球数

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00021
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

被験者 US006-001 は 47 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 17 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受け、計 15 回の投与を受けて、52 週間の治療期を完了した。その後被験者は延長期に移行し、2005 年 2 月 1 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受け、2005 年 6 月 30 日に延長期の 6 回の投与を完了した。病歴には、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、白血球減少症、及びパニック発作が含まれていた。過去の内科的及び外科的処置には、子宮摘出が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、関節痛、対麻痺、労作性呼吸困難、青藍色状態、及び過敏性腸症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、顔面紅斑、上腕及び胴体の丘疹、口腔粘膜乾燥、両手首、手指及び左膝の圧痛を伴う腫脹が認められた。併用薬には、valdecoxib、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、ヒドロキシジン、ロラタジン、ラニチジン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

治験薬の 2 回目の投与から 2 日後の 2004 年 1 月 7 日に、被験者は軽度胸痛のため入院した。被験者はニトログリセリンの局所投与を受けた。心臓評価では急性心筋障害は陰性であった。治験責任医師は、胸痛は非心臓性であると判断した。2004 年 1 月 8 日に被験者は「胸壁痛」の診断にて退院し、当該事象は回復とみなされた。治験責任医師は「胸壁痛」の診断は胸水によるものではないと判断した。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（軽度）は治験薬とは多分関連なく、肋軟骨炎が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00162
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性気管支炎（急性気管支炎）、アレルギー性皮膚炎（セフォタキシムに対するアレルギー反応［発疹］）、気管支痙攣（反応性気道疾患）

被験者 US006-008 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 27 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。本治験の延長期にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 1 月 10 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、脊椎椎弓切除、トリコモナス性外陰部膣炎、関節痛、虫垂切除、口腔内潰瘍形成、及び卵巣摘除が含まれていた。合併症には、高血圧、うつ病、高コレステロール血症、腎炎、背部痛、腰髄神経根障害、椎間板変性症、舞踏病アテトーゼ、ざ瘡、乾燥症症候群、光線過敏性反応、蛋白尿、血尿、閉経、レイノー現象、及び喫煙が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、腋窩の蝶型紅斑及び胴体のせつが認められた。併用薬には、プレドニゾン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、ベンラファキシン、プロメタジン、ロサルタン、アムロジピン、アセチルサリチル酸、プラバスタチン、アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、及びオメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 11 回目の投与から 29 日後の 2005 年 5 月 4 日、咳嗽及び息切れが発現した。被験者は急性気管支炎で入院した。蛋白尿及び気管支痙攣が認められた。被験者は、胸痛、発熱、悪心、嘔吐、悪寒は否定した。被験者は、息切れは労作時及び横になった際に増悪すると述べた。副鼻腔からの排膿がやや認められたが、咽頭痛はなかった。身体診察にて、誤嚥の延長、及び肺底部の複数のいびき音並びにラ音を伴う急性呼吸窮迫症候群が認められた。被験者は、感染性気管支炎、尿路感染、及び喘息に対して、セフォタキシム及びセフトリアキソンの投与、並びにレボフロキサシンの静脈内投与を受けた。また、咳嗽に対して levalbuterol 及びトリアムシノロンの吸入、及び Endal の投与も受けた。胸部 X 線検査では浸潤及び滲出液は認められなかった。肺は清明であった。2005 年 5 月 6 日に、被験者の呼吸は改善した。しかし、顔面に紅斑が出現し、セフォタキシムに対するアレルギー反応であると考えられた。被験者は発疹に対してジフェンヒドラミンの投与を受けた。セフォタキシムの投与は中止された。培養は行われなかったため、尿路感染の疑いについて確認はなされなかった。本被験者は過去に尿路感染の徴候を伴わない蛋白尿が認められ、これは腎炎又は膣炎による汚染のいずれかに起因していた。2005 年 5 月 7 日に被験者は退院した。2005 年 5 月 6 日にセフォタキシムに対するアレルギー性皮膚炎は回復とみなされた。2005 年 5 月 10 日に気管支痙攣は回復とみなされ、2005 年 5 月 14 日に急性気管支炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性気管支炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、アレルギー性皮膚炎（重度）は治験薬と関連なく、気管支痙攣（重度）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験責任医師は、気管支痙攣は被験者の喫煙及び感染症が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性気管支炎及びアレルギー性皮膚炎と本剤との関連性は否定できると考える。

気管支痙攣は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00315
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大葉性肺炎（左下肺葉の肺炎）

被験者のその他の病歴には、2005 年 5 月の急性気管支炎、気管支痙攣、及びアレルギー性皮膚炎（セフォタキシムに対する）が含まれていた（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00162 参照）。併用薬には、プレドニゾン、dehydroepiandrosterone、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、アムロジピン、ベンラファキシン、アセチルサリチル酸、プロメタジン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド、プラバスタチン、アセトアミノフェン、及びオメプラゾールが含まれていた。

本治験の二重盲検期におけるベリムマブ 1.0 mg/kg の最終投与から 5 日後の 2005 年 7 月 31 日、被験者は咳嗽、呼吸困難、悪寒、及び発熱のため入院した。被験者は大葉性肺炎（左下肺葉）と診断され、セフトリアキソンの投与を 1 回受け、その後レボフロキサシンの投与が開始された。胸部 X 線検査では、左下肺葉の肺炎が認められ、CT スキャンでは左下肺葉の浸潤影及び左付属器腫瘤、並びに非閉塞性の腎結石が認められた。2005 年 8 月 4 日に、レボフロキサシンはモキシフロキサシンに変更となった。被験者は、咳嗽、呼吸困難、及び発熱が回復し、改善した。2005 年 8 月 5 日に、被験者は経口モキシフロキサシン 1 クール処方にて退院となった。2005 年 8 月 30 日に、治験責任医師は、大葉性肺炎は回復とみなした。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、大葉性肺炎（重度）は治験薬と多分関連なく、被験者の併存疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大葉性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00238
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（骨壊死の増悪）

被験者 US010-003 は 31 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 3 月 9 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 8 月 30 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、ガングリオン、心膜炎、尿路感染、脊髄除圧、線維筋痛、関節脱臼、蕁麻疹、及びレイノー現象が含まれていた。合併症には、骨壊死、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患、関節痛、多発性関節炎、疲労、倦怠感、変形性関節症、片頭痛、肥満、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両手指の軟部組織の滑膜炎が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、rofecoxib、プレドニゾン、メドロキシプロゲステロン、マルチビタミン、カルシウム、pantoprazole、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤が含まれていた。

2003 年 8 月に被験者は磁気共鳴画像検査を受け、両側大腿骨頭の骨壊死が確認された。治験薬の 5 回目の投与から 14 日後の 2004 年 6 月 16 日、整形外科的評価にて左股関節の圧潰が確認され、左人工股関節全置換術が必要であった。被験者は疼痛に対しフェンタニルパッチを使用していた。投与量は 2004 年 8 月 27 日までに 50 µg から 100 µg に徐々に増加し、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤も追加された。2004 年 12 月 6 日に被験者は骨壊死の増悪後の左人工股関節全置換術のため入院した。被験者に手術又は術後の合併症は認められなかった。2004 年 12 月 10 日に被験者は退院して、リハビリテーション施設に入院した。被験者の骨壊死の増悪は回復とみなされた。2004 年 12 月 14 日（Day 280）、被験者の回復期のため治験薬は投与されなかった。2004 年 12 月 17 日に被験者はリハビリテーション施設を退院した。治験薬の投与は中断された。2005 年 1 月 17 日（Day 308）に被験者は治験薬の投与を再開した。治験責任医師は、骨壊死の増悪（重度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00306
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肝毒性（アセトアミノフェン中毒に続発した急性肝毒性障害）

被験者 US028-008 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 9 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 11 月 21 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、胸膜炎、子宮摘出、出血時間延長、肺臓炎、帝王切開（2 回）、アデノイド口蓋扁桃摘出、子宮頚部癌、基底細胞癌、皮膚新生物切除、リンパ節症、副鼻腔うっ血、咽喉頭疼痛、及び顎関節手術が含まれていた。合併症には、自己免疫性甲状腺炎、炎症、粘膜潰瘍、乾燥症候群、疲労、レイノー現象、発熱、季節性アレルギー、薬物過敏症（ペニシリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及びスルファ）、網状皮斑、頭痛、筋肉痛、うつ病、腋窩カンジダ症、抗リン脂質抗体症候群、咳嗽、不眠症、足底筋膜炎、多発性関節炎、シェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両腕の活動性の発疹及び病変、乾性咳嗽、鼻閉、頚部のリンパ節腫大、多関節型関節炎、及び筋肉痛が含まれていた。併用薬には、イブプロフェン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、azathioprine、ketorolac、フルオシノニド、プレドニゾン、レボチロキシン、エストロゲン、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤、cyclobenzaprine、アミトリプチリン、トリアムテレン/ヒドロクロロチアジド配合剤、エスシタロプラム、エソメプラゾール、ガバペンチン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の 9 回目の投与日である 2005 年 1 月 25 日に被験者は頭痛を訴えた。治験薬の 9 回目の投与から 5 日後の 2005 年 1 月 30 日に被験者はアセトアミノフェンの使用を開始した。被験者は 16 時間でアセトアミノフェン 500 mg を 20 錠服用した。被験者は自殺意図は否定した。2005 年 1 月 31 日に被験者はリウマチ専門医の診察を受け、食欲減退、悪心、及び液体摂取から 15 分未満に発生する嘔吐を訴えた。被験者に不随意的痙攣、息切れ、胸痛、発作、黒色便、吐血は認められなかった。2005 年 1 月 31 日に、被験者のアセトアミノフェン濃度は 45.9 mg/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 96 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 57 U/L であった。被験者は、プロメタジン坐薬を処方され、帰宅した。被験者は、さらに主訴があった場合には主治医に連絡するよう助言された。2005 年 2 月 1 日に被験者は治験クリニックに電話連絡し、頭痛、悪心、及び嘔吐を訴えた。被験者は救急治療室を受診するよう助言され、救急治療室でアセチルシステイン療法、疼痛管理のための meperidine、及びプロメタジンの投与を受けた。被験者は同日入院した。被験者はアセトアミノフェン中毒と診断された。被験者は右上腹部に圧痛が認められた。2005 年 2 月 1 日、アセトアミノフェン毒性のため、予測された通り、被験者の ALT は 2360 U/L、AST は 2247 U/L であった（下表参照）。被験者に発作又は発作様動作は認められなかった。2005 年 2 月 6 日までに、被験者は安定し、肝酵素値は正常となり始め、悪心

及び嘔吐の発現は減少した。被験者は退院した。最終的な診断は 24 時間でのアセトアミノフェン摂取に続発した急性肝毒性障害であった。2005 年 2 月 17 日、肝酵素値が「臨床的に重要でないレベル」であり、急性肝毒性障害は回復とみなされた。胃腸科専門医及びリウマチ専門医と追跡調査を継続する。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肝毒性（生命を脅かす）は治験薬と関連なしと判断した。

	正常範囲	2005 年 1 月 31 日	2005 年 2 月 1 日	2005 年 2 月 2 日 5：00
アセトアミノフェン	10～20 mg/L	45.9	-	＜5.0
ALT	7～37 U/L	96	2360	2025
AST	7～40 U/L	57	2247	1156
		2005 年 2 月 2 日 10：45	2005 年 2 月 5 日 6：50	2005 年 2 月 17 日 15：50
アセトアミノフェン		＜5.0	-	-
ALT		1829	687	98
AST		818	90	30

ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肝毒性と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00178
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

被験者 US037-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 45 歳白人女性。2003 年 12 月 3 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期を終了し、被験者の依頼によって治験薬の投与を中止する前に、延長期にベリムマブを 2 回投与。2005 年 8 月 10 日、24 週追跡調査来院を実施。病歴は、喘息、肺炎、ヘリコバクター感染、めまい、細菌性膣炎、血尿であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、不安、パニック発作、高脂血症、うつ病、洞性頻脈、過体重、片頭痛、悪心、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、脱毛症、光線過敏反応、単純ヘルペス、白血球減少症、胸膜痛、便秘、疲労、関節痛、関節炎、末梢性浮腫、喫煙、早発性冠疾患の家族歴（兄弟が 30 代後半に心発作を発現し、バイパス手術を受けた）、及びレイノー現象であった。スクリーニング時の身体検査で、肥満、手首及び足首の腫脹と圧痛、両側性足部浮腫が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ジアゼパム、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、バルデコキシブ、アルプラゾラム、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、プロクロルペラジンが含まれていた。

2004 年 8 月 30 日、治験薬の 11 回目の投与から 19 日後に、被験者は重い重度の胸骨下不快感[1]が 1 時間続いた後、緊急治療室を受診した。心電図で急性下壁心筋梗塞と一致する ST 変化が明らかになった。被験者は最近の胸痛又は労作性症状を否定した。アスピリン、ヘパリンの静脈内投与、ニトログリセリン、モルヒネ、ドパミン、β 遮断薬療法による治療が行われた。診断血管造影で、左回旋／主要辺縁冠動脈の完全閉塞が明らかになった。被験者はステント留置を伴う血管形成術を受け、本処置に良好な耐容性を示した。入院 4 日目と 5 日目に、被験者は漠然とした不快感を覚え、胸膜炎のようであった。心電図は正常で、ST 異常や虚血性異常のエビデンスはなかった。うまく歩行できていた。歩行運動後のルームエアの酸素飽和度は 97%であった。狭心症の症状がなく、心電図が正常であることから、被験者は 2004 年 9 月 3 日に退院した。その時点で心筋梗塞は回復と判断された。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、心筋梗塞（重度）は治験薬と多分関連しておらず、高脂血症とタバコ乱用が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00332
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	冠動脈疾患（冠動脈疾患の悪化）

病歴に心筋梗塞のための入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00178 を参照）。当該事象発現時の併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ジアゼパム、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、バルデコキシブ、アルプラゾラム、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、プロクロルペラジン、シタロプラム、ニトログリセリン、メトプロロールが含まれていた。2004 年 8 月 30 日のカテーテル留置で、近位左冠動脈前下行枝が 70%閉塞し、軽度から中等度の右冠動脈／下行後動脈疾患があることが明らかになった。2004 年 10 月 4 日、治験薬の 11 回目の投与から 54 日後に、近位左冠動脈前下行枝の待機的血管形成術のために入院した。2004 年 10 月 5 日被験者は退院し、アスピリンとクロピドグレルによる長期抗血小板療法、及び被験者の血圧が耐えられるようならば、β 遮断薬 [1]、スタチン、ACE 阻害薬による抗虚血療法を受けた。2004 年 10 月 5 日、冠動脈疾患の悪化は回復と判断された。本事象のために治験薬の投与が中断された。治験責任医師は、冠動脈疾患の悪化（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の高脂血症及びタバコ乱用が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00275
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	動脈硬化症（動脈硬化症悪化）

被験者 US040-012 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 75 歳白人女性。2004 年 6 月 29 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、治験薬の最終投与は 2005 年 12 月 13 日であった。病歴は、駆出率（70%）、気管支炎、虫垂切除、胆嚢切除、子宮全摘、腱鞘病変部切除、膝関節置換術（両側）、乳房嚢胞切除、転倒、灼熱間（両足）、感覚鈍麻、口腔内潰瘍形成、仮面状顔貌、一過性脳虚血発作、下痢、むち打ち損傷、めまい、扁桃摘出であった。合併症は、聴力低下、口内乾燥、眼乾燥、眼発赤、体液貯留、心エコー像、狭心症、動脈硬化症、僧帽弁閉鎖不全、睡眠時無呼吸、労作性呼吸困難症候群、胃食道逆流性疾患、排尿困難、甲状腺機能低下症、ほてり、寝汗、疲労、体重増加、血沈亢進、C－反応性蛋白増加、高脂血症、高コレステロール血症、筋痙攣、非心臓性胸痛、背部痛、筋骨格硬直、睡眠障害、リウマチ性多発筋痛症、関節痛、関節腫脹、変形性関節症、過剰可動性症候群、関節可動域低下（両側膝関節と肩関節）、関節炎、筋痛、光線過敏反応、下肢静止不能症候群、手根管症候群、片頭痛、健忘症、化学物質アレルギー、薬物過敏症（コデインとモルヒネ）、季節性アレルギー、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、うつ病、末梢性浮腫、高血圧、白内障、筋痙攣、血管炎、光線性皮膚症、呼吸困難、冠動脈疾患であった。スクリーニング時の身体検査で、運動亢進及び膝関節可動域低下が認められた。併用薬に、グルコサミンとコンドロイチン、ヒドロキシクロロキン、ジクロフェナクとミソプロストール、プレドニゾン、結合型エストロゲン、アテノロール、レボチロキシン、ラベプラゾール、サリチル酸、ニトログリセリン、トラセミド、アミトリプチリン、総合ビタミン剤と鉄、カリウム、アセチルサリチル酸、カルシウムとビタミン D、ビタミン B6、アモキシシリン、イソソルビドが含まれていた。

2004 年 10 月 25 日、治験薬の 6 回目の投与から 10 日後に、脱力と疲労が悪化した。2004 年 10 月 27 日、狭心症が悪化し、2 回の胸骨下胸痛エピソードとして発現し、1 回は夜間（安静時）に発現した。発汗や息切れはなかった。ニトログリセリン舌下錠によって本胸痛は回復した。2004 年 11 月 10 日、心エコー像から軽度の僧帽弁逆流、中等度の左心房拡張、拡張機能障害、駆出率 55%が認められた。2004 年 11 月 12 日、心電図から、左脚前枝ブロックを伴う正常な洞調律、1 度の AV ブロック、非特異的 ST 変化が明らかになった。2004 年 11 月 16 日、ECG から、1 度の AV ブロックと下位虚血変化が明らかになった。2004 年 11 月 16 日、心臓カテーテルのために入院した。カテーテルの結果、左主幹冠動脈の入口部の 35～40%の狭窄が明らかになり、動脈硬化症悪化が確証された。被験者に右鼠径部血腫があることが認められ、これはその後の血管造影で実施した動脈穿刺の結果であった。2005 年 7 月 1 日、動脈硬化症の悪化は回復（後遺症あり）。治験薬に対する処置は取られなかっ

た。治験責任医師は、動脈硬化症悪化（重度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の冠動脈疾患が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、動脈硬化症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00198
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US041-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 21 歳アジア人女性。2004 年 4 月 14 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2006 年 2 月 17 日、24 週追跡調査のために来院した。病歴は、関節炎、血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、うつ病、脳炎、血管炎、薬物過敏症（シクロスポリン、ミコフェノール酸、アザチオプリン）であった。合併症は、脱毛症、糸球体腎炎、レイノー現象、白血球減少症、慢性疾患の貧血であった。スクリーニング時の身体検査で、脱毛症と右股関節の回旋に伴う疼痛が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、ベナゼプリル、硫酸鉄、トラマドールが含まれていた。

2005 年 1 月 4 日、治験薬の 11 回目の投与から 13 日後に、右側のしびれ感とピリピリ感が急性発症した。まず上肢及び顔面で発現し、続いて下肢に発現した。被験者は構音障害を自覚した。被験者は病院に運ばれた。4～5 時間後に症状は回復した。頭部の CT スキャン及び磁気共鳴画像で、右側の小ラクナ梗塞が明らかになった。病変は左半球にあると予測されたため、これは偶発病変だと考えられた。2005 年 1 月 6 日、被験者は退院し、投薬レジメンにアスピリンが追加された。一過性脳虚血発作は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-019
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00098
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折）

被験者 US046-019 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 27 歳白人女性。2004 年 4 月 26 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、治験薬の最終投与は 2005 年 10 月 10 日であった。病歴は、関節炎、発熱、肺浸潤、間質性肺疾患、ループス肺臓炎、尿路感染症、白血球減少症、レイノー現象、脱毛症、皮膚血管炎、ざ瘡、水痘、呼吸困難、胸水、胸膜痛、紅斑、接触性皮膚炎、神経節、蕁麻疹、増殖性糸球体腎炎、虫垂炎、気管支炎、上室性期外収縮、洞性不整脈、貧血であった。合併症は、疲労、蛋白尿、薬物過敏症（セフロキシムとフェノチアジン系）、血小板減少症、光線過敏反応、弱視、不安、高血圧、うつ病、手掌紅斑であった。スクリーニング時の身体検査で、頬部皮疹が認められた。併用薬に、プレドニゾン、リセドロン酸、セルトラリン、アルプラゾラム、ドロスピレノンとエチニルエストラジオールが含まれていた。

2004 年 7 月 28 日、治験薬の 5 回目の投与から 9 日後、被験者は自動車事故後に膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折）のために入院した。バイタルサインは安定しており、病状は安定していた。被験者は右膝関節の激痛を訴えた。触診で膝蓋骨に顕著な圧痛があり、軟部組織がかなり腫脹していた。知覚異常はなかった。右膝関節の X 線写真は、手術を必要とする二分膝蓋骨骨を示した。事故時に右手を打っており、右手背に疼痛と不快感があった。擦過傷もあり、左鎖骨領域の前胸壁に疼痛と不快感があった。頭部、頸部、腹部の疼痛は否定した。疼痛管理のためにモルヒネを投与された。2004 年 7 月 29 日、右膝蓋骨骨折修復（観血的整復内固定法）が実施された。感染予防のためにセファゾリン、疼痛に対してアセトアミノフェンとオキシコドンが投与された。2004 年 8 月 1 日、疼痛管理のためにアセトアミノフェンとオキシコドンを処方されて退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。本事象は 2004 年 7 月 29 日に回復と判断された。治験責任医師は、膝蓋骨骨折（中等度）は治験薬と関連がなく、自動車事故が原因であったとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膝蓋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-019
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00336
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折（右膝蓋骨転位骨折）

病歴に膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折、2004 年 7 月 29 以降修復及び治癒）（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00098 を参照）。当該事象時の併用薬に、プレドニゾン、リセドロン酸、セルトラリン、アルプラゾラム、アセトアミノフェンとオキシコドン、トラマドールとアセトアミノフェンが含まれた。2004 年 9 月 13 日、治験薬の 6 回目の投与から 28 日後に、濡れた床の上で松葉杖が滑って外れた。被験者は転倒し、再び右脚に損傷を負った。緊急治療室に運ばれ、膝蓋骨骨折修復のために入院した（右膝蓋骨転位骨折）。2004 年 9 月 14 日、観血的整復・内固定法が実施された。セファゾリンで治療し、トラマドール及びアセトアミノフェンとオキシコドンを継続した。2004 年 9 月 14 日、右膝蓋骨転位骨折は回復と判断された。2004 年 9 月 15 日、退院。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、膝蓋骨骨折（中等度）は治験薬と関連しておらず、転倒が原因であったとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膝蓋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00303
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性肺炎（細菌性肺炎）

被験者 US052-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳黒人女性。2004 年 7 月 16 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2005 年 12 月 19 日に治験薬の最終投与を実施した。病歴は口腔内不快感、四肢手術、白血球減少症であった。合併症は、頭痛、粘膜乾燥、斑状丘疹状皮疹、関節痛、胃食道逆流性疾患、肺高血圧症、間質性肺疾患、筋痛、レイノー現象、過敏性腸症候群、裂孔ヘルニア、貧血、血中鉄減少、発熱、不眠症、関節腫脹であった。スクリーニング時の身体検査で、顔面の頬部皮疹、胸部と腕の皮疹、肺底部のラ音が認められた。併用薬に、プレドニゾンとフルチカゾン・サルメテロール吸入剤、アセトアミノフェン、ニフェジピン、ラニチジン、ジフェンヒドラミンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、酸素、サルメテロール、アルミニウムとマグネシウム、アムロジピン、ピロカルピン、プソイドエフェドリンとアセトアミノフェンが含まれていた。

2005 年 4 月 1 日、治験薬の 9 回目の投与から 24 日後に、被験者は咽喉痛、喉頭炎、咳嗽、発汗、及び「胸部のガラガラ音」のために入院した。体温は 37.2℃未満であった。胸部 X 線検査は陰性であった。喀痰培養の結果は未入手。肺炎と診断され、レボフロキサシンの静脈内投与、フルチカゾン・サルメテロール吸入剤、グアイフェネシンシロップで細菌感染症の治療が行われた。病院の診断は肺炎と急性気管支炎であった。治験責任医者は急性気管支炎を重篤だと判断しなかった。2005 年 4 月 6 日、被験者は退院し、経口レボフロキサシンとフルチカゾン・サルメテロール吸入剤を継続した。2005 年 4 月 14 日、細菌性肺炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、細菌性肺炎（重度）は治験薬と関連があるかもしれないとの見解を示した。肺炎は被験者の合併症である間質性肺疾患が原因であった可能性が高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

細菌性肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US054-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00147
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（蜂巣炎―右下肢）

被験者 US054-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2004 年 6 月 3 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2006 年 5 月 22 日に 24 週追跡調査のために来院。病歴は、貧血、左前脛骨の壊死性レンサ球菌感染、末梢血管障害、特発性血小板減少性紫斑病、脾摘、アテローム硬化性心疾患、心筋梗塞、血管バイパスグラフト、胆嚢摘出術、肝酵素増加、副鼻腔炎に伴う頭痛、レンサ球菌性咽頭炎、結膜炎、滑液包炎、光線性皮膚症、網状皮斑、斑状丘疹状皮疹であった。合併症は、線維筋痛、血小板減少症、高血圧、過敏性腸症候群、痔核、羞明、卵管結紮、高コレステロール血症、骨減少症、関節痛、手根管症候群、背部痛、異常感覚、疲労、不眠症、うつ病、胃食道逆流性疾患であった。スクリーニング時の身体検査で、被験者が過体重であることがわかった。併用薬に、プレドニゾン、カルシウムとビタミン D、アスコルビン酸、メトプロロール、ビタミン E、パントプラゾール、アトルバスタチン、ドキセピン、エゼチミブ、ラミプリル、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2004 年 11 月 30 日、治験薬の 8 回目の投与から 12 日後に、被験者は右大腿内側及び右足首の腫脹と発赤に気付いた。38.2° C の熱があった。下肢の超音波検査は正常であった。プライマリケアの医師が被験者を評価し、蜂巣炎に対してレボフロキサシンを開始した。レボフロキサシンによる治療にもかかわらず、浮腫及び紅斑の領域が大きくなった。2004 年 12 月 3 日、8 回目の治験薬の投与から 15 日後に、被験者は疼痛、浮腫、発赤の増加を訴えて緊急治療室を受診した。被験者は入院し、セファゾリンの静脈内投与とクリンダマイシンによる治療を受けた。抗生物質の静脈内投与によって右脚病変が改善した。被験者はこれらの領域に水泡、膿ドレナージ、外傷又は損傷はないと述べた。2004 年 12 月 4 日、身体検査で、蜂巣炎領域に波動、捻髪音又は壊死、水疱性病変、小水疱はないことがわかった。大腿内側の触診で、硬化や圧痛は認められなかった。足首領域に圧痛やわずかな腫脹が見られた。臨床検査結果から、白血球数が 5000、D-ダイマーが 731 であることがわかった。血液培養は増殖を示さなかった。右足首の X 線写真は正常であった。2004 年 12 月 6 日、被験者は経口セファレキシンとクリンダマイシンを開始した。2004 年 12 月 7 日、被験者は退院した。経口クリンダマイシンとセファレキシンによって持続的に改善した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）は治験薬と関連があるかもしれず、ブドウ球菌が原因であったことが疑われる（被験者がセファゾリンとクリンダマイシンに反応したため、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の可能性は低い）との見解を示した。レボフロキサシンに対して反応しなかったためレンサ球菌は除外された。2004 年 12 月 17 日、被験者は経口クリンダマイシン療法を終え、同日に蜂巣炎は回復と判断された。2005 年 1 月 17 日、被験者は治験薬の投与を再開し、発生はなかった。

治験依頼者の見解：

蜂巣炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00023
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

54 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 12 月 29 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。2004 年 12 月 2 日、被験者は 14 回目の投与にて治療期の治療を終了した。2005 年 6 月 16 日、Week 24 追跡調査のために受診した。被験者は、延長試験には参加しなかった。病歴には、腹膜炎、筋炎、血管炎、頭痛、胸膜炎、レイノー現象、疲労、発熱、体重減少、乳頭浮腫、腱手術、感音性難聴、腸閉塞、ウイルス性心筋炎、髄膜腫、開頭、腱断裂、腱手術、胃食道逆流疾患、振戦、白血球減少症、口腔内潰瘍形成、心膜炎、不眠症、薬物過敏症、及び高血圧が含まれていた。合併症には、関節痛、脱毛症、関節障害、慢性副鼻腔炎、嗄声、骨粗鬆症、光線過敏症反応、及び閉経が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、軽度の両側性脱毛症、左膝、左手首関節、及び手指の圧痛及び腫脹、左足の振戦、両手のジャクー関節症、及び両側性難聴が認められた。併用薬には、レフルノミド、フロセミド、リセドロン酸、ガバペンチン、プロプラノロール、ランソプラゾール、prednisone、オキシメタゾリン、及びフルニソリドが含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 7 日後の 2004 年 2 月 5 日に、被験者は数階分を上った後、胸痛を発現した。医療センターでの受診で、心電図で新たな変化が認められたため、同日、胸痛のため入院となった。クロピドグレル及びアスピリンによる治療が実施された。同日の心電図は、技術的に限られた内容で実施されたが、推定駆出率 20%伴う中等度の左室拡張が認められた。2003 年 1 月 22 日の結果と比較すると、左室の拡張終期径及び収縮末期径が増加し、収縮期機能が増悪し、前回認められていた心嚢液貯留は減少していた。2004 年 2 月 6 日、心カテーテルが実施された。血管造影で正常な両冠動脈及び正常な左室の拡張終期圧が認められた。2004 年 2 月 7 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。2004 年 2 月 9 日、心疾患に対して、カンデサルタン・シレキセチル、ジゴキシン、及びスピロノラクトンが追加された。2004 年 2 月 26 日、心臓性胸痛は、後遺症を残して回復したとみなされた。治験責任医師は、心臓性胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なく、合併症のウイルス性心筋炎によるものであると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00037
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（膵炎）、治療薬毒性（ジギタリス毒性）

病歴に、2004 年 2 月 5 日に狭心症にて入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00023 参照）が追加された。膵炎にて入院時の併用薬には、レフルノミド、リセドロン酸、ガバペンチン、カンデサルタン、ジゴキシン、スピロノラクトン、ランソプラゾール、prednisone、フロセミド、及びフルニソリドが含まれていた。

ベリムマブ 4.0 mg/kg の 5 回目投与 22 日後の 2004 年 4 月 16 日に、膵炎のため入院した。被験者は、それまでの 3 日間、嘔吐、悪心、及び疲労を訴えていた。さらに、上腹部から背部へ放射状に広がる圧痛も訴えていた。これまでに膵炎に罹患したことはなかった。身体検査で、左上腹部圧痛、動悸、及び全体的な腹部膨満感が認められた。被験者によれば、嘔吐物に血液は認められず、発熱はなかったとのことであった。静注点滴による治療が実施された。2004 年 4 月 19 日、入院中、恐らく脱水によると思われるジギタリス中毒（3.2 ng/mL）が発現した。ジゴキシンの投与は中止された。臨床検査結果については下記の表参照。不整脈は認められなかった。2004 年 4 月 20 日、ジギタリス中毒は回復したとみなされた。2004 年 4 月 24 日、被験者は退院し、同日、膵炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。2004 年 4 月 30 日、ジゴキシンは再開され、Week 24 追跡調査の再来院時には継続中であった。治験責任医師は、膵炎（重度）と治験薬とは多分関連なし、ジギタリス中毒（軽度）と治験薬とは関連なく、併用薬のジゴキシン及び脱水によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膵炎及びジギタリス中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

検査（正常範囲）	2004/04/19 1:38PM	2004/04/19 7:59PM	2004/04/20 1:10PM	2004/04/21 7:00AM
ジゴキシン（0.8-2.0 ng/mL）	3.2	-	1.5	-
アミラーゼ（～53-123 U/L)	227	162	111	109
リパーゼ（血清）（～3-19 U/dL)	840	477	503	444

被験者番号	US023-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00277
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（胆石性膵炎）、胆石症（胆石症）

37 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 4 月 27 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 8 回受け、最終投与日は 2004 年 10 月 26 日であった。病歴には、妊娠中の腎障害、自律神経ニューロパチー、多汗症、口腔内潰瘍形成、及び胸膜炎が含まれていた。合併症には、シェーグレン症候群、起立性頻脈症候群、早発閉経、椎間板突出、頸部痛、薬物過敏症（ガバペンチン及びフルオキセチン）、節足動物刺傷アレルギー、季節性アレルギー、頭痛、うつ病、疼痛、浮腫、網状皮斑、リンパ節症、関節炎、脱毛症、発熱、疲労、悪心、末梢性浮腫、筋肉痛、呼吸困難、関節痛、滑膜炎、甲状腺機能低下症、斑状丘疹状皮疹、断続性高血圧、腎石が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部発疹、両腕の網状皮斑、顎下リンパ節肥大、手首関節及び手指の関節炎及び滑膜炎が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン（点眼薬）、オキシコドン、アスピリン／コデイン、カリウム、チザニジン、エストロゲン、ベンラファキシン、プロゲステロン、レボチロキシン、及び葉酸が含まれていた。

治験薬の 8 回目投与から 10 日後の 2004 年 11 月 5 日に、背部へ放射状に広がる急性心窩部痛を訴えて、救急科を受診した。悪心及び嘔吐も発現していたが、発熱や悪寒はなかった。被験者は、急性膵炎のため、入院した。静注点滴、プロメタジン、混合胃腸薬の投与を受け、患者管理鎮痛法にてヒドロモルフォンの投与を開始した。また、深部静脈血栓症予防のため、ダルテパリンの投与を受けた。胆石関連膵炎及び胆石症と診断された。胆管性膵炎がわかり、完全静脈栄養を与えられた。臨床検査結果では、白血球数 16,000、リパーゼ 4,155 U/L、アミラーゼ 1,010 U/L であった（下記の表参照）。2004 年 11 月 12 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施され、胆石性膵炎及び胆石症は回復したとみなされた。2004 年 11 月 15 日、被験者は、退院した。有害事象の症例報告書（CRF）によると、本事象により、治験薬の投与は中止された。しかしながら、最終版の CRF によると、患者の希望により、治験薬の投与は中止されたことになっていた。2004 年 11 月 12 日、胆石性膵炎及び胆石症は回復したとみなされた。治験責任医師は、胆石性膵炎（重度）と治験薬とは多分関連なく、胆石症によるものである可能性が高いと述べた。また、胆石症（中等度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膵炎及び胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

	正常範囲	2004/11/05	2004/11/08	2004/11/09	2004/11/10	2004/11/11
アミラーゼ	25-115 U/L	1010	170	86	-	-
リパーゼ	114-286 U/L	4155	473	420	-	-
		2004/11/12	2004/11/13	2004/11/14	2004/11/15	
アミラーゼ		86	94	64	48	
リパーゼ		462	467	384	307	

被験者番号	US023-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00308
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	蜂巣炎（右臀部の蜂巣炎）

44 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 15 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、4 回投与を受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 9 月 7 日であった。病歴には、拘束性肺疾患、脊椎圧迫骨折、脊椎椎弓切除、無菌性骨壊死（両股関節）、両側股関節形成、A 型肝炎、心膜炎、及び便秘が含まれていた。合併症には、ループス肺臓炎、胸膜炎、滑液包炎、坐骨神経痛、うつ病、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、薬物過敏症（ペニシリン、バンコマイシン、セファレキシン、及びアモキシシリン）、薬剤（prednisone）性骨粗鬆症、バレット食道、背部痛、肥満、変形性骨炎、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、関節炎、脱毛症、疲労、末梢性浮腫、関節痛、筋肉痛、胸膜痛、呼吸困難、貧血、高血糖症、椎間板突出、クレアチニン・クリアランス減少、滑膜炎、睡眠時無呼吸症候群、ループスによる実質性疾患、長期ステロイド使用及び鼻カニューラ使用での酸素吸入が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部皮疹、手指及び手首関節の肥厚が認められた。併用薬には、ピロキシカム、ミコフェノール酸、prednisone、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム、鉄、metochlopromide、マルチビタミン、セルトラリン、オキシコドン、トラゾドン、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、酸素、トラゾドン、オメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 4 回目投与（最終投与）から 31 日後の 2004 年 10 月 8 日に、被験者は、右臀部をクモに噛まれた。痛みが増し、2004 年 10 月 12 日、壊死性筋膜炎（蜂巣炎）にて入院した。クリンダマイシン及びレボフロキサシンの投与を開始し、感染症専門医を受診した。体温は、37.2～40.0℃であった。培養検査にて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたため、バンコマイシンが追加された。2004 年 10 月 14 日、その後、バンコマイシンに対する「レッドマン症候群」反応（紅斑性皮疹を伴う掻痒症が顔面、頚部、及び上部胴体一帯に発現）が発現した。2004 年 10 月 16 日、デブリードマン切除及びドレナージが実施された。2004 年 10 月 18 日、臨床検査にて、白血球数が入院時の 44,000 から 27,000 に減少した。2004 年 10 月 26 日、創傷の治療継続及びリハビリテーションのため他院へ移送された。抗生剤の静注投与、疼痛管理、包帯交換や陰圧補助閉鎖治療を含む創傷ケアは継続された。2004 年 12 月 1 日、専門の看護施設へ移動し、創傷への治療が続けられた。2004 年 12 月 15 日、損傷が完治し、被験者は退院した。治験責任医師は、蜂巣炎（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US023-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00297
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	細菌性肺炎（タイプ不明の細菌性肺炎）

病歴に、蜂巣炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00308 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬には、ピロキシカム、ミコフェノール酸、prednisone、メチルプレドニゾロン、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム、鉄、metochlopromide、マルチビタミン、セルトラリン、オキシコドン、トラゾドン、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、酸素、トラゾドン、オメプラゾール、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ランソプラゾール、カルシウム／ビタミン D、ナイスタチン、pseudoephedrine、及び docustae が含まれていた。治験薬の 4 回目投与（最終投与）の 114 日後の 2004 年 12 月 20 日に、細菌性肺炎にて入院した。アジスロマイシン及びセフトリアキソンの静注投与、及びサルブタモールを吸入にて受けた。2004 年 12 月 23 日、被験者は、退院した。被験者は、回復した。被験者の要望により、治験薬の投与は中止され、その後、被験者が受診することはなかった。治験薬は、すでに中止されていた。治験責任医師は、肺炎（中等度）と治験薬とは関連なく、合併症に続発するものであると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00324
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）、心房細動（心房細動）

55 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 12 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 11 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 9 月 16 日であった。2005 年 6 月 8 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、うつ病、十二指腸潰瘍、気管支炎、肋骨骨折、胆石症、胆嚢切除、扁桃摘出、卵管結紮、足底筋膜炎、胸水、及びプロトロンビン時間延長が含まれていた。合併症には、レイノー現象、関節リウマチ、関節炎、甲状腺機能低下症、鉄欠乏症、貧血、喘息、慢性副鼻腔炎、気管支炎、季節アレルギー、薬物過敏症（レボフロキサシン）、心電図異常（左軸偏位）、心電図異常 T 波、心室肥大、高コレステロール血症、腹圧性失禁、裂孔ヘルニア、湿疹、過敏性腸症候群、肥満、夜間痙攣、乳房微細石灰化、高血圧、末梢性浮腫、胃食道逆流疾患、脂質異常症、骨粗鬆症、及び胆嚢疾患が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、左前腕の円盤状病変、手指の腫脹、手指のボタン穴変形、末梢性浮腫、及び静脈瘤が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、トリアムシノロン、レボチロキシン、カリウム、フロセミド、マルチビタミン、イルベサルタン、カルシウム／ビタミン D、エソメプラゾール、トラマドール、サルブタモール／イプラトロピウム、鉄、シンバスタチン、テオフィリン、デスロラタジン、ビタミン C、及びアゼラスチンが含まれていた。

治験薬の 11 回投与から 15 日後の 2004 年 10 月 1 日に、息切れ、約 38.3℃の発熱、湿性咳嗽が発現し、それらは増悪していった。2004 年 10 月 4 日、主治医が被験者を入院させ、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの静脈投与が実施された。胸部 X 線検査で、左下葉に浸潤が認められた。白血球数は、15.2 であった。2004 年 10 月 6 日、喘鳴及び息切れ増悪が認められた。デキサメタゾンの静脈投与が実施された。酸素飽和度は 94.9%であった。2004 年 10 月 8 日、白血球数は 18 であった。2004 年 10 月 9 日、肺基底部にいびき音及び捻髪音が認められた。2004 年 10 月 10 日、胸部 X 線検査で、前回認められた肺浸潤の消失がわかった。喘鳴、いびき音、及び捻髪音も改善した。ステロイドは減量された。2004 年 10 月 11 日、ステロイドの静注投与は、経口 prednisone の漸減投与に変更された。同日、被験者は退院し、肺炎は回復したとみなされた。治験薬の 11 回目投与から 28 日後の 2004 年 10 月 14 日、肺炎のフォローのため受診した。心拍数増加が認められた。被験者は、救急医療室に行くように指示され、ジルチアゼム及びジゴキシンの静注投与が開始された。被験者は、心房細動のため入院した。心電図テレメトリーの波形より、加速した心室応答を伴う心房細動が確認された。心拍は不規則で、120 回/分であった。被験者は、動悸、浮動性めまいや頭部ふらつき感はなかったが、ここ数日間全身性脱力があったとのべた。胸部 X 線検査では、活動性疾患は認められなかった。甲状腺機能検査で、遊離 T4 が 13.1 と上昇していることが

わかった。被験者の血行動態は安定しており、代償されていた。心房細動の継続時間が不明であるため、積極的に早期電気的除細動を試みることはしてはいけなかった。2004 年 10 月 17 日、被験者は退院し、心房細動は回復したとみなされた。退院時処方は、ジルチアゼム、ワーファリン、アスピリン、及びジゴキシンであった。治験薬の投与は中断された。次回は 2004 年 11 月 11 日に予定された。治験責任医師は、肺炎（重度）と治験薬とは多分関連なしとし、病歴の喘息によるものである可能性が高いと述べた。また、心房細動（重度）と治験薬とは関連なしとし、直近に罹患した肺炎か、或いは甲状腺機能増加によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び心房細動と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00281
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患増悪（COPD 増悪）、喘息（急性喘息性気管支炎）

病歴に、肺炎及び心房細動による入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00324 参照）。これらの事象発現時の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、トリアムシノロン、レボチロキシン、カリウム、フロセミド、マルチビタミン、イルベサルタン、カルシウム／ビタミン D、トラマドール、サルブタモール／イプラトロピウム、鉄、シンバスタチン、テオフィリン、デスロラタジン、ビタミン C、アゼラスチン、アスピリン、ジゴキシン、ジルチアゼム、ワルファリン、及びエソメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 11 回投与から 56 日後の 2004 年 11 月 11 日、被験者は、点滴のため施設にいた。しかしながら、身体検査後、両側ラ音のため点滴は中止し、主治医を受診した。2004 年 11 月 13 日、胸部 X 線検査では、急性期の心肺疾患は認められなかった。経口抗生剤（製品名不明）が投与された。同日、被験者の夫が、被験者が胸部右側の痛みと息切れで夜中に目が覚めたと施設に報告した。夫は、被験者を救急医療室に連れて行った。肺塞栓症は否定された。その時の酸素飽和度は 99%であった。被験者は、ここ 2 日間、数回嘔吐があったと訴えた。治験薬の投与は継続した。血圧は 94/77 mmHg、呼吸数は 18 回／分であった。肺基底部に捻髪音が認められた。前回の退院時（2004 年 10 月 17 日）から息切れがあった。2004 年 11 月 14 日、被験者は、息切れ及び頻呼吸のため入院した。前回のエピソードから肺臓炎が続いているのではないかと推測され、急性喘息性気管支炎が発現していた。入院時の体温は、約 35.4℃であった。咳嗽や痰はなかった。セフトリアキソンの静注点滴が開始された。静脈デュプレックス超音波検査にて、両総大腿静脈、両浅大腿静脈、及び両膝窩静脈に深部静脈血栓症は認められなかった。2004 年 11 月 16 日、胸部 X 線検査にて、軽度の肺血管異常が認められた。2004 年 11 月 13 日の胸部 X 線像と比較すると隙間があり、それはほんのわずかな右胸水であった。2004 年 11 月 17 日、レボフロキサシン投与下に被験者は退院した。最終診断は、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎であった。2004 年 11 月 18 日、主治医は、もう一度抗生剤（製品名不明）の静脈投与を実施した。フルチカゾンの投与量が減量された。胸部 X 線検査では浸潤も滲出も認められなかった。慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎は、回復したとみなされた。治験薬は、連続して 2 回中断された。治験薬投与の許可は下りていたが、被験者は治験から脱落することに決めた。2004 年 12 月 22 日、最終診察を受けた。治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎と治験薬とは多分関連なしとし、基礎疾患の喘息及び肺炎の病歴によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00032
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	レンサ球菌性菌血症（D 群連鎖球菌性菌血症）

47 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 9 日から開始し、これが最終投与となった。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。

2004 年 4 月 19 日、治験終了時診察を受けた。2004 年 6 月 16 日、Week 8 追跡調査のために来院した。病歴には、無菌性髄膜炎、腹式子宮摘除、血小板減少症、脾摘、腓骨骨折、脊椎椎弓切除、浮動性めまい、会話障害、単ニューロパチー、心膜炎、帝王切開、血管炎、眼瞼下垂、網膜障害、子宮平滑筋腫、及び脳血管炎が含まれていた。合併症には、ヨウ素アレルギー、lamisol に対する薬物過敏症、接触性皮膚炎、静脈性腎盂造影造影剤へのアレルギー、蜂刺されアレルギー、高血圧、骨粗鬆症、異常腸音、貧血、関節炎、心雑音、変形性関節症、骨嚢腫、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、光線過敏症反応、口腔内潰瘍形成、滑膜炎、レイノー現象、及び三尖弁閉鎖不全症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、valdecoxib、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、総合ビタミン、カルシウム、ジアゼパム、アセトアミノフェン／hydrocodone、ラベプラゾール、スクラルファート、ポリエチレングリコール、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

治験薬初回投与から 11 日後の 2004 年 2 月 20 日に、腰痛を発現し、非ステロイド性抗炎症薬にて治療を受けた。被験者は、腰椎屈曲に不快感を認め、腰部及び仙腸関節に圧痛を認めた。2004 年 2 月 24 日、腰痛は急性期となった。同日、経静脈造影剤を用いた骨盤磁気共鳴画像（MRI）が実施された結果、L5 及び S1 内に異常な浮腫及び増強画像を認め、椎間板腔に水分貯留が認められた。骨スキャンでは、L5 域での代謝活動の増加が認められた。背部単純 X 線検査では、L4-L5 間が狭くなっていることが分かった。鑑別診断では、重度の骨盤部変性及び感染の疑いとされた。背部には結節も認められ、これは吸引された。培養検査では異常所見はなかったが、血液培養検査（実施日不明）では、D 群連鎖球菌を含む連鎖球菌が検出され、これにより、被験者は、2004 年 2 月 26 日に入院することとなった。腹部 CT スキャンでは、菌血症の原因を突き止めることはできなかった。経食道心エコーが実施され、弁感染からの心臓弁疣贅か、或いはリブマン・サックス心内膜炎である可能性がある心病変の存在が認められたため、ゲンタマイシン及びペニシリンが 4 週間投与された。ヒドロモルフォンでも治療を受けた。菌血症の原因は、2003 年 9 月に埋め込まれた埋込型カテーテルが汚染されていたことによる可能性が高かった。2004 年 2 月 27 日か、或いは 2004 年 2 月 28 日、埋込型カテーテルは除去された。その後、血液培養検査で異常が認められなくなり（実施日不明）、発熱は回復した。2004 年 2 月 26 日の入院時に、治験薬は投与中止

されることとなった。2004 年 4 月 2 日、D 群連鎖球菌性菌血症は、回復したとみなされた。治験責任医師は、D 群連鎖球菌性菌血症（中等度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レンサ球菌性菌血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US035-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00112
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	尿路感染症（尿路感染症） 急性気管支炎（急性気管支炎） 非感染性胃腸炎（非感染性胃腸炎）

55 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 20 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 11 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 11 月 17 日であった。病歴には、ヘルニア、臍ヘルニア修復、股関節部骨折（右）、大腿骨骨折（左）、手骨折、股関節形成、湿疹、異形成（頸管部）、血小板減少症、腹壁形成、冠動脈手術、帯状疱疹（帯状疱疹）、深部静脈血栓症、ループス腎炎、及びクッシング症候群が含まれていた。合併症には、疲労、眼乾燥、口内乾燥、光線過敏症反応、ループス肺臓炎、発熱、心雑音、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、脂肪織炎（両脚）、蜂巣炎、体重減少、慢性末梢性ニューロパチー、断続性高血圧、関節リウマチ、関節障害、閉経、口腔内潰瘍形成、頭痛、貧血、薬物過敏症（イブプロフェン）、慢性副鼻腔炎、子宮頚部上皮異形成、高ガンマグロブリン血症、関節炎、多発性関節炎、関節痛、鉄欠乏性貧血、腎不全（機能不全）、脱毛症、肥満、骨粗鬆症、及びレイノー現象が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両下肢の脂肪織炎、肥満、ジャクー関節症、及び末梢性感覚運動ニューロパチーが認められた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、カルシウム、アセトアミノフェン／グアイフェネシン、フェニレフリン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、アモキシシリン（歯科的予防）、ラミプリル、及びアレンドロン酸が含まれていた。

治験薬の 11 回目投与から 63 日後の 2005 年 1 月 19 日に、急性気管支炎（重度）のため入院した。同時に、尿路感染症（UTI）及び非感染性胃腸炎も発現しており、両事象とも「医学的に重要」であるとされた。尿検査では、硝酸陽性、白血球（1+）、白血球 20/HPF、及び中等度の細菌が認められた。尿培養検査では、UTI（大腸菌：>100,000/mL）が認められ、ガチフロキサシンによる治療が実施された。便、喀痰、及び血液培養検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査では、有意なコンソリデーションや浸潤は認められなかった。微熱があったため、抗生剤（セフトリアキソン及びアジスロマイシン）の静注投与を受け、呼吸療法が実施された。病状が比較的に急性であるにもかかわらず、コルチゾール値が低かったため、prednisone が 10 mg/日から 20 mg/日に増加された。ヘパリン、アトロベント、ゾルピデム、プロメタジン、ヒドロクロロチアジド、及びアセトアミノフェンも投与された。被験者は、治験での受診時に胃腸炎を訴えたが、これは入院中には重要視されず、2005 年 1 月 19 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、胃腸炎の原因となりうる可能性が高いものは不明であると述べた。喀痰中抗酸菌（AFB）染色検査は陰性であり、3 週間後でも増

殖は認められなかった。2 回目の喀痰中抗酸菌検査も陰性であったが、2005 年 2 月 14 日、培養にて、抗酸菌はマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ複合体と同定された。

入院中、白血球減少症（2.93-6.05）及び血小板減少症（血小板数：82-122）が発現した。治験開始前は、白血球数は 5.8 x10^3、血小板数は 207 であった。ヘパリンは中止され、血液内科医を受診した。外来でのフォローのみ勧められた。2005 年 1 月 21 日、完全血算の再検査にて、白血球数が 3.07 x10^3 であった。2005 年 1 月 22 日、白血球数は、3.35 x10^3、好中球 73%、杆状核好中球 3%、リンパ球 10%、及び単球 4%であった。2005 年 1 月 23 日、白血球数は、2.93 x10^3 であった。2005 年 1 月 24 日、白血球数は、4.85 x10^3 であった。同日、熱はなく、改善が認められたため、被験者は退院した。prednisone 20 mg/日は 4 日間継続され、その後、10 mg/日に戻された。2005 年 1 月 28 日、尿路感染症及び急性気管支炎は、回復したとみなされた。感染症、特に、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ複合体が喀痰検査で増殖したことから、治験を継続させるのは安全ではないと判断し、治験責任医師は、被験者を治験から脱落させた。外来にて血液内科及び腫瘍科にて評価を受けた。

2005 年 2 月 14 日、白血球数は 4.65 x10^3、好酸球 81%、杆状核球 3%、リンパ球 9%、及び単球 7%であった。被験者の貧血は、慢性疾患によるものであると考えられたが、治験薬との因果関係は否定できなかった。慢性疾患による貧血に対して、エリスロポエチンによる治療を受け、今後も続けることとなった。白血球減少症及び血小板減少症は、「併発性ウイルス感染」と関連している可能性がある。2005 年 2 月 16 日、両肩、両膝、脚、頚部の関節痛と全身の朝のこわばりの増悪以外は、被験者の状態は非常に良好であった。熱も悪寒もなく、食欲は正常にであった。脂肪織炎及び蜂巣炎の疑いは回復し、新たな脂肪織炎はなかった。治験責任医師は、尿路感染症（中等度）、急性気管支炎（重度）、及び胃腸炎（中等度）と治験薬とは関連あるかもしれないとし、尿路感染症と重度の急性気管支炎は SLE によるものである可能性が高く、胃腸炎は、「気管支炎」によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

尿路感染症、急性気管支炎、及び胃腸炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US035-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00039
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	交通事故（自動車事故）

48 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 11 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 3 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 4 月 8 日であった。病歴には、蜂巣炎、低カリウム血症、腟カンジダ症、静脈不全、黄斑変性、慢性副鼻腔炎、喘息、血尿、胸膜炎、貧血、漿膜炎、白血球減少症、足底筋膜炎、坐骨神経痛、閉経、尿路感染症、蛋白尿、尿円柱、腎炎、線維嚢胞性乳腺疾患、及び皮膚筋炎が含まれていた。合併症には、高血圧、胃食道逆流疾患、骨粗鬆症、肥満、脊椎症、気管支炎、腹圧性失禁、ウイルス血症、網膜炎、黄斑症、関節炎、線維筋痛、疲労、関節痛、緊張性頭痛、滑膜炎、精神病性障害、血管炎、多発性関節炎、片頭痛、うつ病、不安、呼吸困難、皮膚炎、薬物過敏症、網状皮斑、毛細血管拡張症、変形性関節症、及びレイノー現象が含まれていた。薬物アレルギーには、シプロフロキサシン、コデイン、スリンダク、ナプロキセン、チメロサール、マーキュロクロム、及びヨードが含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、ふくらはぎの発疹、右手首関節及び両足首の圧痛及び浮腫が認められた。併用薬には、リシノプリル、フロセミド、ナイスタチン、スルファジアジン銀、スピロノラクトン、フルチカゾン、サルメテロール、ジルチアゼム、metaxalone、エソメプラゾール、オキシブチニン、アセチルサリチル酸、prednisone、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、イブプロフェン、及び dapsone が含まれていた。これらの薬剤は、事故当日の 2004 年 5 月 10 日に全て中止された。

治験薬の 3 回目投与（最終投与）から 32 日後の 2004 年 5 月 10 日に、自動車事故で損傷を負い、入院した。同日の事故より前の時間に、被験者は、Day 56（2004 年 5 月 10 日）の治験薬投与の予定を変更してほしいと施設に連絡を入れていた。被験者は用事を済ませて街へ車で戻っている途中であったため、予定受診が出来なくなりそうになっていた。被験者は、携帯電話で再度誰かに電話し、疲れていると話していた。被験者は、眠り込んでしまった。被験者が運転者で、姪と孫が同乗していた。被験者は、車から投げ出され、以下の様な損傷を負った：頭皮、顔面、背部、両腕、両膝、及び左下肢の裂傷、左臀部の深い裂傷、左鎖骨、右大腿骨、右股関節部、右足の第一趾及び第二趾、推骨の骨折、左手の脱手袋損傷。被験者は、頭部がふらついていたのか失神していたのか思い出せなかった。被験者は、集中治療室で様々な治療を受けた。入院中、多種類の抗生剤が投与された。2004 年 5 月 28 日、被験者は退院し、リハビリテーション棟へ入院した。2004 年 6 月 14 日、左臀部の創傷が増悪したため、急性期棟へ再度入院となった。2004 年 6 月 15 日、左臀部創傷のデブリードマンが実施され、同日、予防として、スルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。2004 年 6 月 22 日、リハビリテーション棟へ戻った。2004 年 6 月 26 日、L2 の圧迫骨折が増悪し

たため、椎体形成術が実施され、同日、リハビリテーション棟から退院した。被験者は外来で集中治療をうけ、自宅療養となった。2004 年 6 月 29 日、自動車事故による後遺症を残して、回復した。2004 年 7 月 15 日、SLE に対して、prednisone 頓用、及びヒドロコルチゾンが再開された。2004 年 8 月 15 日、SLE に対して、ヒドロキシクロロキンが再開された。不明日、頭部 CT スキャン、頸椎 X 線検査、及び顔面 CT は全て正常であった。2005 年 3 月 30 日、整形外科医を受診した。経過は良好で、多発骨折に対しては身体のリハビリテーションが続けられた。事故後の手術関連創は治癒していた。整形外科的リハビリテーション及び再建手術が必要であるとされた。生涯にわたる後遺症が残ることになった。損傷によって引き起こされた炎症（中等度）、関節痛（中等度）、及び神経痛（中等度）が続いた。その後、被験者は受診していない。治験責任医師は、自動車事故（重度）と治験薬とは関連なしと述べ、被験者が居眠りをした結果、自動車事故を招いたのではないかと推測した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00344
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	血管炎（血管炎）

26 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。治験薬の最終投与日は 2005 年 2 月 11 日であった。2005 年 8 月 25 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、心膜炎、胸膜炎、腎炎、深部静脈血栓症、脳症、帝王切開、脊椎圧迫骨折（L2）、血管炎、下痢、蛋白尿、気管支炎、及び蕁麻疹が含まれていた。合併症には、関節炎、抗カルジオリピン抗体陽性、脱毛症、骨粗鬆症、慢性疾患の貧血、肺障害、口腔内潰瘍形成、疲労、尿路感染症、膣出血、皮膚血管炎、滑膜炎、及び抗リン脂質抗体陽性が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、カルシウム、ランソプラゾール、ワルファリン、アレンドロ酸、硫酸鉄、ビタミン D、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、及びレボフロキサシンが含まれていた。

治験薬の 10 回目投与（最終投与）から 6 日後の 2005 年 2 月 17 日に、指血管炎増悪のため入院した。被験者は、疲労[1]、脱毛症増悪[1]、断続的な頭痛[1]、及び複視[1]も訴えていた。左手の第 4 指及び第 5 指の血管炎及び梗塞部に滲出部分を認めた。メチルプレドニゾロン及びシクロホスファミドの静注投与が実施された。メチルプレドニゾロンは漸減後、経口 prednisone に変更された。2005 年 2 月 25 日、血管炎は回復し、被験者は退院した。血管炎にシクロホスファミド（プロトコールにより禁忌）による治療を要したため、治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、血管炎（重度）と治験薬とは関連なく、基礎疾患の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00293
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	肋軟骨炎（肋軟骨炎）

被験者 US008-008 は 38 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 4 月 15 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 9 月 29 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、裂毛、発熱、肺塞栓症、悪寒、側腹部痛、混合性結合組織病、貧血、糸球体腎炎、腎障害、リンパ節症、下痢、喘鳴、上気道感染、嘔吐、便秘、蛋白尿、浮動性めまい、ざ瘡、クッシング様症状、バニオン、子宮頚部スミア異常、外陰膣炎、トリコモナス、筋炎、発疹、レイノー現象、鼻出血、細菌性心内膜炎、炎症性腸疾患、胸痛、口内乾燥、ほてり、背部痛、健忘、失神、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、霧視、寝汗、接触性皮膚炎、羞明、妊娠糖尿病、季節性アレルギー、心雑音、結腸内視鏡検査、夜間頻尿、錯感覚、うつ病、クリプトスポリジウム性胃腸炎、腱鞘炎、クラミジア感染、筋骨格硬直、単純ヘルペスが含まれていた。合併症には、関節過伸展、高血圧、多発性関節炎、脱毛症、頭痛、疲労、鼻潰瘍、消化不良、甲状腺機能低下症、喘息、消化不良、関節痛、鼻中隔潰瘍が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、側頭部の折れやすいループスヘア、両側中隔潰瘍 、及び関節の過伸展が認められた。併用薬には、レフルノミド、イブプロフェン、アセトアミノフェン、カルシウム、メトプロロール、albuterol、鉄を含むマルチビタミン、アスピリン、propoxyphene、アレンドロン酸、鉄、カキ殻、ゾルピデム、及びナトリウムが含まれていた。

治験薬の 13 回目の投与から 28 日後の 2005 年 3 月 15 日に、被験者は病院を受診して、胸痛を報告した。複数の検査が実施され、肺塞栓症及び心原性が除外された。疼痛は肋軟骨炎によるものであると判定された。2005 年 3 月 16 日に被験者は退院した。被験者は、プレドニゾン、アセトアミノフェン・コデイン配合剤、及びニトログリセリンの投与を受けた。2005 年 3 月 21 日に被験者は肋軟骨炎から回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。2005 年 3 月 17 日に被験者はクリニックを再び受診し、治験薬の 14 回目の投与を受けた。治験責任医師は、肋軟骨炎（中等度）は治験薬と関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肋軟骨炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US044-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00302
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス感染（ウイルス感染）

被験者 US044-004 は 40 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 21 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 5 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には肺炎が含まれていた。合併症には、ループス腎炎、爪真菌症、高血圧、及び胃炎が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、ファモチジン、マルチビタミン、カキ殻カルシウム、ciclopirox、リシノプリル、アセトアミノフェン、ヒドロコルチゾン・尿素配合剤が含まれていた。

2004 年 10 月 11 日に、被験者は定期的な治験来院にて治験薬の注入を受けた。治験責任医師によれば、その時点では被験者は体調が良かったが、それまでの 2 週間で、発熱、脱力、及び足首の痛みが 2～3 時間認められたことが 2 回あったと被験者が訴えたとのことであった。治験薬の 6 回目の投与から 5 日後の 2004 年 10 月 16 日に、悪心、嘔吐、下痢、発熱、及び頭痛が発現した。2004 年 10 月 19 日に、被験者はこれらの症状を呈して緊急治療室を受診し、プライマリケア医によって入院となった。身体診察では特に所見はなかった。被験者の白血球数は 4300 であった。2004 年 10 月 11 日の治験来院時の白血球数は 8100 であった。被験者に単球増加症（単球が 16.4%から 18.3%に増加）が認められた。被験者は静脈内輸液及びアセトアミノフェンの投与を受けた。また、感染症の可能性があったため、セフトリアキソン及びシプロフロキサシンの投与も受けた。2004 年 10 月 21 日、病院の記録では、培養（詳細不明）が行われ、結果は陰性であったとのことであった。2004 年 10 月 23 日に被験者は退院した。2004 年 11 月 9 日に、被験者の悪心、嘔吐、下痢、及び頭痛は回復した。被験者は、非特異性で自己限定性の症状を伴うウイルス感染であったと考えられた。その他の明らかな診断はなかった。ウイルス感染は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ウイルス感染（中等度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00305
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウエストナイルウイルス感染（ウエストナイルウイルス）

被験者 US058-004 は 60 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 26 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 11 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、卵巣摘除を伴う子宮摘出、悪性腫瘍摘除（脚の腫瘍）、胆嚢切除、腸管癒着部剥離、副鼻腔炎、尿路感染、筋肉痛、頭痛、シェーグレン症候群、及び嚢胞が含まれていた。合併症には、関節炎、坐骨神経痛、季節性アレルギー、非悪性のリンパ増殖性障害、薬物過敏症（ペニシリン）、関節痛、疲労、骨粗鬆症、及び左手首の腫脹が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、valdecoxib、プレドニゾン、フルチカゾン、アスピリン、マルチビタミン、ビタミン E、及びノルフロキサシンが含まれていた。

治験薬の 6 回目の投与日である 2004 年 9 月 15 日に、被験者は尿路感染を発現したが、疼痛の訴えはなかった。尿検査では、白血球数が「数え切れないほど」で、細菌及び非結晶質の沈殿物が認められた。2004 年 9 月 24 日、尿培養にて大腸菌が 100,000 cfu/mL 以上であった。被験者はノルフロキサシンの投与を 1 週間受け、2004 年 10 月 11 日に当該事象は回復とみなされた。しかし、治験薬の 6 回目の投与から 21 日後の 2004 年 10 月 6 日に、被験者の娘が、被験者に「悪寒／震え」が認められ、「温かくなることができない」と報告した。治験責任医師は、（ノルフロキサシンに対する）キノロン反応を疑った。2004 年 10 月 21 日に被験者は治験来院の予約が入っていたが来院しなかった。治験コーディネーターが被験者に電話し、被験者が 2004 年 10 月 8 日に高熱（40.5℃）のため入院していたことが明らかとなった。多くの検査を行ったが、発熱の原因は不明であった。被験者は、レボフロキサシン、プロポキシフェンナプシラート・アセトアミノフェン配合剤、バンコマイシン、及び pantoprazole の投与を受けた。2004 年 10 月 14 日に被験者は退院した。被験者は自宅にいたが、依然として非常に弱っていた。2004 年 10 月 28 日に、被験者は米国疾病対策センターの代表者から連絡を受け、被験者がウエストナイルウイルスに接触していたと通知された。ウエストナイルウイルス感染は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ウエストナイルウイルス感染（重度）は治験薬と多分関連なく、節足動物媒介性の感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウエストナイルウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00311
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	足関節部骨折（右足首の骨折）

被験者 US014-006 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 3 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 1 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には錯感覚、皮膚色素過剰（顔面）、結膜障害、及び手根管症候群（両側）が含まれていた。合併症には、関節炎、関節痛、疲労、ストレス症候群、紅斑、滑膜炎、及び脱毛症が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、プレドニゾン、ビタミン E、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の 12 回目の投与から 15 日後の 2005 年 3 月 25 日に、被験者は階段を駆け下りていた際に転倒し、右足首を骨折した。被験者に転倒を引き起こす内科的症状はなかった。被験者は骨折の修復手術のために入院した。2005 年 3 月 30 日に被験者は退院した。治験薬に関する措置は講じられなかった。2005 年 10 月 3 日に被験者は整形外科の追跡調査を完了した。治験責任医師は、右足首の骨折（中等度）は治験薬と関連なく、被験者の転倒によるものであると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、足関節部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00099
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

被験者 US016-016 は 54 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 6 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 10 月 26 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、心室肥大、肺炎、排尿困難、下肢骨折、悪寒、発疹、卵巣嚢腫摘出術、体重増加、便秘、子宮摘出、低血圧、脱毛症、口腔内潰瘍形成、眼乾燥、白血球減少症、貧血、光線過敏性反応、ざ瘡、及び心嚢液貯留が含まれていた。継続中の疾患には、感覚鈍麻、坐骨神経痛、筋肉痛、痙攣、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、不眠症、パニック発作、動悸、錯乱状態、呼吸困難、手根管症候群、健忘、気道うっ血、不安、うつ病、頭痛、感覚鈍麻、乾癬、口内乾燥、背部痛、四肢痛、高血圧、肥満、閉経、関節炎、回転性めまい、末梢性浮腫、A 型肝炎抗体陽性、高コレステロール血症、嗜眠、視覚障害、耳鳴、頚部痛、失禁、胸膜痛、喘息、胃食道逆流性疾患、レイノー現象、頻脈、肝機能検査異常、蛋白尿、関節痛、及び振戦が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、手指の関節リウマチが認められた。併用薬には、ニフェジピン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド・イルベサルタン配合剤、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、モンテルカスト、エソメプラゾール、phentermine、フェニトイン、アセトアミノフェン・hydrocodone 配合剤、フルチカゾン・サルメテロール配合剤、マリアアザミ、ニンニク、カリウム、及びタラ肝油が含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与から 3 日後の 2004 年 7 月 24 日に、被験者は悪寒及び脱力のため入院した。被験者は胸痛及び腹痛は否定した。被験者の血圧は 94/53 mmHg で、静脈内輸液の投与後におよそ 140/80 mmHg まで回復した。胸部 X 線検査では急性疾患のエビデンスは認められなかった。右上腹部の超音波検査では、軽度から中等度の胆嚢壁肥厚を伴う胆石症が認められた。臨床検査報告にて、わずかな白血球減少（白血球数 2.9×10^3）及び肝酵素値の軽度上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ 77 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 63 U/L）が報告された。血液培養は陰性であった。入院中、被験者の体温は 38.8℃に達した。ヒドロキシクロロキン及びフロセミドの投与は、それぞれ副作用の可能性及び低血圧のため、入院中に投与を一時的に中止した。また、入院中及び退院後 1 週間、セファレキシンの投与も受けた。2004 年 9 月 3 日に被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、合併症は認められなかった。2004 年 9 月 4 日に胆石症は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胆石症（中等度）は治験薬と関連なく、原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00314
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）、動脈硬化症（動脈硬化症の増悪）

被験者 US040-013 は 72 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 9 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 23 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、脱毛症、冠動脈手術（2 回）、末梢動脈閉塞性疾患、血栓除去、低血圧、単枝血管バイパス移植、心室機能不全、胸水、移植片合併症、心雑音、末梢動脈閉塞性疾患、血小板減少症、四肢痛（脚）、子宮摘出、脳血管発作、心筋虚血（薬剤誘発性）、斑状丘疹状皮疹、蛋白尿、皮膚炎、貧血、及び結核が含まれていた。合併症には、リンパ球減少症、尿中赤血球（円柱）、尿中血陽性（潜在性）、変形性関節症、限局性変形性関節症（膝関節及び遠位指節間関節）、内出血発生の増加傾向、点状出血、黄斑変性、発熱、狭心症、上室性期外収縮、高コレステロール血症、気管支炎、末梢冷感（手足の指）、薬物過敏症（ストレプトマイシン）、疲労、冠動脈疾患、大動脈瘤、大動脈閉塞、レイノー現象、末梢血管障害、上質性頻脈、関節腫脹（足首）、高脂血症、慢性閉塞性気道疾患、喫煙、高血圧、徐脈、頭痛、進行性かつ無症候性の頚動脈狭窄[1]及び回転性めまい[1]が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、カルシウム・ビタミン D 配合剤、メントール・サリチル酸メチル配合剤、risedronate、アテノロール、クロピドグレル、エゼチミブ、及び trolamine[1]が含まれていた。

治験薬の 7 回目の投与から 23 日後の 2004 年 12 月 22 日に、被験者は浮動性めまい発作を発現し、プライマリケア医を受診した。被験者はさらに評価を行うために、心臓専門医に紹介となった。2004 年 12 月 29 日に CT 血管造影を行い、右頚動脈の 60～80%の狭窄が認められた。2005 年 1 月 19 日に入院前の胸部 X 線検査が行われ、著明な慢性閉塞性肺疾患が認められたが、2004 年 9 月 14 日に行われた最後の検査以降、意味のある変化は認められなかった。2005 年 1 月 20 日に、被験者は入院し、パッチ移植を伴う頚動脈血管内膜剥離術が行われ、成功した。この時、術中デュプレックススキャン及び術中脳波図検査も実施され、いずれも結果は正常であった。2005 年 1 月 22 日に被験者は退院した。2005 年 1 月 20 日時点で被験者は回復とみなされた。当該事象により治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（重度）及び動脈硬化症の増悪（重度）は治験薬と関連なく、動脈硬化症の増悪が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作及び動脈硬化症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00187
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎（急性腎盂腎炎）

被験者 US041-018 は 29 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 2 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 16 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、光線過敏性反応、脱毛症、帝王切開（2 回）、糸球体腎炎、胸痛、眼乾燥、無月経、副鼻腔炎が含まれていた。合併症には、高血圧、糸球体腎炎、関節炎、口腔内潰瘍形成、緊張性頭痛、皮膚血管炎、胃食道逆流性疾患、口腔カンジダ症、疲労、関節痛、滑膜炎、不眠症、うつ病、尿路感染、及び蛋白尿が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、左前腕の斑状出血、口内潰瘍、及び両手首の両側性滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、イブプロフェン、フロセミド、ベナゼプリル、アムロジピン、ランソプラゾール、カルシウム、ビタミン D、アセトアミノフェン、及びロラゼパムが含まれていた。

治験薬の 4 回目の投与から 5 日後の 2004 年 9 月 1 日頃、被験者に発熱、右側腹部痛、及び尿意切迫並びに頻尿が認められた。治験薬の 4 回目の投与から 19 日後の 2004 年 9 月 15 日に、被験者は発熱、右側腹部痛、及び尿意切迫並びに頻尿という同じ主訴で来院した。その時点で被験者は入院となった。身体診察にて、脈拍 130 bpm の頻脈、体温 38.6℃、及び右側腹部の圧痛が認められた。被験者の白血球数は 15.6 に増加しており、クレアチニンは 1.3 に増加していた。尿検査にて、白血球数が「多すぎて数えられず」、尿培養では複数のグラム陽性菌及びグラム陰性菌が陽性であった。血液培養は陰性で、腎臓超音波検査は陰性であった。被験者は急性腎盂腎炎と診断され、レボフロキサシン、meperidine、及びプロメタジンの投与を受けた。2004 年 9 月 19 日に被験者は症状が回復して退院した。被験者の白血球数は 7.1 に、クレアチニンは 0.9 に減少し、膿尿は回復していた。退院時、被験者はレボフロキサシンを 10 日間継続となった。2004 年 9 月 30 日、尿培養では病原体陰性であった。被験者は気分が優れており、回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性腎盂腎炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、尿路感染の再発歴が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎盂腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00062
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	帯状疱疹（播種性帯状疱疹）

被験者 US002-010 は 34 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 28 日から 2004 年 12 月 16 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 6 回受けた。病歴には、リンパ節腫脹、血栓性静脈炎、肺水腫、うつ病、尿路感染、無月経、視力低下、頭痛、脱毛症、関節炎、乳房膿瘍、皮下組織膿瘍、SLE 皮疹、血小板減少症、神経系障害、体重減少、口腔内潰瘍形成、無力症、疲労、薬物過敏症（シクロホスファミド／メトトレキサート）、蛋白尿、咳嗽、粘膜出血、光線過敏性反応、汎血球減少症、及び不眠症が含まれていた。合併症には、背部痛、錯感覚、皮膚エリテマトーデス、胃食道逆流性疾患、斑状丘疹状皮疹、及び深部静脈血栓症が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、皮膚の円板状病変、及び頭部、両眼、両耳、鼻、喉（HEENT）の紅斑が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン（ループス皮疹用クリーム）、エソメプラゾール、リセドロン酸、トラゾドン、ワルファリン、アセトアミノフェン・コデイン配合剤、カルシウム、及びマルチビタミンが含まれていた。

2004 年 10 月 25 日（Day 84 の来院）に、被験者は治験薬の 5 回目の投与を受け、問題はなかった。しかし、顔面の炎症性の紅斑性皮疹、口内及び鼻の潰瘍、並びに左膝の滑膜炎が認められ、SLE は活動性であった。2004 年 10 月 25 日に、ミコフェノール酸の投与が開始された。4 日後、紅斑性の基部に痛みのある水疱性病変が併発し、両足、両脚、殿部、及び頚部の複数の皮節に認められた。2004 年 10 月 31 日に、紅斑性の血管性発疹が増悪し、被験者は入院した。皮膚科医が帯状疱疹（播種性帯状疱疹）感染と診断し、アシクロビルの静脈内投与が開始された。ミコフェノール酸の投与は中止され、プレドニゾン 15 mg/日は継続された。また、深部静脈血栓症の予防のためダルテパリン及びエノキサパリンの投与も受けた。臨床検査の結果で、リンパ球減少症（絶対数 882、Day 84 では 550）が認められた。当該病変のウイルス培養では、水疱帯状ヘルペス陽性であった。入院中、アシクロビルの静脈内投与継続中に、新たな病変が出現したが、入院 6 日目までに、新たな病変は認められなかった。被験者にアシクロビル中毒が認められ、被験者は腎機能不全を呈した（クレアチニンは 2004 年 10 月 31 日に 0.9 mg/dL であったが、2004 年 11 月 3 日には 1.9 mg/dL に増加した）。腎機能不全は水分補給及びアシクロビルの用量調整によって回復した。2004 年 11 月 6 日に被験者のクレアチニンは 1.1 mg/dL であった。被験者は入院中及び入院後数週間、ガバペンチンの投与も受けた。2004 年 11 月 8 日に被験者の腎機能不全は回復し、被験者はバラシクロビル 2 週間分処方にて、安定した状態で退院した。2004 年 11 月 14 日、帯状疱疹は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）は治験薬と関連あるかもしれず、免疫抑制が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00030
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US005-005 は 43 歳のヒスパニック系又はラテンアメリカ系女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 29 日から 2004 年 8 月 9 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 9 回受けた。病歴には胆嚢切除、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬、卵管結紮、血小板減少症、及び月経過多が含まれていた。合併症には、抗リン脂質抗体症候群、関節リウマチ、甲状腺機能低下症、片頭痛、関節痛、背部痛、疲労、睡眠障害が含まれていた。被験者に一過性脳虚血発作の既往歴はなかった。スクリーニングの身体診察にて、蝶型紅斑及び背部領域の圧痛が認められた。併用薬には、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン及びイブプロフェンが含まれていた。

2004 年 2 月 23 日（Day 56 の来院）に、被験者は、2004 年 2 月 20 日に顔面右側にピリピリ感があり、右腕及び右脚に重さがあって、これが 1 日持続したと報告した。治験薬の 3 回目の投与から 28 日後の 2004 年 2 月 23 日に、被験者はプライマリー医から救急治療室に紹介となり、脳血管発作（CVA）を除外するために入院となった。脳 CT 検査では、局所的な頭蓋内の異常は認められなかった。CVA のエビデンスはなく、2004 年 2 月 24 日に被験者は退院した。臨床検査の結果にて、カルジオリピン抗体陽性[1]（2003 年 12 月 29 日）、頻回な血小板凝集[1]（2004 年 1 月 26 日）が認められ、プロトロンビン時間は 20.5 秒であった[1]。被験者は顔面右側のピリピリ感が断続的に継続していた。治験薬の 3 回目の投与から 38 日後の 2004 年 3 月 5 日に、被験者は神経専門医を受診し、一過性脳虚血発作の診断を受け、クロピドグレルの投与が開始された。2004 年 3 月 12 日に、被験者は血液専門医の診察を受け、凝固亢進及び抗リン脂質抗体症候群が確認された。2004 年 4 月 28 日に経食道心エコー図検査が行われ、正常範囲内の所見であった。Day 56 の来院では治験薬は投与されなかった（中断された）。2004 年 3 月 22 日（Day 84 の来院）に、投与は継続され、被験者は 4 回目の治験薬投与を受けた。2004 年 3 月 12 日に一過性脳虚血発作は回復とみなされた。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（軽度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00171
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者のその他の病歴には、2004 年 2 月 20 日の一過性脳虚血発作が含まれていた（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-0030 参照）。併用薬には、クロピドグレル、レボチロキシン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、イブプロフェン、及びロペラミドが含まれていた。

治験薬の 9 回目の投与から 10 日後の 2004 年 8 月 19 日に、被験者は左側の錯感覚増悪が認められ、入院した。脳の CT スキャンでは、左大脳半球で吸収低下が認められ、虚血性変化と関連していた可能性があった。クロピドグレルの投与は中止され（2004 年 8 月 19 日）、ワルファリンの投与が開始された（2004 年 8 月 20 日）。2004 年 8 月 21 日に脳の磁気共鳴映像法は正常で、当該事象は別の一過性脳虚血発作に起因していた。2004 年 8 月 25 日に被験者は退院し、一過性脳虚血発作は回復とみなされた。治験薬の投与は中止され、Day 364 の治験終了来院は 2004 年 9 月 13 日であった。2005 年 4 月 11 日に被験者は 24 週間の追跡調査を完了し、一過性脳虚血発作のさらなる報告はなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因であった可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00284
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	自然流産（流産）

被験者 US011-001 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 2 月 25 日から 2004 年 8 月 13 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 8 回受けた。2005 年 3 月 11 日に被験者は 24 週間の追跡調査来院を完了した。この最終来院では妊娠検査は陰性であった。病歴には、貧血、脾腫、頻脈、不安、高血圧、末梢性ニューロパチー、脱毛症、尿路感染、及び瞳孔浮動が含まれていた。合併症には、片頭痛、本態性振戦、胃食道逆流性疾患、脂漏性皮膚炎、レイノー現象、滑膜炎、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、広場恐怖症、線維筋痛、疲労、悪心、睡眠障害、関節痛、僧帽弁逸脱、青藍色状態、皮膚小結節、うつ病、及び鼻潰瘍が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、両腕及び両脚の皮斑様発疹、蝶型紅斑、及び斑状丘疹状皮疹、口腔内潰瘍形成、僧帽弁逸脱、手指及び両膝の多発性関節痛、及び両腕並びに両脚のレイノー現象が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、プレドニゾン、benadryl・アルミニウム・マグネシウム・スクラルファート配合剤、葉酸、アセトアミノフェン、シメチジン、及び妊婦用ビタミン剤が含まれていた。

治験薬の 8 回目かつ最終投与から 25 日後の 2004 年 9 月 7 日に、被験者は治験実施施設に電話連絡し、2004 年 9 月 3 日に自宅で行った妊娠検査が陽性であったと報告した。被験者の最終月経は 2004 年 7 月 26 日であった。2004 年 9 月 7 日に被験者は近医を受診し、血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン定量的検査を受けた。2004 年 9 月 8 日、検査結果は 5220 mIU/mL で、受胎後 2～4 週間と一致している。2004 年 9 月 8 日に、被験者は妊娠のため治験薬の投与を中止した。治験薬の 8 回目かつ最終投与から 58 日後の 2004 年 10 月 10 日に被験者は婦人科医に電話連絡し、膣出血があったと報告した。被験者は、出血が続くようであれば次の日の朝に婦人科医を受診するよう指示された。しかし、出血は増加し、被験者はその日の夕方に近くの救急治療室を受診した。超音波検査が行われ、「心拍がなく」、「流産している」と告げられた。2004 年 10 月 12 日に被験者は婦人科医を（指示通り）受診した。膣の超音波検査が行われた。被験者は、流産は不完全であると告げられ、その日の遅くに、外来手術として子宮内膜掻爬術及び子宮内容除去術が行われた。被験者は妊娠約 7 週であった。2004 年 10 月 12 日に当該事象は回復とみなされた。治験責任医師は、流産（中等度）は医学的に重要で、治験薬と関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00284 及び HGS1006-SL-00448
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	妊娠（妊娠）

被験者には重篤な有害事象である自然流産の既往歴があった（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00284 参照）。2005 年 1 月 27 日に、被験者は 2004 年 10 月 10 日の流産後、計画的に妊娠し、妊娠およそ 10～12 週であると報告した。妊娠は、ベリムマブの最終投与から約 4 ヵ月後の 2004 年 12 月に確認された。被験者の最終月経は 2004 年 7 月 26 日で、推定受胎日は不明であった。胎児の在胎週数は約 17 週であった。2005 年 3 月 1 日、超音波検査で異常が認められた。2005 年 3 月 11 日、羊水穿刺にて、胎児の 11 番及び 13 番染色体の不均衡型転座が認められた。2005 年 7 月 23 日に被験者は妊娠 36 週で帝王切開により女児を出産した。新生児は染色体異常、小頭症、及び房室管欠損と診断された。2005 年 8 月 2 日に女児は死亡した。治験責任医師は、胎児異常が死亡の原因であり、治験薬と関連なく、染色体異常が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、妊娠と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00097
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	副腎機能不全（副腎機能不全）

被験者 US031-002 は 34 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 4 月 27 日から 2004 年 11 月 9 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 8 回受けた。病歴には、ヘリコバクター性胃炎、子宮内膜症、胆嚢切除、虫垂切除、光線過敏性反応、脱毛症、レイノー現象、網状皮斑、蛋白尿、白血球減少症、低補体血症、眼乾燥、肝機能検査異常、リンパ球減少症、及び子宮・卵管・卵巣切除術、及びうつ病が含まれていた。合併症には、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、慢性疼痛症候群、線維筋痛、鉄欠乏性貧血、片頭痛、骨粗鬆症、口腔内潰瘍形成、関節炎、貧血、斑状皮疹、薬物過敏症（ペニシリン及びトラマドール）、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫、便秘、低カリウム血症、悪心、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、両足首及び両膝の関節痛、脛骨及び足の浮腫、両手の指先から肘にかけて両側性のしびれ感及びピリピリ感が認められた。併用薬には、プレドニゾン、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、エストラジオール、オキシコドン、エソメプラゾール、フェンタニル、オンダンセトロン、スマトリプタン、ガバペンチン、カリウム、マルチビタミン、サケカルシトニン、cyclobenzaprine、メトクロプラミド、カルシウム・ビタミン D 配合剤、フロセミド、チザニジン、及びポリエチレングリコールが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与翌日の 2004 年 7 月 21 日に、被験者は嘔吐、左側腹痛、目まい感を伴う全身脱力を発現した。これは 3 日間続き、2004 年 7 月 24 日に被験者は入院した。入院期間中、発熱は認められなかった。2004 年 7 月 25 日に嘔吐は消失した。主治医は、被験者は軽度の左上腹部／心窩部不快感及び断続的な悪心が継続していると報告した。2004 年 7 月 27 日に嘔吐が再発した。脳 CT スキャン、腎盂造影、腹部連続断層画像検査、腹部超音波検査を含む複数の検査を行ったが、異常は認められなかった。臨床検査では、全血算値は正常で、白血球数は 4.6、ヘモグロビンは 9.8、ヘマトクリットは 30.5%であった（ヘモグロビン及びヘマトクリットは低値であり、ベースラインから変化はなかった）。入院時の静脈内輸液の投与、疼痛管理、及び「標準的薬剤の投与」が継続された。2004 年 8 月 2 日に被験者は副腎機能不全と診断され、フルドロコルチゾン及びコルチゾンの投与が開始された。2004 年 6 月 2 日にプレドニゾンの用量は 2.5 mg に減量された。被験者は、医学的監督がなく、自分でこの用量に漸減したようであった。2004 年 8 月 2 日にプレドニゾンは 10 mg/日に増量された。副腎機能不全が腹痛及び嘔吐の症状の原因である可能性があった。胃排出検査にて、中等度の胃排出不全（胃不全麻痺）が認められ、長期間の睡眠薬使用に続発した可能性があった。2004 年 8 月 5 日に被験者は退院した。2004 年 8 月 11 日に上部内視鏡検査にて胃洞の軽度非びらん性胃炎が認められ、慢性の逆流性疾患に続発した可能性があった。生検の結果は陰性であった。メトトレキサートは経口投与から筋肉内投与に変更された。被験者は嘔吐及び腹痛が毎日断続的に継続していると報告した。被験者は腹痛及び嘔吐の発症以

来、およそ 4 キロ体重が減少した。被験者は入院期間中に重度の口内潰瘍を発症し、2004 年 8 月 17 日時点で持続していた。被験者は、simethicone、ジフェンヒドラミン、及びリドカインを同量ずつ含有した洗口液の投与を受けた。内分泌専門医による追跡調査で、副腎機能不全を治療するために、プレドニゾン及びフルドロコルチゾンの維持投与が生涯必要であるということが確認された。2004 年 9 月 3 日、被験者の体重は 41.7 キロであった。被験者は悪心及び嘔吐が継続していた。胃腸科専門医と、栄養チューブの留置に関する協議が開始された。同日、被験者は SLE に関連した関節痛及び口内並びに鼻の潰瘍を治療するために、トリアムシノロンの筋注投与を受けた。2004 年 9 月 17 日（Week 20 の来院）では、被験者は 1.3 キロ増量して 43 キロとなっていた。被験者は、悪心は徐々に改善しており、嘔吐は減少したと報告した。被験者はこれまで低血圧発作及び低血糖を断続的に発現しており、フルドロコルチゾンの投与以来、頻度は減少した。被験者のメトトレキサート及びヒドロキシクロロキンの用量は体重減少を考慮して減量された。被験者は引き続き経口摂取に忍容性があり、体重が増加していたため、栄養チューブの計画は保留とされた。エソメプラゾールは保険の補償範囲により pantoprazole に変更された。治験薬に関する措置は講じられなかった。退院日である 2004 年 8 月 5 日に、被験者の副腎機能不全は生涯の投薬という後遺症があるものの、回復とみなされた。治験責任医師は、副腎機能不全（重度）は治験薬と関連なく、併存疾患であったと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、副腎機能不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00286
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	体重減少（体重減少の増悪）

被験者のその他の病歴には、2004 年 7 月 21 日の副腎機能不全による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00097）が含まれていた。併用薬には、メトトレキサート、メトクロプラミド、及びフルドロコルチゾンが含まれていた。被験者は入院期間中及び入院以降、体重減少が継続していた。2004 年 11 月 9 日（Week 28 の来院）、被験者の体重は 41 キロであった。治験責任医師は注意喚起摂食障害を疑った。被験者は積極的な嘔吐は報告せず、ベースラインで認められた最小限の断続的悪心は報告した。しかし、被験者の体重減少は継続した。被験者は栄養チューブ又は完全静脈栄養（TPN）が必要である可能性があるかどうか評価するために、内分泌専門医による副腎機能不全の診察を受けた。被験者の体重が 40 キロ以下に減少した場合、治験責任医師は被験者の治験を中止する計画であった。2004 年 11 月 22 日に被験者は胃腸科専門医による追跡調査のため来院した。その時点で、被験者の体重は 39.8 キロに減少しており、被験者は生命を脅かす体重減少のため入院した。被験者は疲労、栄養障害、及び悪液質を呈していた。完全静脈栄養が開始された。被験者は依然として悪心及び嘔吐があると述べた。しかし主観的主訴の真の経過を聴取することは困難であった。2004 年 11 月 23 日、胸部 CT スキャンでは特に所見はなかった。骨盤 CT スキャンでは、閉塞又は膿瘍のエビデンスは認められなかった。2004 年 11 月 26 日に胃排出検査にて、2004 年 8 月の最初の検査時の中等度の胃不全麻痺と比較して、重度の胃不全麻痺が認められた。治験責任医師は、これはループスが一因である可能性があるが、慢性疼痛症候群及び線維筋痛を治療するためのフェンタニルパッチの長期使用により増悪したと考えた。睡眠薬は胃不全麻痺を改善させる取り組みにおいて、ゆっくりと漸減された。被験者は、摂食障害、うつ病、及び不安の可能性について、入院中に精神科医の評価を受けることを拒否した。被験者は入院期間中にリウマチ専門医の評価を受け、レイノー症候群及び両手の滑膜炎が認められた（新しい所見ではない）。強皮症の重複の可能性があった。2005 年 5 月 2 日に被験者は定期的な来院で診察を受けた。その時点で、被験者の体重は 47.1 キロであり、体重減少の増悪は回復とみなされた。被験者は依然とした悪心と断続的な嘔吐が交互に起こった。重度の胃不全麻痺は継続中であったが、体重増加を妨げてはいなかった。被験者の睡眠薬の長期使用は胃不全麻痺の原因である。被験者は、睡眠薬の使用を断ち切るために引き続き疼痛管理クリニックを受診していた。被験者は、体重減少の増悪により治験薬の投与を中止し、2005 年 8 月 8 日に 24 週間の追跡調査来院が実施された。その他の懸念には、感染のリスク増加の可能性、TPN 時の血栓、及び重度の栄養障害が含まれていた。治験責任医師は、体重減少の増悪（生命を脅かす）は治験薬と関連なく、摂食障害の可能性が原因であった可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、体重減少と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	非該当
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	頭痛（重度の頭痛）

当該事象の時点での併用薬には、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、サケカルシトニン、カルシウム・ビタミン D 配合剤、葉酸、硫酸鉄、マルチビタミン、エストラジオール、オキシコドン、ポリエチレングリコール、ガバペンチン、cyclobenzaprine、フェンタニル、カリウム、メトクロプラミド、pantoprazole、スマトリプタン、クロニジン、エソメプラゾール、dolasetron、オンダンセトロン、docusate、及びプロメタジンが含まれていた。本被験者は重篤な有害事象である副腎機能不全（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00097）及び体重減少（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00286）の既往歴があった。

ベリムマブ 10.0 mg/kg の 8 回目の投与から 67 日後の 2005 年 1 月 16 日に、被験者は重度頭痛を発現した。被験者は当該事象により入院した。被験者は回復し、当該事象は 2005 年 1 月 21 日までに回復とみなされた。被験者は体重減少により治験薬の投与をすでに中止していたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）はベリムマブと関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US035-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00151
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	ループス腎炎（膜性及び限局性の増殖性ループス腎炎）、高血圧クリーゼ（高血圧クリーゼ）

被験者 US035-005 は 46 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 30 日から 2004 年 8 月 2 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 3 回受けた。病歴には、乳房美容外科手術、腹壁形成、ヘルニア修復、帝王切開、膝半月板切除、腹式子宮摘除、子宮内膜症、胆嚢切除、鼻中隔形成、膜性増殖性糸球体腎炎、及び唾液線切除が含まれていた。合併症には、高血圧、多発性関節炎、ループス腎炎、胸痛、光線過敏性反応、頭痛、不眠症、白内障、鼻炎、うつ病、貧血、薬物過敏症（アンジオテンシン変換酵素阻害剤）、下痢、足骨折、骨折観血的整復（足）、非急性ポルフィリン症、尿路感染、蛋白尿、急性腎不全、紅斑、緊張性頭痛、疲労、レイノー現象、シェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、クッシング症候群が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、トリアムシノロン、エストラジオール、ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン配合剤、テルミサルタン、セチリジン、ラベタロール、ミドリン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、及びラニチジンが含まれていた。

治験薬の 3 回目の投与から 14 日後の 2004 年 8 月 16 日に、被験者は蛋白尿が増加したため、外来で腎生検を実施し、クラス III 及び V のループス腎炎が認められた。2004 年 8 月 20 日に、被験者は、プロメタジン、セファゾリン、ジアゼパム、及び hydrocodone による腎炎の治療を開始し、2004 年 8 月 27 日にプレドニゾンを 10 mg/日から 60 mg/日に増量した。2004 年 8 月 31 日に、被験者は benicar 及びトラセミドによる高血圧の治療を開始した。治験薬の 3 回目かつ最終投与から 38 日後の 2004 年 9 月 9 日に、「腎炎再燃」（腎炎）が認められ、入院した。被験者は高血圧クリーゼ、尿路感染、及び左心カテーテル法後の胸痛状態の二次診断を受けた。被験者の血圧を病院にてモニタリングし、クロニジン[1]を頓用した。2004 年 9 月 9 日に、ループス腎炎に対してシクロホスファミドの投与も開始された。2004 年 9 月 10 日、被験者の血圧は 132/74 mmHg であった。被験者は負荷試験陽性で、心臓専門医の診察を受けた。被験者の心電図で、心尖部下壁の虚血反応[1]が認められた。2004 年 9 月 12 日、被験者の血圧は 121/63 mmHg と安定しており、ループス腎炎は、シクロホスファミド及びプレドニゾンで治療中であった。メトプロロールが追加され、benicar は減量された。2004 年 9 月 13 日、心臓カテーテル後にクロピドグレル及びアセチルサリチル酸の投与を受けた。2004 年 9 月 14 日に被験者は状態が安定しており、自宅に退院となった。被験者は腎生検後に治験中止となった。2004 年 9 月 14 日に高血圧クリーゼは回復とみなされた。ループス腎炎は本報告時点では未回復とみなされた。治験責任医師は、高血圧クリーゼ（中等度）及びループス腎炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及び高血圧クリーゼと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00046
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（胸痛―非心臓性）

40 歳黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈投与を 2004 年 4 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 10 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 12 月 10 日であった。病歴は、糖尿病、深部静脈血栓症（左下肢）、白血球減少症、血管炎、股関節形成（両側）、帝王切開（2 回）、僧帽弁閉鎖不全、脳炎、一過性脳虚血発作であった。合併症は、抗リン脂質抗体症候群、拘束性肺疾患、レイノー現象、脱毛症、関節炎、腱断裂、膜性増殖性糸球体腎炎、関節炎、薬物過敏症（アセトアミノフェン、サルファ剤、ペニシリン、デキストロメトルファン）、貧血、関節痛、左下肢潰瘍、ループス脳炎であった。スクリーニング時の身体検査で、ジャクー関節症、手の尺骨偏位、指の滑膜炎、両側性下肢浮腫（膝まで）、左右の手のスワンネック変形、右手首の滑膜炎であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D が含まれていた。

治験薬の 2 回目の投与から 3 日後の 2004 年 5 月 17 日に、被験者は 1 晩の右側胸痛を訴えて緊急治療室を受診した。胸膜炎性の鋭痛であったが、悪心、嘔吐、息切れはなかった。心筋酵素は陰性で、胸部 CT スキャンで肺塞栓症は陰性であった。ニトログリセリンを 3 回舌下投与して治療した。アスピリン、エノキサパリン、ワルファリン、メトプロロールも投与した。2004 年 5 月 18 日、非心臓性胸痛は回復。同日、被験者は安定した状態で退院し、予後はまずまずであった。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（軽度）は治験薬と関連しておらず、肋軟骨炎が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00291
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	鼻出血（鼻出血）

非心臓性胸痛による入院の病歴が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D であった。2004 年 10 月 5 日、治験薬の 7 回目の投与から 18 日後に、かなりの鼻出血が生じた。被験者は緊急治療室に連れていかれ、国際標準比（INR）が 3.68 に上昇していることがわかった。被験者は鼻タンポンを詰めて帰宅した。2004 年 10 月 8 日、被験者は耳鼻咽喉科を受診し、鼻タンポンを取り出した。出血が続いていた。その時点で INR は 2.49 であった。その後また鼻タンポンを詰められ、入院した。2004 年 10 月 9 日、鼻タンポンが取り出され、出血は止まっていた。2004 年 10 月 10 日まで経過観察され、10 月 10 日に低用量のワルファリンを処方されて退院した。INR は 1.54 まで下がり、退院前の最終測定値は 2.21 であった。鼻出血は回復したと判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、鼻出血（軽度）は治験薬と関連がなく、併用薬のワルファリンが原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、鼻出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00313
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛（筋骨格系胸痛）

病歴に非心臓性胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）と鼻出血による入院（SAE 番号 HGS1006-SL-00291 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D、硫酸鉄、ジフェンヒドラミン、レボフロキサシンであった。2004 年 12 月 19 日、治験薬の 10 回目の投与から 9 日後、被験者は息切れ[1]と胸痛[1]を訴えて入院した。肺塞栓症と心筋梗塞の可能性について評価を受けた。胸部 CT スキャンの結果は陰性であった。換気血流スキャンは、塞栓の可能性が低いことを示した。3 セットの心筋酵素は陰性であった。心電図と胸部 X 線検査は陰性であった。両側下肢の超音波検査は陰性であった。筋骨格系胸痛が診断され、ニトログリセリン経皮吸収パッチ製剤による治療を受けた。2014 年 12 月 21 日、被験者は退院し、筋骨格系胸痛は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、筋骨格系胸痛（中等度）は治験薬と多分関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00212
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	大発作痙攣（強直性間代性痙攣発作） 誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎） 敗血症（敗血症） 呼吸不全（呼吸不全）

病歴に非心臓性胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）、鼻出血による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00291 参照）、及び筋骨格系胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00313 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D、硫酸鉄であった。2005 年 1 月 5 日、治験薬の 10 回目の投与から 26 日後に、被験者は治験実施施設を訪れ、「非常に体調が悪い」と報告した。すぐに緊急治療室に行くように指示されたが、待ち時間が長すぎたため被験者は行くことを拒んだ。被験者は 2005 年 1 月 7 日に診療所に行く方が良いと言った。受診の約束を守ることが重要であることが強調された。だが、2005 年 1 月 5 日、被験者は痙攣発作のために入院した。磁気共鳴画像法でいくつかの小動脈瘤が明らかになった。脳外科は介入しないことを推奨した。頭部／脳 CT スキャンで、急性頭蓋内出血、病巣腫瘤は認められず、大脳基底核に軽度から中等度の石灰化が見られた。2005 年 1 月 6 日、痙攣発作は回復と判断された。被験者に尿路感染症と中耳炎もあることがわかり、トブラマイシンによる治療を受けた。尿培養で緑膿菌が増殖した。血液培養は陰性であった。2005 年 1 月 10 日、胸部 X 線写真で、胸水と境界域心拡大が明らかになった。2005 年 1 月 12 日、嘔吐のエピソード中に被験者は誤嚥した。無応答になり血圧が低下し、ドパミンによる血圧上昇サポートが必要であった。換気サポートを必要とする呼吸窮迫状態に陥った。瞳孔が固定して散大し、脳への血流がないことがわかった。被験者は脳死状態だと判断された。2005 年 1 月 13 日、機械的換気が外され、被験者は死亡した。医療記録は、被験者に死亡前の誤嚥及びその後の事象の原因となったループス脳炎又は中枢神経系（CNS）感染症があったかどうかは不明であることを示している。入院中に腰椎穿刺は実施されず、CNS ループス又は CNS 感染を除外することはできなかった。最終的に、被験者の医療提供者は、誤嚥性肺炎から敗血症と呼吸不全が生じ、それが死亡原因となったと考えた。利用可能な医療記録が限られており、施設はさらなる情報を入手することができない。誤嚥性肺炎と敗血症は死亡前に回復しなかった。呼吸不全が死亡原因だと考えられた。治験責任医師は、痙攣発作（生命を脅かす）、誤嚥性肺炎（生命を脅かす）、敗血症（生命を脅かす）、呼吸不全（生命を脅かす）は、治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE の結果であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大発作痙攣、誤嚥性肺炎、敗血症、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US056-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00172
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	発熱（熱） 腎不全（腎不全）

41 歳黒人ーアフリカ系アメリカ人男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与（唯一の投与）を 2004 年 7 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。2004 年 11 月 18 日、Week 8 追跡調査のために来院した。病歴は、ループス腎炎であった。合併症は、うっ滞性皮膚炎、高血圧、貧血、白血球減少症、血小板減少症、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、蛋白尿、斑状丘疹状皮疹、過敏症（環境アレルギー）、胃食道逆流性疾患、疲労、末梢性浮腫、皮膚潰瘍であった。スクリーニング時の身体検査で顕著な所見はなかった。併用薬に、セファレキシン、サルブタモール、レボチロキシン、フェノフィブラート、ビタミンとミネラル、ベナゼプリル、フェキソフェナジン、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、バンコマイシン（静脈内投与）、ムピロシンが含まれていた。

治験薬投与開始（唯一の投与）から 15 日後の 2004 年 7 月 28 日に、皮膚潰瘍が発現した（左ふくらはぎ下部のうっ滞性潰瘍）。2004 年 7 月 30 日、被験者は治験薬の注入のために来院したが、開放性皮膚潰瘍のために延期となった。被験者は潰瘍にムピロシン外用剤を使用していた。2004 年 8 月 1 日、被験者は右下肢にも皮膚潰瘍があることに気付いた。2004 年 8 月 4 日、治験責任医師は、これらの創傷が治癒するまで治験薬の注入を再延期することにした。皮膚潰瘍の培養は、シュードモナス菌を示した。2004 年 8 月 11 日、被験者の家族は、創傷は治癒しておらず、かなりの疼痛が生じていると述べた。2004 年 8 月 13 日、被験者は激しい痛みがあり、身体活動が困難なため治験薬を中止したいと述べ、皮膚潰瘍事象のために投与中止となった。その時点で、被験者は両脚にウンナブーツを使用し、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルを通してバンコマイシンの静脈内投与を受けていた。その後、セフタジジム[1]とゲンタマイシンの投与を受けた。治験責任医師は皮膚潰瘍を重篤な有害事象とは判断せず、治験薬と多分関連なしと評価した。2004 年 8 月 19 日、治験薬の初回投与（唯一の投与）から 37 日後に、被験者は発熱した。2004 年 8 月 24 日、被験者は発熱のために入院した（最高 38℃）。クレアチニンが 6 mg/dL を超えており、腎不全が認められ、入院が延長された。ベースラインのクレアチニン値は 1.2 mg/dL であった。腎生検を実施し、その結果は急性尿細管損傷と一致し、ゲンタマイシン腎毒性と一致していた。被験者のループス腎炎は非活動性であった。被験者は少なくとも 3 回透析を受けた。腎機能が改善したため透析は中止となった。2004 年 8 月 27 日、被験者の体温は 35.3～36.9℃の範囲に下がり、発熱は回復と判断された。2004 年 9 月 2 日、被験者は退院した。2004 年 9 月 15 日、クレアチニン値は 2.5 mg/dL に改善した。入院中の尿蛋白は 9 g で、最終来院時には 2 g 強に減少していた。ベースライン時には約 1 g であった。2004 年 9 月 15 日、腎不全は回復と判断され

た。治験責任医師は、腎不全（重度）と発熱（中等度）は治験薬と多分関連しておらず、それぞれゲンタマイシン治療と腎不全が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱及び腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00040
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	馬尾症候群（馬尾症候群）

44 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験の最終受診日は 2005 年 8 月 26 日であった。病歴には、下肢手術、扁桃摘出、及び肺臓炎が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。

併用薬には、アザチオプリン、prednisone、メトプロロール、アレンドロン酸、エナラプリル、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 14 日後の 2004 年 4 月 26 日に、背部痛が発現し、アセトアミノフェン、コデイン、及び cyclobenzaprine が処方された。治験薬の 4 回目投与から 6 日後の 2004 年 5 月 14 日に、背部痛が劇的に増悪し、しびれ、ピリピリ感、脱力、及び右脚まで広がる放散痛が認められた。救急医療室を受診し、髄核ヘルニアがあることが分かった。診断は、L5-S1 椎骨の大きく脱出した椎間板ヘルニア起因の馬尾症候群であった。これは、右側の S1-S2 に神経根障害を発生させ、重度の馬尾症候群は、尿失禁及び便失禁を誘発した。2004 年 5 月 19 日、被験者は入院し、手術を受けた。L5、S1、及び S2 の神経根減圧術を受けた。椎弓切除が実施され、L5-S1 椎骨の巨大なヘルニアが除去された。さらに、L5、S1、及び S2 の椎間孔拡大術、L5-S1 の椎間板切除も受けた。2004 年 5 月 25 日、被験者は退院した。2004 年 6 月 30 日の時点で、排泄（便／尿）コントロールが正常にできるようになっており、両脚に痛みはなく、正常な両下肢の感覚及び筋力があった。しかしながら、両臀部にごくわずかなピリピリ感は残っていた。同日、馬尾症候群は、後遺症（両臀部のピリピリ感）を残して回復したとみなされた。治験薬の投与は中断され（最終投与日：2004 年 5 月 8 日）、2004 年 7 月 12 日に再開した。治験責任医師は、馬尾症候群（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、馬尾症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00034
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス心膜炎（SLE による可能性が高い心膜炎）

55 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 22 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。2005 年 4 月 9 日、治療期を終了した後、延長試験に移行し、延長試験での初回投与を受けた。2005 年 9 月 8 日、被験者は、延長期の治療を終了した。病歴には、帝王切開、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、高コレステロール血症、レイノー現象、閉経、心膜炎、及び胸膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両手首関節の腫脹及び圧痛が認められた。併用薬には、エナラプリル、prednisone、ヒドロキシクロロキン、リセドロン酸、カルシウム、マルチビタミン、鉄、及びアトルバスタチンが含まれていた。

治験薬の初回投与から 7 日後の 2004 年 3 月 29 日に、胸痛が発現した。2004 年 3 月 31 日、被験者は、胸痛を訴えて救急医療室を受診し、同日、心膜炎のため入院した。メチルプレドニゾロン、prednisone、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、メトプロロール、及びモルヒネにて治療を受けた。同日、心電図は正常であったが、心エコーで軽度の僧房弁／三尖弁逆流、軽度の心房肥大、及び境界性肺高血圧症が認められた。2004 年 4 月 1 日、胸痛は回復し、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。2004 年 4 月 4 日、心膜炎は回復したとみなされた。治験責任医師は、心膜炎（中等度）は、治験薬とは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00301
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚有棘細胞癌（右眼瞼の扁平上皮癌）

63 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 22 日であった。病歴には、関節痛、及び皮膚有棘細胞癌が含まれていた。合併症には、脱毛症、関節炎、発疹、口腔内潰瘍形成、疲労、及び紅斑が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、口内潰瘍、関節リウマチ、疲労、及び関節の圧痛及び腫脹が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ピメクロリムス、prednisone、ヒドロコルチゾン、ミノキシジルが含まれていた。

治験薬の 10 回目投与から 14 日後の 2005 年 2 月 28 日に、被験者は、右下瞼に病変があることに気づいた。2005 年 3 月 3 日、病変に対して剖検が実施され、扁平上皮癌であることがわかった。2005 年 3 月 31 日、モース術が実施され、1.8 cm の病変が除去された。残存腫瘍がなくなり、境界線が明確になるまで、モース術は繰り返し実施された。本事象は、回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、右眼瞼の扁平上皮癌（中等度）は、合併症であり、治験薬とは関連なしと述べた。治験責任医師は、本事象は「医学的に重要」であると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚有棘細胞癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00387
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	過長過多不規則月経（過長過多不規則月経）

35 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 月 3 月 29 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 22 日であった。その後、被験者は LBSL99 試験に参加し、2005 年 10 月 18 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。病歴には、帝王切開（2 回）、虫垂切除、胆嚢切除、虹彩炎、ウイルス性胃腸炎、乳房嚢胞、逆流性食道炎、トランスアミナーゼ上昇、食道胃十二指腸内視鏡検査、卵管結紮、上気道感染、及び肝炎が含まれていた。合併症には、脱毛症、乾燥症候群、疲労、関節炎、筋肉痛、喘息、背部痛、過敏性腸症候群、上気道感染、季節性アレルギー、呼吸困難、不正子宮出血、食欲不振、睡眠障害、粘膜潰瘍、胸膜炎、白血球減少症、リンパ球減少症、貧血、運動障害、頭痛、好中球減少症、レイノー現象、発赤、平滑筋腫、及びシェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、サルブタモール、cyclobenzaprine、ヒドロキシジン、ペチジン／プロメタジン、ピロカルピン、ナプロキセン、シクロスポリン、アモキシシリン、及び硫酸鉄が含まれていた。

治験薬の 6 回目投与から 54 日後の 2004 年 12 月 6 日に、過長過多不規則月経が発現した。2005 年 2 月 9 日、過長過多不規則月経は回復し、重篤な有害事象とはみなされなかった。2005 年 4 月 5 日、過長過多不規則月経が再発した。過長過多不規則月経が発現した結果、鉄欠乏性貧血を発現していると思われた。2005 年 11 月 28 日、LBSL99 試験でベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受けた後、被験者は入院し、腹式子宮全摘を受けた。合併症は併発しなかった。卵巣は正常であるように見受けられたため、両側卵管卵巣摘除は実施不要であった。2005 年 12 月 1 日、被験者は、合併症なく退院した。治験薬の投与は継続した。過長過多不規則月経は、子宮摘出後、回復したとみなされた。治験責任医師は、過長過多不規則月経（中等度）は、治験薬とは関連なく、線維性漿膜癒着、軽度の慢性子宮頚管炎、及び表在性腺筋症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、過長過多不規則月経と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00170
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（術後腹部血腫）、クロストリジウム性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）

43 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 15 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、2006 年 5 月 15 日に Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、光線過敏症反応、皮膚粘膜潰瘍形成、胸膜炎、血小板減少症、リンパ球減少症、梅毒検査陽性、血管炎、うつ病、貧血、血沈亢進、胆嚢切除、肛門周囲膿瘍、痔瘻切除、及び卵管結紮が含まれていた。合併症には、関節炎、脱毛症、関節痛、線維筋痛、過敏性腸症候群、インスリン依存性糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、過敏症、薬物過敏症（アスピリン）、不安、皮膚真菌感染、尿失禁、及び血栓症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両頬、前額部、及び頚部の頬部皮疹、脱毛症、胸部紅斑、手指、右股関節、及び両肩の多発性関節痛、両足の第 5 趾のボタン穴変形、及び左手指の滑膜炎が認められた。併用薬には、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、ロシグリタゾン、ラニチジン、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、ドキセピン、アルプラゾラム、メトプロロール、ワルファリン、及びケトコナゾール軟膏が含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 13 日後の 2004 年 7 月 26 日に、被験者は、本試験に参加以前の 2004 年 3 月から予定されていた腹式子宮摘除を受けた。同日、腹部血腫が発現した。子宮摘除は、子宮類線維症、機能不全性子宮出血の増悪、及び尿失禁に対して実施された。2004 年 7 月 30 日、被験者は、疼痛が続き、脱力も発現したと述べた。CT スキャンにて 2 ヵ所の骨盤部血腫及び左腹直筋血腫が認められた。これにより、入院期間が延長された。赤血球 4 単位による治療が実施された。2004 年 7 月 31 日、血腫は、排出され、焼灼された。2004 年 8 月 3 日、被験者は退院し、自宅に戻った。自宅にて、7 日間の静注点滴及びセフトリアキソンの静注投与を受け、2 日に 1 度創部チェックが行われた。2004 年 8 月 15 日、被験者は、下痢、嘔吐、及び悪心を訴えて救急医療室を受診したが、脱水に対して静注点滴を受けたのみで帰宅させられた。2004 年 8 月 16 日、被験者は、左側の腹部／骨盤部痛及び下痢を訴えて、入院した。CT スキャンにて腹部血腫が認められ、これが左側腹部/骨盤部痛を引き起こしていた。嘔吐は回復していた。血腫を引き起こすような外傷歴はなかった。血栓症の病歴に対してワルファリンを毎日服用していた。2 回目の入院中には、血腫の画像診断検査やドレナージは行われなかった。2004 年 8 月 18 日、下痢は、顕著に改善した。血腫の経過観察のため、入院延長となった。2004 年 8 月 19 日、便培養にて、クロストリジウム・デフィシ

レ（C. difficile）が陽性となり、下痢便を検体として、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎の診断が示唆された。メトロニダゾールによる治療が 2 週間実施された。2004 年 9 月 2 日、被験者は、治験薬投与のため受診し、軽度の下痢が続いていることがわかった。下痢が完全に回復するまで、さらにもう 1 週間メトロニダゾールを継続することになった。2004 年 8 月 31 日から主治医の指示に従って、正常細菌叢の再増殖のために乳酸菌のサプリメントを摂取していたと報告した。2004 年 9 月 13 日、被験者は、電話にて、下痢は続いているが、改善してきたことを報告した。主治医は、2004 年 9 月 3 日に開始したメトロニダゾールをさらに 14 日間追加処方した。2004 年 9 月 30 日、便培養にて、C.difficile が陰性となり、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎は回復したとみなされた。同日、メトロニダゾールによる治療は終了した。2004 年 10 月 5 日、被験者は、断続的に下痢が続いていることを報告した。2004 年 11 月 12 日、下痢は断続的に続いていた。治験責任医師は、今回の下痢は、C.difficile に起因するものではなく、他に原因（不明）があるとした。被験者は、2004 年 10 月 14 日に再度骨盤部 CT を実施したが、縮小してはいたが、腹部血腫が残存していると報告した。処置後腹部血腫、及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎のため、治験薬の投与は中断された。2004 年 9 月 2 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、処置後腹部血腫（中等度）及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎（中等度）は治験薬とは関連なく、処置後腹部血腫は子宮摘除と、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎は子宮摘除の際に使用された静注の抗生剤によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00243
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肛門感染（肛門周囲感染）

病歴に、処置後腹部血腫及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎による入院（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00170 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬には、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、フルドロキシコルチド、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、ロシグリタゾン、ラニチジン、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、アルプラゾラム、メトプロロール、ケトコナゾール軟膏、ゾルピデム、クロピドグレル、及びマルチビタミンが含まれていた。

治験薬の 7 回目投与から 20 日後の 2004 年 11 月 22 日に、紅斑及び圧痛等の肛門周囲感染の症状を発現した。2004 年 11 月 23 日、被験者は、救急医療室を受診した。感染部は、穿刺され、排膿された。同日、被験者は入院し、シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが開始された。2004 年 11 月 24 日の臨床検査で、白血球数 6.1、好中球数 74%、リンパ球 19%であることが分かった。便検査では、C. difficile は陰性であった。2004 年 11 月 25 日、被験者は、退院した。2004 年 12 月 3 日、一般外科医を再受診した。その時点で、膿瘍は治癒しかけていた。2004 年 12 月 4 日、抗生剤治療は終了した。膿瘍は認められず、肛門周囲感染は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、肛門周囲感染（重度）は、治験薬とは関連なく、慢性免疫抑制及び糖尿病によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肛門感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00327
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	外陰異形成（外陰異形成）、子宮頚部上皮異形成（子宮頚部上皮異形成）

27 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 12 日であった。病歴には、虚血性大腸炎、抗リン脂質抗体症候群、帝王切開、子宮頚部上皮内腫瘍（CIN III）に対するループ式電気焼灼切除術、腟上皮内腫瘍（VAIN I）、コンジローマ（trichloroacetic acid [TCA]にて処置）、CIN I、外陰上皮内腫瘍（VIN I）、ループス腎炎、疲労、うつ病、胸水が含まれていた。合併症には、深部静脈血栓症、高血圧、便秘、足部白癬、腹痛、関節炎、レイノー現象、末梢性浮腫、関節痛、網状皮斑、脱毛症、頭痛、霧視、子宮頚部上皮異形成、異形成（下部生殖管）、及び尖圭コンジローマが含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、prednisone、ワルファリン、ベナゼプリル、カルシウム、アレンドロン酸、ビサコジル、及びダルテパリンが含まれていた。

治験薬の 13 回目投与から 21 日後の 2005 年 2 月 2 日に、被験者は、子宮頚管及び陰唇の生検を受けた。婦人科での細胞診報告書には、低グレードの CIN I 及び低グレードの VAIN I と記載されていた。上皮内腫瘍の進行の場合に備えて、レーザー焼灼が計画された。2005 年 3 月 31 日、被験者は入院し、膣、陰唇、陰核包皮病変に対して、膣鏡診による生検、及びレーザー焼灼、再度の子宮頸部細胞診を受けた。2005 年 4 月 1 日、被験者は、退院した。2005 年 5 月 16 日、一連の TCA 治療が開始された。2005 年 5 月 31 日、婦人科にて再診、もう一度 TCA 治療を受けた。子宮頸部細胞診は 3～5 ヵ月毎に予定され、TCA 治療も継続された。2005 年 6 月 19 日、子宮頸部及び陰唇の上皮異形成に対して 2 回目のレーザー焼灼術が実施された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、外陰異形成及び子宮頸部上皮異形成（中等度）は、治験薬とは関連なく、合併症（非特定）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、外陰異形成及び子宮頸部上皮異形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US043-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00058
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非感染性虫垂炎（遺残虫垂炎－非感染性）

21 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 18 日であった。病歴には、虫垂切除、肋軟骨炎、肺炎、肺浸潤、末梢性浮腫、心膜炎、胸膜摩擦音、白血球減少症、子宮内膜症、関節痛（右肩痛）、及び心嚢液貯留が含まれていた。合併症には、咽喉頭疼痛、関節痛（両膝痛）、発赤、ほてり、酒さ、胸膜痛、咳嗽、筋骨格痛、胸膜心膜炎、薬物過敏症（ロフェコキシブ及びトラマドール）、夜間頻尿、睡眠障害、疲労、無力症、上気道感染、多発性関節炎、紅斑、呼吸困難、腸運動過剰、胃食道逆流疾患、胃結腸反射、喫煙（1 箱/日）、不安、及びうつ病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、爪囲紅斑、肺動脈成分摩擦音、及び胸痛が認められた。

併用薬には、アザチオプリン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、propoxyphen／アセトアミノフェン、ジクロフェナク、マルチビタミン、クロナゼパム、及びエスシタロプラムが含まれていた。

2004 年 7 月 17 日、悪心及び頭痛が発現したが、これらの症状は、前日の夜の飲酒によるものであると思われた。治験薬の 7 回目投与から 26 日後の 2004 年 7 月 18 日に、被験者は、腹痛のため入院した。同日の朝 7 時 30 分に、被験者は、腹部右側や腰背部周辺に放散する腹部中央の鋭い痛みで目が覚めた。下痢はなかったが、血液が混じっていない黄色や緑色の嘔吐を 3 回発現した。寒気はあったが、熱はなかった。排尿困難もなかった。救急医療室での臨床検査では、異常所見はなかった。被験者が嫌がったため骨盤部検査は限られたが、肉眼的異常は認められなかった。同様に超音波検査も限局的に実施されたが、異常所見はなかった。身体検査の間、臍部近辺の触診で圧痛があった。臍部右側では触るとすぐに圧痛が認められ、右下腹部では和らいだ。尿検査では、蛋白も潜血も検出されなかったが、白血球 2-4/hpf、細菌(+)であった。白血球数は 7.5 x10^3、ヘモグロビン 13.2g/dL、及び血小板数 211 であった。基礎的な代謝プロファイル、肝機能検査、アミラーゼ、及びリパーゼ等のその他の臨床検査結果は、正常であった。腹部 CT スキャンでは管状構造の炎症性変化が盲腸に隣接して認められた。その他の腸の異常や骨盤部の異常は認められなかった。2004 年 7 月 19 日、腹痛に対して腹部内視鏡検査が実施鎖荒れた。被験者は、過去に虫垂切除を受けていたが、約 2.5cm 長の虫垂切断端に炎症があることが分かった。虫垂切断端は切除された。ダグラス窩内膜症も認められた。膀胱、肝、胃、及び小腸／大腸の外表面には特筆すべき所見は認められなかった。病理報告書には、虫垂の一部に急性虫垂炎が認められたが、悪性所見はなかったと記載されていた。感染の報告はなかったが、セフロキシムによる治療が実施された。アセトアミノフェン／オキシコドン及びオキシコドンによる治療も実施された。退院時

には抗生剤は何も処方されなかった。2004 年 7 月 21 日、非感染性虫垂炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、非感染性虫垂炎と治験薬とは関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

非感染性虫垂炎（中等度）は、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00035
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（左膝窩静脈血栓症）

24 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 2 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、延長試験の最終受診日は 2005 年 7 月 25 日であった。病歴には、増殖性糸球体腎炎、凍瘡、網状皮斑、汎血球減少症、骨減少症、ざ瘡、リンパ節症、末梢性浮腫、滑膜炎、帯状疱疹、錯感覚、色素性母斑切除、及び左腓腹部の表在性静脈炎が含まれていた。合併症には、血小板減少症、貧血、蛋白尿、発熱、斑状出血、光線過敏症反応、及び疲労が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、norgestimate／エチニルエストラジオール、アザチオプリン、アセトアミノフェン、ビタミンＢ複合体、ビタミン E、カルシウム、及び prednisone が含まれていた。

治験薬の 4 回目投与から 2 日後の 2004 年 4 月 7 日に、左腓腹部の疼痛及び腫脹が発現した。翌日、患部を温め、脚を挙げ、イブプロフェンを頓用で服用するようにと指示を受けた。治験薬の 4 回目投与から 7 日後の 2004 年 4 月 12 日、被験者は、脚の状態が良くなってきたが、まだ少し痛みと腫脹があると述べた。2004 年 4 月 14 日、左脚痛及び腫脹が悪化したと訴えた。初回静脈弁検査では、血栓は認められなかった。医師は、疼痛はベーカー嚢胞によるものであると評価し、被験者に引き続き患部を温めるように指導した。2004 年 4 月 15 日の夕方、疼痛がとてもひどくなったと訴えた。2004 年 4 月 16 日の朝、2 回目の静脈弁検査が実施され、左膝窩静脈血栓症が認められた。2004 年 4 月 14 日に実施された静脈弁検査の結果についてレビューされ、明らかに血栓があった事がわかった。トラマドール、及び皮下エノキサパリンによる治療が実施され、予防としてワルファリンが投与された。2004 年 4 月 16 日、norgestimate／エチニルエストラジオールは中止された。2004 年 4 月 19 日、再度静脈弁検査が実施されたが、血栓の明らかな進行は認められなかった。治験薬の投与は継続した。2004 年 6 月 22 日、左膝窩静脈血栓症は、回復したとみなされた。治験責任医師は、左膝窩静脈血栓症は、治験薬とは多分関連なく、併用薬の norgestimate／エチニルエストラジオールによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00342
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿）

56 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 16 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 1 日であった。病歴には、胆嚢切除、胆石症、発熱、頭痛、副鼻腔炎、脱毛症、外尿道口狭窄、関節鏡下手術（左膝）、膝関節形成（左膝）、足関節部骨折、手根管症候群、手根管除圧、血管炎、蛋白尿、月経過多、子宮卵管卵巣摘除、大腸ポリープ、脳炎、肺浸潤、光線過敏性皮疹、胸膜障害、痔核、冠動脈アテローム硬化症、線維症、及び肺炎が含まれていた。合併症には、リンパ節症、疲労、筋肉痛、皮膚裂傷、魔性性浮腫、左脚ブロック、線維筋痛、関節炎、変形性関節症、高血圧、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、脂質異常症、肥満、過敏性腸症候群、季節アレルギー、薬物アレルギー（クリンダマイシン）、痛風、下肢浮腫（左足関節）が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ナプロキセン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、マルチビタミン、アスピリン、ランソプラゾール、葉酸、エストラジオール、アテノロール、バルサルタン、フロセミド、及び塩化カリウムが含まれていた。

2004 年 11 月 22 日、治験薬の 12 回目投与を受けた。この日の尿検査で蛋白尿が発現していることが分かった。2005 年 1 月 18 日（治験薬の 14 回目投与日）、24 時間蓄尿検査にて蛋白が依然として陽性であることが確認された。被験者は、腎臓専門医に紹介され、後日腎生検が予定された。治験薬の 15 回目投与（二重盲検試験での最終投与）から 14 日後の 2005 年 2 月 28 日、県者は、腎生検のため入院した。生検の結果、足突起消失及び慢性虚血を伴う糸球体増大が認められた。ループスに関連した損傷は認められなかった。2005 年 3 月 1 日、被験者は、クロニジン及びトラセミドを処方されて、退院した。2005 年 3 月 15 日、蛋白尿は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、蛋白尿（軽度）は、治験薬とは多分関連なしとし、合併症の高血圧によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00290
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増悪）

49 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 5 月 17 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 3 日であった。病歴には、股関節形成（両股関節）、骨壊死（両股関節）、腎炎、子宮摘除、深部静脈血栓症、肺塞栓症、肺炎、気管支炎、感覚鈍麻、及び体重増加が含まれていた。

合併症には、視力補正用レンズ使用者、副鼻腔炎、咽喉頭疼痛、乾癬、骨粗鬆症、変形性関節症、失禁、関節腫脹、内出血発生の増加傾向、高血圧、呼吸困難、不眠症、うつ病、消化不良、貧血、疲労、寝汗、蛋白尿、肥満、びまん性増殖性糸球体腎炎が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、肥満、及び両肩及び両手首関節の圧痛が認められた。

併用薬には、ビタミン C、ビタミン E、ベンラファキシン、アスピリン、ビタミン B12、ビタミン B6、ベナゼプリル、オメプラゾール、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の初回投与日の 2004 年 5 月 17 日、受診時に、治験薬投与開始前の 24 時間蓄尿検査で蛋白が増加していた（下記の表参照）。被験者の 24 時間蓄尿蛋白値は、試験期間を通じて上昇したままであった。病院記録によると、被験者は、試験参加前の約 3 年間、ジクロフェナクを服用していたと記載されていた。この 3 年間に、血清クレアチニンが増加していたが、ジクロフェナクを中止することで、正常化していた。2005 年 3 月 30 日、腎生検のため、被験者は入院した。左腎下極の腎生検の結果、限局的／部分的な糸球体の瘢痕を伴うごくわずかなメサンギウム増殖が認められ、これは巣状硬化性ループス腎炎と一致した。2005 年 3 月 31 日、被験者は、退院した。2005 年 11 月 3 日、24 時間蓄尿蛋白は、245 mg であり、Day 0 のベースライン値よりも良くなっていた。治験薬の投与は中断された。蛋白尿増悪は、回復したとみなされた。治験責任医師は、蛋白尿（生命を脅かすもの）と治験薬とは多分関連なく、肥満による野のである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

	正常範囲	2004/05/17	2004/10/13	2004/12/21	2005/01/05
24 時間蓄尿蛋白	<150 mg/24 hr	539	255	5358	800
クレアチニン・クリアランス (CrCl)	75-15 mL/min/1.73	50	59	119	78
クレアチニン（CR）	0.5-1.4 mg/dL	1.7	-	-	1.7

		2005/01/05	2005/02/22	2005/03/29	2005/11/03
24 時間蓄尿蛋白		1174	3060	-	245
クレアチニン・クリアランス (CrCl)		78	86	-	-
クレアチニン（CR）		-	-	1.2	1.4

被験者番号	US052-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00320
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）、尿管結石（尿管結石症）

61 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 7 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 9 日であった。病歴には、滑液包炎、尿路感染症、腎結石症、副鼻腔炎、脱毛症、下痢、レイノー現象、強膜炎、耳下腺管嚢胞、歯肉障害、背部痛、及び砕石が含まれていた。合併症には、高血圧、梅毒検査陽性、耳鳴、甲状腺機能低下症、高脂血症、浮動性めまい、爪囲炎、蕁麻疹、薬物過敏症（ヒドロクロロチアジド、ペニシリン）、耳下腺腫大、光線過敏症反応、副鼻腔うっ血、及びインスリン非依存性糖尿病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ロフェコキシブ、prednisone、レボチロキシン、メチルドパ、グリブリド／メトホルミン、シンバスタチン、及び fosinopril が含まれていた。

治験薬の 4 回目投与から 4 日後の 2004 年 9 月 21 日に、右腎石に対して体外衝撃波砕石が実施された。治験薬の 4 回目投与から 5 日後の 2004 年 9 月 22 日に泌尿器科医を受診し、腹痛及び発熱 [1] のため、入院した。被験者は、腹部及び鼠蹊部に放散する右側腹部痛を訴えた。体温は、約 38.2℃であり、悪心及び嘔吐も認められた。生理食塩水の静注投与が実施された。造影剤使用／不使用での腹部 CT スキャンで、尿管膀胱移行部に 8 mm の結石、及び右腎下極中央の腎杯に大きめの結石を伴う水腎症が認められた。尿検査では、潜血（赤血球 3/hpf、白血球 1/hpf）が認められた。白血球数は、12,000 であった。発熱及び感染症疑いに対して、レボフロキサシンが投与された。2004 年 9 月 23 日、被験者は、退院した。最終診断は、腹痛及び尿管結石症であった。本事象は、退院時に回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、腹痛（重度）及び尿管結石症（重度）は、治験薬とは関連なく、腎石が移動したことによる可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛及び尿管結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00201
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（急性ウイルス性胃腸炎）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 2 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 19 日であった。病歴には、胃食道逆流疾患、胃底部造嚢術、唾液腺炎、耳下腺炎、耳下腺摘出（2 回）、耳下腺炎、頻脈、乱視、脳炎、嚥下障害、びらん性食道炎、高血圧性脳症、不全片麻痺、裂肛ヘルニア、吐血、悪心、脱毛症、胆嚢切除子宮全摘、虫垂切除、鼻中隔手術、眼手術、耳介側頭神経症候群、扁桃摘出、及び卵管結紮が含まれていた。

合併症には、高血圧、高コレステロール血症、不安、うつ病、シェーグレン症候群、片頭痛、真菌アレルギー、痙攣、骨減少症、神経障害性疼痛、周期性嘔吐症候群、末梢性浮腫、関節痛、疲労、胸膜痛、光線過敏症反応、アフタ性潰瘍、不眠症、低カリウム血症、動物アレルギー（イヌ）、心雑音、心室肥大、僧房弁閉鎖不全症、動脈弁閉鎖不全症、発熱、筋肉痛、筋骨格硬直、乾燥症状、アレルギー性鼻炎、ほてり、歯痛、及びレイノー現象が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部紅斑、アフタ性口腔潰瘍、収縮期駆出性雑音、及び手指の腫脹及び圧痛が認められた。併用薬には、カルシウム／ビタミン D、アルプラゾラム、ドキサゾシン、アレンドロン酸、セチリジン、クロニジン、エストラジオール、プロポキシフェン／アセトアミノフェン、ガバペンチン、プラバスタチン、カリウム、オランザピン、オクスカルバゼピン、エスシタロプラムシュウ酸塩、フロセミド、ザレプロン、ジクロフェナク／ミソプロストール、ヒドロキシクロロキン、及び prednisone が含まれていた。

2005 年 1 月 21 日、延長試験における治験薬の 2 回目の投与から約 4 時間後に、悪心、嘔吐、及び重度の全身性筋肉痛が発現した。その 2 時間後、痛みがあまりにもひどいため、被験者は治験責任医師に連絡を取った。被験者は、重度の悪心、嘔吐、脱水、及び筋痛のため入院した。発熱や悪寒はなかったが、入院した日の朝、少し発汗が認められていた。発熱があったかもしれなかったが、何も記録されていなかった。被験者は、関節痛、脱力やピリピリ感はなかったが、約 3 年前に発現したループス再燃の際、同じような症状があったと述べた。静注での水分補給、オンダンセトロン、及びモルヒネにて治療を受けた。入院約 12 時間後、悪心及び嘔吐はかなり改善した。筋肉痛は依然として重度であり、上肢／下肢ともに、大きな筋肉群で 7-8/10 の強さの痛みであった。静注モルヒネ投与により筋肉痛は改善し、6/10 となった。モルヒネは漸減され、経口オキシコドン／アセトアミノフェンに変更された。痛みは、動悸を伴う再現性のあるもので、定期的に起こり、動作による変化はなかった。被験者は、ウイルス性疾患に罹患している可能性が高いと考えられ、急性ウイルス性胃腸炎と診断された。2005 年 1 月 21 日、胸部 X 線検査では、2004 年 7 月 28 日の胸部 X 線画像と比

べて、わずかで新たな両肺基底部の無気肺以外に重要な変化は認められなかった。気胸、限局的コンソリデーション、肺水腫、或いは胸水等はなかった。被験者の心臓は肥大していなかった。2005 年 1 月 24 日、症状は回復し、被験者は退院した。急性ウイルス性胃腸炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、急性ウイルス性胃腸炎（重度）は、治験薬と多分関連なしとし、ウイルス性疾患いよるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00347
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（原因不明の呼吸困難）

58 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 11 月 6 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2005 年 10 月 6 日、被験者は、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、口腔内潰瘍形成、及び光線過敏症反応が含まれていた。合併症には、頭痛、関節炎、脱毛、末梢性浮腫、関節痛、筋肉痛、血管炎、粘膜潰瘍、紅斑、変形性関節症、複合アレルギー、胃食道逆流疾患、骨粗鬆症、睡眠時無呼吸症候群、糖尿病の近親者、過敏性腸症候群、うつ病、肥満、線維筋痛、夜間頻尿、不安、脂肪肝、下痢、及び閉経が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、メトトレキサート、prednisone、アレンドロン酸、ラベプラゾール、葉酸、フェキソフェナジン、セルトラリン、zaleplon、クロナゼパム、バルサルタン、及びトラゾドンが含まれていた。

延長試験における験薬の 2 回目投与から 43 日後の 2005 年 3 月 1 日に、被験者は、労作時呼吸困難を訴えて、病院に行った。入院時、境界型低酸素症状態であった。肺検査が実施されたが、呼吸困難に対する原因は肺には認められなかった。胸部 CT スキャンでは肺塞栓症のエビデンスは認められなかったが、肝の脂肪浸潤は明らかであった。胸部 X 線検査では、肺容量が減少していたが、両肺とも清明であった。2-D 心エコーでは、両心房の肥大、軽度の左心室肥大、僧房弁閉鎖不全症痕、及びごくわずかな心嚢液貯留が認められた。肺機能検査では、努力性呼気 1 秒量（FEV1）は 1 リットルで、対努力肺活量（FVC）は、61 であった。拡散容量は測定されなかった。酸素飽和度は適正であったが、被験者は、息切れを訴え続けた。被験者には低酸素症の徴候は認められなかった。外来で受診し、非侵襲的陽圧人工呼吸器の使用を再開するように勧められた。被験者は、いくらかの脱力を訴えたが、病院の医師は、これはループス及び被験者の全身状態が良くないことに起因すると考えた。2005 年 3 月 4 日、肺リハビリテーションを勧められて、被験者は退院し、帰宅した。2005 年 3 月 10 日、被験者は、クリニックを受診し、依然として軽度の息切れを訴えていた。治験薬の投与は、本事象により中断された。被験者は、後遺症を残して回復したとされた。治験責任医師は、原因不明の呼吸困難（中等度）は、治験薬と多分関連なく、糖尿病及び肥満によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00360
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脳症（脳症）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 7 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 10 日であった。病歴には、食欲不振、肩回旋筋腱板修復（右肩）、関節脱臼（右肩）、手根管除圧、光線過敏症反応、関節炎、血小板減少症、リンパ球減少症、血沈亢進、電撃療法（うつ病に対して）、及び SLE 関連器質性脳症候群が含まれていた。合併症には、うつ病、不眠症、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、脱毛、関節痛、口腔内潰瘍形成、過敏症（環境アレルギー）、薬物過敏症（コデイン）、不安、幻聴、及び幻視が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ナブメトン、トラゾドン、クロナゼパム、ビタミン B6、ベンツトロピン、マルチビタミン、セチリジン、トピラマート、アリピプラゾール、ラモトリギン、ゾルピデム、リスペリドン、アトルバスタチン、カルシウム、metaxalone、ランソプラゾール、及びリセドロン酸が含まれていた。

2005 年 10 月 13 日、被験者は、重大な認知障害、失見当識、及び不明瞭発語にて予定外受診をした。家族の報告によると、それらの症状は、延長試験における治験薬の 2 回目投与から 14 日後の 2005 年 10 月 4 日から発現していた。2005 年 10 月 13 日～2005 年 10 月 15 日に器質性脳症候群及び精神病に対して、メチルプレドニゾロンの静注点滴を毎日受ける予定になっており、2005 年 10 月 13 日、メチルプレドニゾロンの 1 回目投与が実施されたが、反応が認められなかった。2005 年 10 月 15 日、被験者は入院し、同日、2 回目のメチルプレドニゾロンの投与を受けた。入院時、被験者は、嗜眠状態であったが、頭頂後頭部頭痛を訴えていた。身体検査及び神経学的検査では、病巣は認められないと結論付けられた。中枢神経系血管造影、脳磁気共鳴映像法（MRI）、磁気共鳴血管造影（MRA）、腰椎穿刺、頬部 X 線検査、及び脳電図等の診断学的検査が実施されたが、全て基本的には正常であった。頭部 CT スキャンでは、頭蓋内に異常は認められなかったが、小血管に虚血性変化が認められた。その他の診断学的検査の結果は、下記の表の通りである。被験者は、ループス及びクロナゼパム、トピラマート、トラゾドン、及びゾルピデム等による過剰投薬による脳症（非感染性）と診断された。被験者は、又、腸球菌性尿路感染、及び非感染性眼瞼炎とも診断され、治療を受けた。2005 年 10 月 16 日、3 回目のメチルプレドニゾロンの投与を受けた。入院約 10 日後、被験者の精神状態が正常に戻った。2005 年 10 月 25 日、筋電図が実施され、肘部の軽度尺骨神経障害が認められた。入院中に認められたその他の所見としては、被膜下水分貯留を伴う脂肪肝（超音波検査にて）、軽度プロラクチン上昇、血清フェリチン減少、及び起立性低血圧が認められた。2005 年 10 月 26 日、脳症は回復したとみなされ、同日、被験

者は退院した。治験薬の投与は継続した。2005 年 11 月 3 日（Week 68、Day 476 の施設受診）、受診時に、試験責任医師は、顕著な改善を認めた。同日、被験者は、延長試験における治験薬の 3 回目投与を受けた。治験責任医師は、脳症（重度）は、治験薬と関連なく、SLE 及び併用薬（クロナゼパム、トピラマート、トラゾドン、及びゾルピデム）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳症と本剤との関連性は否定できると考える。

検査項目	結果（単位不明）		検査項目	結果（単位不明）
アルブミン	2.7		アルカリホスファターゼ	145
アラニンアミノトランスフェラーゼ	67 (ベースライン値：約 35)		血清アンモニア	41
抗カルジオリピン抗体 パネル	陰性		抗二本鎖デオキシリボ核酸	陰性
抗 B 型肝炎表面抗体、C 型肝炎抗体	陰性		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	54(ベースライン値：約 35)
B2 グリコプロテイン	陰性		ビリルビン	0.2
尿素窒素	24		C3	151
C4	39		カルシウム	8.8
クロール	113		サイトメガロウイルス	陰性
炭酸ガス	20		クレアチンキナーゼ	68
クレアチニン	0.7		脳脊髄液：白血球	1
脳脊髄液：赤血球	16 (チューブ#1)、なし（チューブ#2）		脳脊髄液：グルコース	84
脳脊髄液：蛋白質	26		クリプトコッカス抗原	陰性
エプスタイン-バーウイルス	陰性		培養	陰性
フェリチン	8		トランスフェリン	301
総鉄結合能	376		ブドウ糖	114
ヘマトクリット	32 (ベースライン値：約 38)		ヘルペスポリメラーゼ連鎖反応	陰性
国際標準化比	1		カリウム	3.4
ナトリウム	144		酸素飽和度	100%（室内空気）
血小板	213		部分トロンボプラスチン時間比	0.3
赤血球内葉酸	748		ロイター株／レアギン	無反応
ラッセル蛇毒時間	正常		甲状腺機能	甲状腺刺激ホルモン：0.34 遊離 T4：1.4
総蛋白	5.6		脳脊髄液：トキソプラズマ症	抗体：陰性 血清：陰性
尿検査	赤血球：1 個、 白血球： 0-2 個		尿中蛋白質	<6
尿中クレアチニン	34		尿：毒物	陰性
尿培養	大便連鎖球菌：100 コロニー、アンピシリン及びガチフロキサシンに感受性あり		尿：毒物ビタミン B12	721
白血球数	10,000			

被験者番号	US033-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00351
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（顔面の蜂巣炎）

38 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 3 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 25 日であった。病歴には、ツベルクリン反応陽性、末梢性浮腫、四肢動脈血栓症（左脚）、ループス腎炎、卵管結紮、及び帝王切開が含まれていた。合併症には、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、ネフローゼ症候群、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、頭痛、手根管症候群、うつ病、腹水、低アルブミン血症、低カリウム血症、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、末梢性浮腫、紅斑、疲労、関節痛、体重減少、皮膚血管炎、腎炎、無月経、鼻の蜂巣炎、及び鼻／口／右外耳道のヘルペス感染が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、シクロホスファミド、イブプロフェン、タクロリムス軟膏、halobetasol、クロベタゾール、prednisone、hydrocodone／アセトアミノフェン、ワーファリン、アトルバスタチン、クロモリン、エスシタロプラム、クロトリマゾール 、ヒドロコルチゾンクリーム[1]、及びパントプラゾールが含まれていた。

延長試験における治験薬の 6 回目投与から 25 日後の 2005 年 6 月 21 日、被験者は、2005 年 6 月 19 日に顔面の蜂巣炎のため入院した、と報告した。被験者によれば、蜂巣炎は、恐らく鼻の疼痛部分から発生し、抗生剤の静注投与及び経口 prednisone にて治療を受けた。治験薬の投与は継続した。2005 年 6 月 23 日、蜂巣炎は、回復した。治験責任医師は、顔面の蜂巣炎（中等度）は、治験薬と多分関連なしとし、併用薬のシクロホスファミドによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US033-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00346
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膀胱瘤（膀胱瘤増悪）、直腸ヘルニア（直腸ヘルニア）

57 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 3 月 8 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 29 日であった。病歴には、副鼻腔炎、子宮摘出、内膜症、唾液腺切除、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、側頭動脈炎、上気道感染、鼻潰瘍、及び膀胱瘤が含まれていた。合併症には、近視、高コレステロール血症、関節炎、消化不良、頭痛、レイノー現象、アレルギー性鼻炎、光線過敏症反応、シェーグレン症候群、脱毛症、疲労、滑膜炎、皮膚感染、斑状丘疹状皮疹、末梢性浮腫（手指）、線維性組織球腫（右手首関節）、胸膜痛、胸痛、尿沈渣陽性、及び腰痛が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、グルコサミン／コンドロイチン、マルチビタミン、魚油、ビタミン E、ビタミン B 複合体、アセチルサリチル酸、葉酸／硫酸第一鉄、ゼラチン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 4 回目投与日の 2005 年 6 月 27 日に、中等度の膀胱瘤増悪が発現した。本事象は、重篤とはみなされなかった。治験薬の 4 回目投与から 15 日後の 2005 年 7 月 11 日、選択的膀胱瘤及び直腸ヘルニアの前方／後方修復術のため、入院した。手術後、膀胱瘤及び直腸ヘルニアは、回復したとみなされた。2005 年 7 月 12 日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、膀胱瘤増悪及び直腸ヘルニア（中等度）と治験薬とは関連なく、子宮摘出後の膣円蓋脱によるものである可能性が高い、と述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膀胱瘤及び直腸ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00366
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

29 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 5 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2006 年 4 月 11 日、被験者は、Week 24 追跡調査のために来院受診した。病歴には、咽喉頭疼痛、動悸、呼吸困難、及び寝汗が含まれていた。合併症には、霧視、耳鳴、発疹、薬物過敏症（アスピリン）、静脈瘤、内出血発生の増加傾向、振戦（両手）、不安、うつ病、頭痛、便秘、痔核、貧血、斑状丘疹状皮疹、足腫脹、及び関節腫脹が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、コデイン／アセトアミノフェン、ベンザルコニウム／リドカイン局所剤、サリチル酸メチル局所剤、ダルベポエチン、オロパタジン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与から 8 日後の 2005 年 9 月 27 日に、被験者は、霧視、歩行不安定、及び不明瞭発語を訴え、一過性脳虚血発作の評価のため入院した。脳波検査、頭部 CT スキャン、及び頭部磁気共鳴映像法（MRI）／磁気共鳴血管造影（MRA）では異常所見はなかった。一過性脳虚血発作に対して、アスピリン及びエノキサパリンにて、尿路感染に対して、シプロフロキサシンにて治療を受けた。2005 年 9 月 29 日、一過性脳虚血発作は、回復したとみなされ、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（生命を脅かすもの）と治験薬とは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00160
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（両上腕の深部静脈血栓症）

49 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 12 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 27 日であった。病歴には、溶血性貧血、関節炎、リウマチ因子陽性、口腔カンジダ症、発熱、リンパ節症、梅毒、皮膚血管炎、痔核、結腸ポリープ、疲労、上気道感染、肺炎、関節痛、気管支炎、子宮摘除、及びレイノー現象が含まれていた。合併症には、白血球減少症、脱毛症、強迫性パーソナリティ障害、口腔内潰瘍形成、胃炎、虚血性心筋症、抗リン脂質抗体症候群、呼吸困難、器質化血栓と一致する心尖部石灰化[1]、冠動脈疾患、ループス腎炎、高血圧、及びうつ病が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、憩室炎、鼻上円板状皮疹、脱毛症、及び舌の潰瘍形成が認められた。

併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、ワルファリン、アテノロール、エナラプリル、クロピドグレル、ニフェジピン、ランソプラゾール、セルトラリン、ラモトリギン、アセトアミノフェン、カルシウム、パンクレリパーゼ、及びリスペリドンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 2 回目投与から 17 日後の 2005 年 4 月 30 日に、左手の疼痛及び腫脹が発現した。2005 年 5 月 1 日、被験者はそのことを医師に報告した。検査にて、左橈骨動脈拍動は良く取れたが、左手は腫れており、冷たくてチアノーゼを起こしていた。右手に異常は認められなかった。上肢動脈造影、上肢ドップラー検査、及び二次元心エコーが実施された。静脈のドップラー検査では、左上腕の急性深部静脈血栓症が認められた。左指動脈血栓症もあることがわかった。2005 年 5 月 2 日、被験者は、ヘパリンの静脈投与を受けるために入院した。t-PA が 1 日間投与された[1]。再度動脈造影が実施されたが、橈骨動脈/尺骨動脈の血流に有意な改善は認められなかった。ワルファリン及びエノキサパリンによる治療も実施された。治験責任医師は、被験者の直近の国際標準化比（INR）が 2.1 と治療効果を下回っており、不十分な抗凝固作用が深部静脈血栓症を引き起こした可能性が高いことに気づいた。治験薬の投与は中断された。本報告時、深部静脈血栓症は軽快したとみなされた。2005 年 8 月 19 日、追加情報を入手し、2002 年 7 月 11 日に実施された心エコーにて駆出率が 35-54%であり、心尖部血塊及び前心尖部の重度の運動低下 - 無動が認められたことがわかった。心尖部の石灰化は、器質化血栓と一致していた。同日に実施された選択的冠動脈造影では、左前下行枝（LAD）遠位部の病変、中隔動脈の広範囲にわたる限局的遠心性閉塞、及び LAD 及び左回旋枝（LCX）の重度のびまん性末梢性疾患を伴う閉塞性冠動脈疾患

（CAD）が認められた。治験責任医師は、深部静脈血栓症（重度）と治験薬とは多分関係なく、患者の合併症（抗リン脂質抗体症候群）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00384
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	椎間板突出（椎間板すべり症）、腰部脊柱管狭窄症（腰部脊柱管狭窄症）

36 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 5 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 12 月 12 日であった。病歴には、バニオン手術、痔核、直腸出血、気管支炎、及び心膜炎が含まれていた。合併症には、高血圧、口腔内潰瘍形成、関節炎、レイノー現象、疲労、片頭痛、貧血、色素沈着障害、リンパ節症、坐骨神経痛、及び椎間板すべり症／狭窄が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、カルシウム／ビタミン D、アテノロール、メドロキシプロゲステロン、ガバペンチン、dehydroepiandrosterone,及びリシノプリルが含まれていた。

延長試験における治験薬の 2 回目投与から 1 日後の 2005 年 6 月 30 日に、椎間板すべり症／狭窄と診断された。期間は不明だが、背部痛が続いていた。延長試験における治験薬の 5 回目投与から 43 日後の 2005 年 10 月 25 日に、L4、L5、及び S1 椎間板の脊椎固定のために入院した。手術後、椎間板すべり症/狭窄は、回復したとみなされた。2005 年 10 月 27 日、ヘマトクリットが 28%であり、低血圧が認められたため、被験者は自己輸血を受けた。2005 年 10 月 30 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、椎間板突出（中等度）と腰部脊柱管狭窄症（中等度）は、治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、椎間板突出と腰部脊柱管狭窄症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00334
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 16 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 29 日であった。病歴には、視神経炎、強膜炎、無菌性髄膜炎、リンパ節症、子宮全摘、扁桃摘出、上肢骨折（右肘）、圧迫骨折（右足）、発熱、光線過敏症反応、鼻潰瘍、過長過多不規則月経、クッシング様症状、胸膜炎、悪寒、皮膚乾燥、帯状疱疹、頻尿、耳痛、歯痛、痛風、嘔吐、白内障、腟真菌症、霧視、裂肛ヘルニア、顔面痛、筋痙縮、滑膜炎、急性高山病、胃食道逆流疾患、足骨折（中足骨）、歯膿瘍、下痢、線維筋痛、耳鳴、自己免疫性肝炎、不眠症、酒さ、嚥下障害、血管炎、及び多汗症が含まれていた。合併症には、関節炎、レイノー現象、口腔内潰瘍形成、片頭痛、嚥下障害、僧帽弁逸脱、静脈瘤、線維筋痛、うつ病、背部痛、疲労、強皮症、筋肉痛、網状皮斑、皮膚血管炎、白血球減少症、ほてり、食道障害、皮膚乾燥が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、メトトレキサート、prednisone、マルチビタミン、カルシウム、アセトアミノフェン／コデイン、鉄、葉酸、オメプラゾール、及びサリチル酸／eurcrin（ハンドクリーム）が含まれていた。

延長試験における治験薬の初回投与から 10 日後の 2005 年 4 月 21 日に、被験者は試験実施施設に電話をし、頻尿、尿意逼迫、及び灼熱感の症状を報告した。尿路感染症と推測されたため、トリメトロプリム／サルファメトキサゾールが処方された。2 回服用後、高熱が発現した。被験者は、救急医療室を受診し、アセトアミノフェン及びシプロフロキサシン（1 回）にて治療を受けた。発熱が回復した後、被験者は帰宅した。約 5 時間後、約 39.4℃の熱を発現し、入院した。尿培養及び血液培養が実施されたが、増殖はなかったと報告された。モルヒネ、hydromorphone、オンダンセトロン、レボフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタム、及びアンピシリンの静注投与にて治療を受けた。発熱は回復した。2005 年 4 月 25 日、被験者は退院し、継続する尿路感染症に対して経口レボフロキサシンが処方された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、発熱（中等度）は、治験薬とは関連なく、尿路感染症疑いに処方されたトリメトロプリム／サルファメトキサゾールによるアレルギー反応によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00362
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	脊椎症（腰椎症）

59 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 5 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 24 日であった。病歴には、胸膜炎、心膜炎、尿路感染症、椎間板変性症、肋骨骨折、回転性めまい、滑液包炎、手根管症候群、靭帯損傷、発疹、肩回旋筋腱板症候群、乱視、筋骨格硬直、体重減少、頚腕症候群、肥満、光線過敏症反応、足底筋膜炎、及び筋痙縮が含まれていた。合併症には、多発性関節炎、坐骨神経痛、高血圧、骨粗鬆症、高コレステロール血症、関節炎、慢性疲労症候群、呼吸困難、頭痛、消化不良、うつ病、乾性角結膜炎、閉経、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、エトドラク、ヒドロキシクロロキン、prednisone、テノーミン、オメガ 3／ルテイン点眼薬、アレンドロン酸、カリソプロドール、鉄、アセトアミノフェン/ヒドロコドン、カルシウム、アルプラゾラム、及びメサドンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与から 21 日後の 2005 年 7 月 13 日に、背部痛増悪が発現した。画像検査にて、L4-L5 椎間板が屈曲時や伸長時に動いたり、縮小してしまう脊椎すべり症（グレード 2）が認められた。磁気共鳴映像法（MRI）では、椎間板脱水が認められ、これは、CT 骨髄像で確認された。待機的減圧術及び固定術が予定された。2005 年 9 月 14 日、透視下での L4-L5 の閉鎖式後方経路腰椎椎体間固定術（開放式に変更された）のため、入院した。後方関節固定術、細片化自家移植、同種移植、L4 の椎弓切除、及び筋膜切除が実施された。被験者は、手術によく耐えた。2005 年 9 月 17 日、気管支炎の疑いに対して、レボフロキサシンが開始された。術前の尿検査にて尿路感染症の可能性も考えられた。2005 年 9 月 19 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、脊椎症（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US003-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00229
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

56 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 11 月 19 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及の治療を終了し、被験者の希望で、2005 年 1 月 24 日に治験薬の投与を中止した。2004 年 6 月 11 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、脱毛症、鼻潰瘍、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、胆嚢切除、及び子宮切除が含まれていた。合併症には、頭痛、高血圧、胃食道逆流疾患、過敏性腸症候群、関節炎、健忘、肥満、インスリン非依存性糖尿病、光線過敏症反応、うつ病、疲労、関節痛、両腕のエリテマトーデス性皮疹、両下肢浮腫が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両腕のエリテマトーデス性皮疹、関節痛、及び両下肢の浮腫及び静脈瘤が認められた。併用薬には、セレコキシブ、モメタゾン、メトホルミン、フロセミド、ロサルタン、パロキセチン、カリウム、エストラジオール、カルシウム、カルシトニン、ランソプラゾール、及びパントプラゾールが含まれていた。

被験者は、治験実施施設に 2004 年 12 月 22 日に下痢、悪心、及び嘔吐が 4 日間続いたことを知らせた。被験者は、嘔吐に対してプロクロルペラジンを、下痢に対して diphenoxylate ／アトロピンを服用した。延長試験における治験薬の初回投与（10.0 mg/kg）から 9 日後の 2004 年 12 月 29 日に、被験者は胸痛を訴えた。2005 年 1 月 1 日、被験者は、胸痛のため入院した。息切れや発汗はなかった。胸痛は、鋭痛、電撃痛で左肩への放散痛であった。約 3 年前と 9 年前にも同じような同じような痛みを発現したことはあったが、これらは冠動脈疾患とは関連していなかった。心酵素には異常は認められなかった。心エコーでは、虚血は認められなかった。頸動脈ドップラー検査でも動脈内の狭窄は認められなかった。被験者は、入院当日には、一度ニトログリセリンの投与を受け、その後は、胸痛に対して 2 回/日で投与を受けた。

2005 年 1 月 3 日、ロラゼパム頓用を処方されて、被験者は退院した。同日、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。主治医によれば、胸痛は酸逆流によるものであると被験者は述べた。被験者によれば、本報告時、被験者は依然としてとても弱っているとのことであった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なく、胃食道逆流疾患の病歴によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00398
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（右股関節の骨壊死増悪）

30 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 30 日であった。その後、被験者は、LBSL99 試験に参加し、2005 年 10 月 4 日よりベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を開始した。病歴には、ガングリオン、心膜炎、尿路感染症、脊髄除圧、線維筋痛、関節脱臼（膝蓋骨）、蕁麻疹、レイノー現象、胸膜炎、及び左側人工股関節全置換が含まれていた。合併症には、骨壊死（両大腿骨頭）、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流疾患、関節痛、多発性関節炎、疲労、倦怠感、形性関節症、片頭痛、肥満、滑膜炎、及びうつ病が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、prednisone、マルチビタミン、パントプラゾール、メトホルミン、ベンラファキシン、カルシウム／ビタミン D、K が含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与（10.0 mg/kg）から 29 日後の 2005 年 9 月 28 日に、被験者は整形外科医を受診し、右股関節置換術を受けるように言われた。LBSL99 試験における治験薬の 2 回目投与から 41 日後の 2005 年 12 月 8 日に、右股関節の骨壊死増悪に対する右側人工股関節全置換のため、被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、右股関節の骨壊死増悪（軽度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00164
投与群	ベリムマブ 4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 4.0 mg/kg
重篤な有害事象	B 細胞性リンパ腫（左側乳房腫瘤/大細胞型 B 細胞性リンパ腫）

60 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 31 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2005 年 12 月 2 日、被験者は、Week 24 追跡調査のため来院した。病歴には、痙攣、深部静脈血栓症、リウマチ性心疾患、子宮全摘、虫垂切除、腎障害、気管支炎、上気道感染、皮膚乳頭腫、爪真菌症、末梢血管障害、大動脈アテローム硬化症、腎嚢胞、胸痛、バニオン手術、稗粒腫、網膜静脈閉塞（左眼）、レーザー療法、黄斑浮腫、皮膚科医用、血腫（左股関節）、関節吸引（左股関節）、便秘、脂漏性角化症、腹痛、皮膚病変、憩室炎、血管炎、網膜炎、異名性半盲、趾変形、脳炎、脳血管発作、皮脂欠乏性湿疹、斑状出血、クッシング様症状、肋骨骨折、頭痛、悪心、無力症、骨折（指骨）、足関節部骨折、大腸アトニー、下肢痛、凝固亢進、反射消失（くるぶし反射）、網膜血管炎、視神経障害、網膜虚血、光線過敏症反応、レイノー現象、ループス腎炎、頚椎骨折、浮動性めまい、両麻痺、末梢性感覚運動ニューロパチー、血栓性静脈炎、及びアデノイドロ蓋扁桃摘出が含まれていた。合併症には、視神経炎、白内障、脂漏性角化症、心雑音、便秘。高血圧、関節炎、圧痕浮腫、無力症、ヨードアレルギー、骨粗鬆症、背部痛、横断性脊髄炎、軟骨石灰化症、脊柱後弯症、鼻中隔穿孔、骨粗鬆症性骨折、抗リン脂質抗体症候群、尿意切迫、粘膜潰瘍、疲労、夜間頻尿、末梢性浮腫、脊椎圧迫骨折、薬物過敏症（コデイン）、化学物質アレルギー（静脈性腎盂造影造影剤）、発熱、及び呼吸困難が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、クッシング様症状、脊柱後弯症、鼻中隔穿孔修復、腹部膨満及び腹部圧痛、滑膜炎、圧痕浮腫、及び両下肢の筋力低下が認められた。試験参加前の前治療薬には、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、レフルノミド、及びシクロホスファミド静注投与が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシブチニン、エストラジオール、葉酸、カリウム、ラクツロース、フェノバルビタール、パミドロン酸、キナプリル、フロセミド、panafil 軟膏、及びワルファリンが含まれていた。

延長試験における治験薬の初回投与（4.0 mg/kg）から 26 日後の 2005 年 5 月 21 日に、被験者は、左乳房腫瘤を発見した。2005 年 6 月 14 日、左乳房の生検が実施され、B 細胞性リンパ腫と診断された。生検の結果は悪性で、隣接した乳房組織にびまん性に浸潤している新生物との鑑別は難しかった。免疫組織化学的染色法で、bcl 2+、CD20 +細胞型であることが分かった。被験者には、リンパ腫の直接的な家族歴はなかったが、母方の叔母といとこが乳癌に罹患していた。その他には癌の家族歴はなかった。本事象のため、被験者は、治験から

脱落した。本事象は未回復である。治験責任医師は、左乳房のリンパ腫（重度）は、治験薬と関連あるかもしれないと述べた。また、本重篤な有害事象の主たる原因は不明であるが、SLE、合併症、併用薬、或いはその他に原因がある可能性があるとも述べた。

治験依頼者の見解：

B 細胞性リンパ腫は、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US008-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00348
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（発熱性白血球減少症）、敗血症（敗血症）

その他の病歴として、B 細胞性リンパ腫の診断があった（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00164 参照）。本事象発現時の併用薬は、アザチオプリン、リツキシマブ＋シクロホスファミド、ドキソルビシン＋ビンクリスチン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、hydrocodone＋アセトアミノフェン、オキシブチニン、エストラジオール、葉酸、カリウム、ラクツロース、フェノバルビタール、パミドロン酸、キナプリル、フロセミド、papain/尿素/クロロフィリン軟膏、ワルファリン、dolasetron、及びリドカインであった。

2005 年 6 月 14 日（延長期でのベリムマブ 4.0 mg/kg の初回投与から 50 日後）、被験者は左胸のリンパ腫と診断され、治験薬の投与が中止された。2005 年 6 月 29 日、化学療法が開始された。2005 年 7 月 13 日、被験者は高熱（104.7 F）のため入院し、白血球減少症と診断された。身体検査にて、右腓腹部に創傷が認められた。血球形態は「化学療法導入による骨髄抑制と合致」していた。セフェピム、ピペラシリン＋タゾバクタム、ゲンタマイシン及びトブラマイシンの静脈内投与が開始された。2005 年 7 月 14 日、3 単位の血球[1]が投与された。血液培養では、セラチア・マルセッセンスの増殖が認められた。2005 年 7 月 18 日、被験者の創傷部からの検体でも同微生物の増殖が認められた。抗生剤の静脈内投与療法が退院まで継続され、退院時には経口レボフロキサシンが 10 日間分処方された。抗生剤による治療開始 2 日後の培養の再検査では、何の増殖も認められなかった。2005 年 7 月 19 日、被験者は退院した。治験責任医師からは、発熱性白血球減少症（重度）及び敗血症（重度）はベリムマブとは「関連なし」で、最も可能性の高い原因はそれぞれ、左胸のリンパ腫に対する化学療法、及び脚の創傷であると報告された。

検査項目	正常範囲	7 月 13 日	7 月 14 日	7 月 15 日	7 月 19 日
ヘモグロビン	11.5～16 g/dL	8.8	7.3	10.5	11.6
ヘマトクリット	35.0～47.0 K/UL	25.1	20.6	29.8	33.2
血小板	130～400 K/UL	221	184	203	372
白血球数	7.5～10.5 K/UL	0.4	0.6	3.3	7.1
絶対白血球数	1.0～3.0 K/UL	-	0.1	0.2	0.04
絶対好中球数	1.6～7.0 K/UL	-	2.6	2.8	6.5

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症及び敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00387
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

被験者 US022-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 27 歳の黒人女性であった。2004 年 5 月 13 日にベリムマブ 4.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が 2 回行われた。被験者は治療期を完了し、延長期を一部完了して、2006 年 2 月 1 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は SLE 以外には何もなかった。現病歴は、貧血、高血圧、骨障害及び関節炎であった。併用薬は、デソニド、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、ビタミン C、カルシウム、妊婦用ビタミン剤、魚油、ビタミン E 及びトレチノインであった。

2005 年 7 月 7 日、延長期において 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。このとき、妊娠検査の結果は陰性であった。2005 年 8 月 4 日、妊娠検査で陽性と判定され、妊娠 3 週目と判断された。ベリムマブは投与されず、治療は中止された。2005 年 9 月 24 日（ベリムマブの 2 回目かつ最終投与から 79 日後）、被験者は自然流産した。2005 年 9 月 27 日、被験者は外来で子宮内容除去術（D&C）を受けた。被験者は同日、自然流産から回復したと判断された。治験責任医師からは、自然流産（重度）は「医学的に重要」、ベリムマブとは「関連なし」、原因不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00317
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（［狼瘡を伴う］非心臓性胸痛）

被験者 US058-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2004 年 4 月 21 日にベリムマブ 4.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が 2 回行われた後、被験者からの申し出により治験薬の投与が中止された。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 21 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、子宮摘出、胆嚢切除、結節性紅斑、口内乾燥及び感覚鈍麻（両下肢）であった。現病歴は、脱毛症、悪心、胸膜炎、頭痛、胃食道逆流性疾患、線維嚢胞性乳腺疾患、涙腺肥大、耳下腺腫大、疲労、背部痛、薬物過敏症（アスピリン及びヒドロキシクロロキン）、関節痛、筋肉痛、網状皮斑、レイノー現象、斑状丘疹状皮疹及び関節炎であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、メトトレキサート、ジクロフェナク、prednisone、アセトアミノフェン、葉酸、フォリン酸、propoxyphene・アセトアミノフェン合剤、trimethobenzamide 及び hydrocodone・アセトアミノフェン合剤であった。

2005 年 7 月 18 日（延長期での 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 27 日後）、被験者は左胸壁痛を来し、入院した。被験者は、胸壁の上部が「痛くて動けない」と訴えた。診察の結果、この痛みは胸膜性の原因によるものではないことがわかった。被験者は 2005 年 7 月 20 日に非心臓性胸痛から回復したと判断された。被験者は同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、非心臓性胸痛（中等度）はベリムマブとは「関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00323
投与群	ベリムマブ、10 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

被験者 US016-013 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳の白人女性であった。2004 年 2 月 11 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 27 日であった。病歴は、靱帯損傷、帝王切開（3 回）、鼻手術（鼻中隔血腫の治療）、解離性障害、皮膚有棘細胞癌切除、背部痛、四肢痛（右踵）、足底筋膜炎、下痢、寝汗、筋痙縮、鼻乾燥、喘息、レイノー現象、肥満、喘鳴、不眠症及び湿疹であった。現病歴は、関節炎、うつ病、薬物過敏症（サルファ剤、グアイフェネシン、ハロペリドール、プロクロルペラジン、thiothixene、テトラヒドロゾリン、trifluoperazine 及びフェノチアジン系薬剤）、線維筋痛、片頭痛、高血圧、病気の近親者（脳動脈瘤の家族歴）、過敏性腸症候群、脱毛症、関節痛、口腔内潰瘍形成、疲労、腱炎、筋肉痛、蛋白尿、月経困難症、頬部紅斑、手・膝関節の圧痛／腫脹及び胃食道逆流性疾患[1]であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、イブプロフェン、prednisone、シタロプラム及びアミトリプチリンであった。

2005 年 6 月 11 日（延長期での 4 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 3 日後）、被験者は胸痛のため入院した。被験者は観察室に入れられ、ECG 及び血液検査が行われた。結果は報告されなかった。胸痛の原因と思われた胃酸逆流に対し、エソメプラゾール、calcium carbonate antacid 及び pantoprazole が投与された。2005 年 6 月 12 日、被験者は胸痛から回復し、退院した。2005 年 7 月 6 日、ストレス試験の結果、「正常範囲内」であった。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胸痛（重度）は治験薬とは「関連なし」で、被験者の併存疾患である胃食道逆流性疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00295
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺の悪性新生物（悪性新生物、下葉、気管支／肺） 脱水（脱水） 再生不良性貧血（再生不良性貧血） 尿路感染（尿路感染） 骨転移（続発性骨悪性新生物） 骨髄転移（続発性骨髄悪性新生物） 治療薬毒性（治療効果に影響を及ぼした免疫抑制薬）

被験者 US027-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 61 歳の白人女性であった。2003 年 12 月 19 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10 mg/kg の投与が 2 回行われた。被験者は治療期を完了し、延長期を一部完了して、2006 年 2 月 28 日に 8 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、喫煙（期間不明）、血尿、両側乳房切除、子宮摘出、ヘルペスウイルス感染、滑膜炎及び線維嚢胞性乳腺疾患であった。現病歴は、睡眠時無呼吸、骨減少症、胃食道逆流性疾患、高血圧、高コレステロール血症、季節性アレルギー、不眠症、脱毛症、光線過敏性反応、関節炎及びレイノー現象であった。スクリーニング時の身体的診察で、過体重、頬部皮疹、両腕の汎発性皮疹及び手指の滑膜炎が認められた。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、マルチビタミン、結合型エストロゲン、アテノロール、ramipril、アスピリン、アトルバスタチン、ヒドロクロロチアジド、カルシウム、メチルセルロース、ゾルピデム、アレンドロン酸、クロニジン、葉酸、フェキソフェナジン、ジフェンヒドラミン、hydrocodone、デュロキセチン、トラゾドン、cyclobenzaprine、エスシタロプラム、リドカイン（パッチ）、ラベプラゾール、tiagabine、フェンタニル、アルプラゾラム及び salsalate であった。

2005 年 3 月 25 日（延長期での 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 16 日後）、被験者は背部痛及び肩痛のため入院した。被験者は下葉非小細胞肺癌と診断された。癌は隣接する椎骨及び肋骨へと直接広がっていた。放射線療法と化学療法（カルボプラチン・パクリタキセル合剤）による併用療法が行われた。2005 年 4 月 23 日、被験者は、脱水（中等度）、再生不良性貧血（中等度）、尿路感染（軽度）及び治療薬毒性（生命を脅かす）のため入院した。このときは骨及び骨髄への転移と診断された。脱水、貧血、尿路感染及び薬物毒性に対する治療が行われた。状態改善後、被験者は 2005 年 4 月 25 日に退院し、非小細胞肺癌の治療を継続した。カルボプラチン及びパクリタキセルによる治療は 2005 年 9 月 6 日に完了した。痛みはごくわずかとなった。2005 年 9 月 26 日の追跡調査時において、痛みの大分部はベースライン時の関節炎性疼痛によるものであることがわかったが、依然として胸椎の下方から中央に痛みがあり、特に運動時に顕著であった。被験者は軽度の第 6 胸椎圧迫骨折を負っていた。また、軽度の貧血（ヘモグロビン＝9.8 gm%で、赤血球指数正常）及び化学療法後の血小板減少症（59,300 mm^3）も来していた。2005 年 10 月 21 日、治験責任医師より、

被験者の SLE は安定しており、骨痛も減少したと報告された。治験薬の投与は中止され、肺癌は未回復と判断された。治験責任医師からは、肺癌（生命を脅かす）は治験薬とは「多分関連なし」で、被験者の喫煙歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺の悪性新生物、脱水、再生不良性貧血、尿路感染、骨転移、骨髄転移及び治療薬毒性と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00341
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（息切れ［注入に伴う遅発性反応］）

被験者 US031-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2004 年 5 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 10 月 27 日であった。病歴は、脱毛症、血尿、頭痛、肩関節形成、脊椎椎弓切除、虫垂切除、胆嚢切除、子宮卵管卵巣摘除、血栓症及び肺塞栓症 [1] であった。現病歴は、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、関節痛、うつ病、胃食道逆流性疾患、高血圧、線維筋痛、不眠症、高コレステロール血症、抗リン脂質抗体症候群、不安、低カリウム血症、薬物過敏症（サルファ剤及びクリンダマイシン）、爪真菌症、関節炎、過敏症（環境アレルギー）及び浮腫であった。スクリーニング時の身体的診察で、頬部紅斑、口腔内潰瘍、腟潰瘍、指の腫脹、関節痛、右膝関節の腫脹及び足部浮腫が認められた。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、valdecoxib、レフルノミド、トリアムシノロン軟膏、prednisone、ランソプラゾール、プラバスタチン、カルシウム・ビタミン D 合剤、マルチビタミン、ワルファリン、propoxyphene・アセトアミノフェン合剤、ブメタニド、ビタミン B12、ビタミン E、シタロプラム、キナプリル、trazadone、オキシコドン・アセトアミノフェン合剤、cyclobenzaprine、fluorimethane スプレー、クロナゼパム、ciclopirox、ジフェンヒドラミン、ロラタジン、エノキサパリン、レボフロキサシン、アセトアミノフェン、risendronate、olanzepine 及びエゼチミブであった。

2004 年 10 月 9 日、注入に伴う反応として、息切れ、発汗、悪心、咳嗽及び胸部絞扼感が認められた。ジフェンヒドラミンが投与され、これらの症状は消失した。この事象は重篤でないと判定された。2004 年 11 月 5 日、注入に伴う反応として、胸痛、胸部絞扼感及び咳嗽が認められた。静注メチルプレドニゾロン及びジフェンヒドラミンが投与され、これらの症状は消失した。この事象は重篤でないと判定された。このような経緯から、2005 年 6 月 10 日には、prednisone、ジフェンヒドラミン及び olanzapine が前投薬された。延長期でのベリムマブ 10.0 mg/kg の初回注入の約 100 分後（2005 年 6 月 10 日）、被験者は咽喉灼熱感及び咳嗽を訴えた。この反応が発現した際、注入速度を 22 mL/hour に落とし、経口アセトアミノフェン及び経口ジフェンヒドラミンが投与された。これらの症状は消失し、注入速度を 50 mL/hour まで上げたが、問題は起こらなかった。2005 年 6 月 11 日、注入完了から約 26 時間後に、被験者は両側胸痛及び呼吸促迫を訴えて救急外来を受診した。約 4 時間にわたって酸素の投与が行われた。スパイラル CT スキャンで肺塞栓症は認められなかった。胸部 CT スキャンで血管異常の所見は認められなかった。両肺野に著変はなく、胸水も認められなかった。血管遮断、腔内欠損及びその他の肺塞栓症所見は認められなかった。動脈瘤の所見は認められなかった。胸部 X 線検査では、肺の拡張は良好で、著変はなかった。心電図では、心拍数が 90 回/分で、虚血性変化は認められなかった。前胸部誘導に広範な ST-T 波

平低化がいくらか認められた。臨床検査値は正常範囲内であった。2005 年 6 月 11 日、酸素飽和度が室内空気で 98～100%と安定し、救急外来での処置は完了した。救急外来での診断は、原因不明の息切れであった。胸壁痛は過換気及び不安によるものと判断された。肺塞栓症の可能性が排除されたことから、治験責任医師は、注入後の諸症状は注入に伴う遅発性反応であると判断した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。被験者は注入に伴う遅発性反応から回復した。治験責任医師は、注入に伴う遅発性反応（呼吸困難）（重度）は「医学的に重要」な事象で、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断した。

治験依頼者の見解：

呼吸困難は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00364
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血糖（非ケトン性高血糖）

被験者 US031-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2004 年 6 月 15 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 5 月 15 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、光線過敏性反応、皮膚粘膜潰瘍形成、胸膜炎、白血球減少症、リンパ球減少症、梅毒検査陽性、血管炎、うつ病、貧血、血沈亢進、胆嚢切除、肛門周囲膿瘍[1]、痔瘻切除及び卵管結紮であった。現病歴は、関節炎、脱毛症、関節痛、線維筋痛、過敏性腸症候群、インスリン依存性糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、胃食道逆流性疾患、過敏症、薬物過敏症（アスピリン）、不安、皮膚真菌感染、尿失禁及び血栓症であった。スクリーニング時の身体的診察で、両側頬部・前額部・頚部の皮疹、脱毛症、胸部紅斑、手指・右股関節・両側肩関節の多発性関節痛、左右第 5 指のボタン穴変形及び左手指の滑膜炎が認められた。その他の病歴として、二重盲検期における術後腹部血腫及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎による入院歴（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00170 参照）並びに肛門感染による入院歴（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00243 参照）があった。本事象発現時の併用薬は、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、rosiglitazone、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、アルプラゾラム、メトプロロール、ゾルピデム、clopidrogel、マルチビタミン、リシノプリル、カリウム、オキシコドン・アセトアミノフェン合剤、クロトリマゾール、ケトコナゾール、nitrofurantoin、クリンダマイシン及びフルコナゾールであった。

2005 年 10 月 6 日（延長期での 3 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 24 日後）、悪心、嘔吐、脱水、下痢、血糖増加（400 超）及び全身倦怠が認められた。被験者は常用しているインスリンをスケジュールどおりに使用した。2005 年 10 月 7 日、血糖値が 600 を超えていた。嘔吐が続いており、食べた物はすべて吐いていた。被験者は救急外来を受診し、その後入院した。入院時の診断検査の結果、白血球数が 9.1、ヘモグロビンが 16.6、ヘマトクリットが 49、pH が 7.37、炭酸ガス分圧が 42、重炭酸塩が 23.7、ブドウ糖が 462、クレアチニンが 0.9、血中尿素窒素が 10、カリウムが 3.2、クロールが 93、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 57 L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 、アルカリホスファターゼが 189、尿中ブドウ糖が 1000 超、尿中ケトンが 15、心筋酵素が「異常なし」であった。被験者は非ケトン性高血糖症と診断され、静脈内輸液[1]を投与された。被験者は 2005 年 10 月 10 日に非ケトン性高血糖症から回復したと判断された。被験者は同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、高血糖（軽度）は治験薬とは「関連なし」で、糖尿病が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血糖と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00349
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経痛（後頭神経痛）

被験者 US036-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2004 年 6 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 28 日であった。病歴は蕁麻疹及び体重減少であった。スクリーニング時の身体的診察でリンパ節異常が認められた。現病歴は、近視、発疹、閉経、静脈瘤、関節の腫脹・圧痛及び足部浮腫であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、セレコキシブ、マルチビタミン、ビタミン E、カルシウム、ビタミン C 及び葉酸であった。

2005 年 6 月 13 日（15 回目の治験薬投与から 7 日後）、片頭痛性の頭痛が発現した。被験者は治験実施施設に、2005 年 6 月 22 日に医師の診察を受け、疼痛、悪心及び浮動性めまいといった症状に対してアセトアミノフェン・hydrocodone 合剤、プロメタジン及び meclizine を投与され、入院したと報告した。頭部 CT スキャン及び腰椎穿刺検査で異常は認められなかった。院内記録によれば、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、全血球数及び電解質パネルの検査結果は正常であった。脳の造影・非造影磁気共鳴画像検査及び頚椎の磁気共鳴画像検査で異常は認められなかった。被験者は難治性後頭部痛及びループス性脳炎と診断された。Ketorolac 及び静注ヒドロコルチゾンが投与された。被験者は 2005 年 6 月 25 日に退院した。被験者は後頭神経痛から回復した（後遺症あり）と判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、後頭神経痛（重度）は治験薬とは「関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00409
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	血小板減少症（血小板減少症）

被験者 US041-021 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 31 歳のアジア人女性であった。2004 年 7 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期を完了し、2006 年 6 月 26 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、光線過敏性反応、関節炎、無菌性骨壊死（右股関節）、股関節形成、口腔内潰瘍形成、脱毛症及び漿膜炎であった。現病歴は、糸球体腎炎、白血球減少症、低補体血症、頭痛、貧血、疲労、蛋白尿、皮膚病変及び好中球減少症であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ミコフェノール酸、lansopraxole、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、benazapril であった。

2005 年 12 月 12 日（延長期での 5 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与当日）、血小板数が 6,000 であった。これに先行して抗 dsDNA 抗体価の上昇（2005 年 11 月 12 日に 68 IU/mL）が認められていた。ベースラインの抗 dsDNA 抗体価は、30 IU/mL 未満（2004 年 7 月 21 日）、55 IU/mL（2005 年 9 月 17 日）であった。被験者への連絡が何度か試みられ、2005 年 12 月 16 日にようやく連絡が取れた際、被験者は血小板数が危険なほど低値であるとして来院を勧められた。しかし、被験者はよその町に出掛けるところで来院を拒んだ。被験者は外出先で医療機関を受診するよう勧められたが、そのとおりにはしなかった。被験者は 2005 年 12 月 23 日に帰宅し、血小板減少症のため入院した。血小板数は 12,000/mm^3 であった。血小板減少症は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）又はアザチオプリンによる骨髄抑制に起因するものと考えられた。被験者によれば、鼻出血や歯肉出血はないとのことであった。アザチオプリンの投与は休止された。血液専門医による汎血球減少症の評価が行われた。2005 年 12 月 23 日、血小板輸血（4 単位）[1] が行われた。2005 年 12 月 24 日、血小板数は 121,000/mm^3 に改善されたものの、減少し始めた。2005 年 12 月 27 日、骨髄生検が行われた。血液専門医は、血小板数が輸血後徐々に減少していることから、ITP ではなく、生検所見は骨髄異形成症候群（MDS）と一致していると判断した。別の血液病理医の見立ては、MDS ではなく、形態学的に正常な巨核球が増加したことに伴う、骨髄反応正常の、血小板の末梢破壊であった。2005 年 12 月 30 日、被験者は退院した。2006 年 1 月 5 日、血小板数は 53,000/mm^3 であった。治験責任医師は、ベリムマブ注入が抗血小板抗体又は抗赤血球抗体の出現を招いたのではないかと懸念し、ベリムマブの投与を中止した。2006 年 6 月 26 日、血小板数は 75,000/mm^3 であった。治験責任医師は、血小板減少症（重度）は SLE に続発したものである可能性が高く、治験薬と「関連あるかもしれない」と評価した。治験責任医師は、血小板減少症は「危険域」から脱し、被験者の全般的な健康状態に差し迫った脅威をも

たらすことはないと判断した。被験者は 2006 年 6 月 26 日に血小板減少症から回復した（後遺症あり）と判断された。

治験依頼者の見解：
血小板減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US041-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00536
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	直腸出血（直腸出血）

その他の病歴として、血小板減少症による入院歴があった（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00409 参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、benazapril 及び prednisone であった。

2006 年 1 月 14 日（延長期での 5 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 33 日後）、被験者は直腸からの鮮血出血により入院した。胃腸の検査では、消化管に原因を特定することができなかった。結腸内視鏡検査の結果は正常であった。血液学的検査により経過を観察し、静注免疫グロブリン、フィルグラスチム、レボフロキサシン及び docusate が投与された。血小板数は着実に増加し、2006 年 1 月 25 日には 54,000 となり、この時点で被験者は退院した。被験者は無症状のままで、直腸出血からは回復したと判断された。治験責任医師の所感では、血小板数は 50,000 を超えていたことから、血小板減少症は原因ではないと考えられた。血小板数は 150,000 超まで増加した。治験責任医師からは、直腸出血（軽度）はベリムマブとは「関連なし」で、最も可能性の高い原因は不明であると報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00363
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫（子宮類線維症）

被験者 US046-008 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳の黒人女性であった。2004 年 2 月 25 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与が行われた。被験者は、この用量にて、52 週間の治療期と 24 週間の延長期を両方とも完了した。被験者は LBSL99 試験（2005 年 9 月 6 日に開始）においてベリムマブ 10.0 mg/kg による治療を継続し、本叙述の作成時点でも同試験に参加中であった。病歴は、高血圧、頭痛、眼瞼炎（右眼）、子癇及び卵管結紮であった。現病歴は、関節炎及び高脂血症であった。併用薬は、クロロキン、prednisone、葉酸、アトルバスタチン、isotretinoin、ニフェジピン及びアレンドロン酸であった。

2005 年 4 月 6 日（LBSL02 試験の 24 週間延長期におけるベリムマブの初回投与から 8 日後）、骨盤部超音波検査で子宮類線維症が認められた。子宮類線維症に関連する徴候・症状や、骨盤部超音波検査の実施に至った事象は報告されなかった。2008 年 9 月 27 日（48 回目［LBSL99 試験での 27 回目］のベリムマブ投与から 21 日後）、被験者は待機的子宮摘出術のため入院した。被験者は術後に子宮類線維症から回復したと判断された。被験者は 2008 年 9 月 29 日に退院した。ベリムマブに対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、子宮類線維症（軽度）はベリムマブとは「多分関連なし」で、ホルモン不足が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮平滑筋腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-026
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00316
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難増悪（息切れの悪化）

被験者 US046-026 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2004 年 6 月 8 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 5 月 18 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、脱水、下痢、錯感覚、呼吸困難、悪心、肺炎、胸痛及び乾性咳嗽であった。現病歴は、関節炎、筋肉痛、疲労、シェーグレン症候群、薬物過敏症（アザチオプリン及びサルファ剤）、うつ病、高血圧、貧血、不眠症、浮腫、胃食道逆流性疾患、滑膜炎、肥満及び口内乾燥であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、メロキシカム、prednisone、アレンドロン酸、トラマドール、amytriptyline、ファモチジン、ミルタザピン、ゾルピデム、エナラプリル、カルシウム、マルチビタミン及びトピラマートであった。

延長期でのベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与から約 2 週間後、乾性咳嗽を伴う息切れ及び労作性呼吸困難が発現した。2005 年 8 月 16 日（延長期での 2 回目のベリムマブ投与から 22 日後）、被験者は息切れの悪化により入院した。肺高血圧症が疑われた。胸部 X 線検査で異常は認められず、心電図検査及び心エコー図検査の結果も正常範囲内であった。肺高血圧症の所見は認められなかった。胸部 CT スキャンで異常は認められなかった。肺機能検査で閉塞性換気障害は認められず、気管支拡張薬投与後の反応から過反応性気道疾患が示唆された。全血球数から、正球性貧血（ヘモグロビンが 10.7 g/dL）及び軽度の白血球数増加（11,400）が明らかになった。入院中、「重度の帯状に広がる胸痛」が発現し、2 時間持続した。これは、ECG、心筋酵素及び Adenosine Cardiolite Stress Test に異常が認められなかったことから、「心臓性ではない」と診断された。ネブライザーによる治療が行われた。エナラプリルはロサルタンに切り替えられ、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の投与が開始された。被験者の状態は改善した。息切れは「心臓性ではない」と判断され、被験者は 2005 年 8 月 19 日に本事象から回復した。被験者は同日退院した。ベリムマブに対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、息切れの悪化（中等度）はベリムマブとは「多分関連なし」で、被験者の併存疾患であるシェーグレン症候群が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

BEL110751試験（旧番号：HGS1006-C1056）

BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）

1. 治験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

なし

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（欧州 62 施設、北米 65 施設、ラテンアメリカ 9 施設の合計 136 施設）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 治験期間

- 最初の被験者の無作為化日：2007 年 2 月 8 日
- 52 週時のデータカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 最終の被験者の 8 週間のフォローアップ完了日：2010 年 3 月 4 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

- 全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブの有効性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの安全性及び忍容性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの生活の質（QOL）への影響を評価する。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

BEL110751 試験は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、76 週間の試験であった。

安定した標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群、10 mg/kg 群又はプラセボ群。いずれも静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以

上）、スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種［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］とした。

治験薬は Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで投与した。スクリーニング期は安定した SLE の標準治療を継続することとした。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点とし、その後も引き続き 76 週時（治験薬の最終投与 4 週後）まで有効性を評価した。72 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で継続投与試験［米国の被験者は BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）、米国以外の被験者は BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）］へ移行し同用量（ただし、プラセボ群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替え）での投与継続が可能であった。中止例及び 72 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

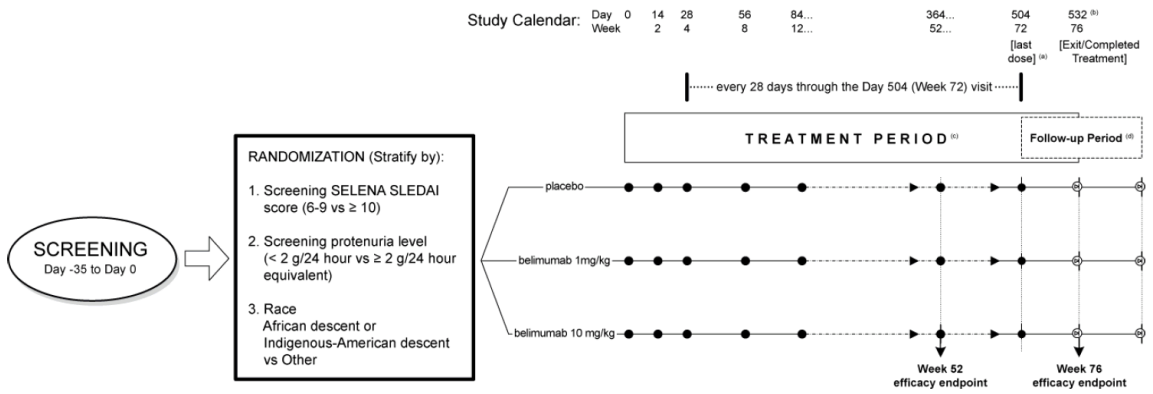


図 1　　試験デザイン

(a) 継続試験に移行しない被験者の治験薬の最終投与は Day 504（72 週時）来院時とした。
(b) 継続試験に移行する被験者の治験薬の Day 532（76 週時）の投与は、継続試験の初回投与（Day 0）とした。継続試験に移行しない被験者の Day 532（76 週時）は、最終来院日とした。
(c) 治療期は、72 週間の治験薬投与期間［Day 0～504（72 週時）］及び 76 週フォローアップ来院時（治験薬最終投与 4 週後）までとした。
(d) 継続試験に移行しない被験者のフォローアップ期間には、治験薬最終投与（Day 504、72 週時）の 4 及び 8 週後も含めた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する被験者（スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上）を組み入れた。また、被験者は抗核抗体（ANA）検査で 2 回（少なくともスクリーニング期に 1 回）陽性が確認されていることとした。スクリーニング期は、ANA 力価 80 倍以上及び／又は、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）30 IU/mL 以上の場合を ANA 検査陽性と判定した。被験者は、Day 0 の少なくとも 30 日前から安定した SLE 治療を受けていることとした。

主な除外基準は、重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経ループス、妊娠、他の B 細胞標的薬の治療歴とした。また、他の治験薬［非生物学的製剤（初回投与前 60 日以内）及び生物学的製剤（1 年以内）］、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド

静脈内投与（6 ヵ月以内）、抗腫瘍壊死因子療法（抗 TNF 療法）、Anakinra、免疫グロブリン静脈内投与、ステロイド[1]100 mg/日超又は血漿交換（3 ヵ月以内）、生ワクチン（1 ヵ月以内）の治療歴も除外とした。

10. 治療及び投与

ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 120 又は 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解し 80 mg/mL とし、静脈内投与した。ロット番号は 120 mg バイアルが 71033 及び 71062、400 mg バイアルが 71006、71024 及び 71042 であった。プラセボ（単回投与バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤）のロット番号は、71003、71005 及び 71041 であった。

投与群は実薬 2 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群）とプラセボ群であり、いずれの群も SLE の標準治療への追加投与とした。治験薬（ベリムマブ又はプラセボ）は 1 時間かけて静脈内投与することとした。治験薬は、Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 72 週時まで投与した（合計 20 回投与）。

併用薬

被験者は、Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていることとした。

- 抗マラリア薬
- ステロイド（他の SLE 治療薬と併用の場合は 0～40 mg/日、単独の場合は 7.5～40 mg/日）
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）
- 免疫抑制療法（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）

無作為化され Day 0 に初回の治験薬投与を受けた後も、治験責任医師による臨床症状に伴う併用薬の調整（追加、中止、用量／投与頻度の変更）は可能であった。ただし、治験実施計画書の規定（以下参照）を超えた SLE 治療の変更を行った被験者は Treatment failure と判定し、試験を中止することとした。

- 抗マラリア薬：16 週時以降の開始又は増量を禁止
- ステロイドの増量：最初の半年間（24 週時まで）は用量変更が可能（ただし 24 週時点の投与量は、ベースラインから 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること）。24～44 及び 52～68 週時はベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量を禁止し、44～52 及び 68～76 週時は新たな増量を禁止
- NSAID（アスピリンを含む）の 7 日以上の使用：44 週時以降の開始を禁止
- 免疫抑制／調整剤：Day 0 以降の開始及び 16 週時以降の増量を禁止

---

[1] ステロイドの投与量は predonizon で換算した。

- アンジオテンシン系降圧薬：16 週時以降の開始を禁止
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：24 週時以降の開始を禁止

また、他の治験薬、抗 TNF 療法（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）、その他の生物学的製剤（例：リツキシマブ、アバタセプト、Anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静脈内投与、血漿交換の併用は禁止した。

免疫グロブリンの静脈内投与の治療歴又はアレルギーの病歴（食物、薬剤、昆虫アレルギー又は蕁麻疹の既往）のある被験者には、治験薬投与前にジフェンヒドラミン（臨床的判断により 12.5～50 mg）又は同等の薬剤、及びアセトアミノフェンを予防的に投与することとした。同様に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン等）の投与も可能であった。

11. 評価基準

有効性

有効性の評価基準は、疾患活動性の各種基準［SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、SLE Flare Index（SFI）、医師による全般的評価（PGA）及び SLICC/ACR Damage Index（SLICC 障害指数）］及びステロイド投与量とした。

患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの評価基準は、36-Item Short Form Health Survey（SF-36）version 2、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）version 4、EQ-5D Health Questionnaire（EQ-5D）、職場生産性調査及び緊急受診回数とした。

バイオマーカー

バイオマーカーの評価基準は、自己抗体（抗 dsDNA 抗体及び ANA 等）、免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、補体（C3 及び C4）、C 反応性蛋白質（CRP）、薬理遺伝学的解析（インターフェロン誘導遺伝子）、Fluorescence activated cell sorter（FACS）法による末梢リンパ球（B 細胞及び T 細胞）及び B-リンパ球刺激因子（BLys）とした。薬理遺伝学的解析の結果は別途報告予定である。なお、ベリムマブの血中濃度が高くなると正確な BLyS 濃度の測定は困難なため、投与期のデータは有益なデータとして取り扱わず統計解析はしていない。

安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、免疫原性、身体所見及びバイタルサインを評価した。

薬物動態

薬物動態（PK）は、血清中ベリムマブ濃度を評価した。また、本試験から得られた血清中ベリムマブ濃度データを他試験のデータと併合し、ポピュレーション PK 報告書で別途報告することとした。

ワクチン免疫応答への影響

インフルエンザ、ジフテリア／破傷風、肺炎球菌ワクチンの接種歴と共に、各ワクチンに対する抗体価を Day 0 及び 52 週時に評価した。また、試験中にワクチン接種を受けた被験者を対象に、接種前後の抗体価を評価した。

12. 統計手法

12.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

約 810 例（各群 270 例）を無作為化し、治験薬を投与することとした。ベリムマブ 10 mg/kg 群（又はベリムマブの各用量群）の 52 週時のレスポンダー率をプラセボ群と比べて少なくとも絶対値として 14%の改善と仮定すると、この被験者数での有意水準 5%での検出力は 90%以上となる。改善値 14%は、第 II 相 LBSL02 試験の結果［試験中止を Treatment failure と取り扱った場合 13%（プラセボ群 28% vs. ベリムマブ群 41%）、Last Observation Carried Forward（LOCF）法で補完した場合 17%（プラセボ 29% vs. ベリムマブ群 46%）］に基づき設定した。プラセボ群及びベリムマブ群のレスポンダー率をそれぞれ 43%及び 57%と仮定し、全体の標準偏差は最も保守的な推定値である 50%（帰無仮説下での全体のレスポンダー率が 50%の場合）を用いて、被験者数を算出した。

12.2. 中間解析

販売承認申請のため、中間解析を実施した。この中間解析は 52 週時の有効性及び安全性データ（データカットオフ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を対象とし、その結果を中間報告書に含めた。また、本試験は独立データモニタリング委員会（IDMC）による安全性のモニタリングを受けて実施した。

12.3. 各解析対象集団とその定義

Intention-to-treat（ITT）集団は、実際に治療を受けたどうかに関わらず、治験薬の投与を受ける予定であったすべての被験者と定義した。ITT 集団を対象とした解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関係なく、無作為化された群に基づいて行った。

Modified intention-to-treat（MITT）集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。MITT 集団を対象とした解析は、実際に受けた治療に関わらず無作為化された群に基づいて行った。

As-treated 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。As-treated 集団を対象とした解析は、無作為化された群に関わらず実際に受けた治療に基づいて行った。

特記のない限り、すべての解析は MITT 集団を対象とした。ただし、全体で 5%を超える被験者が割り付けられた治験薬と異なる治療を受けた場合は、As-treated 集団を対象とした安全性の解析も実施することとした。

なお、PK 解析ではベリムマブを 1 回以上投与され投与後の血清中薬物濃度の測定が可能な検体が採取された被験者を対象とした。

12.4. 解析方法

特記のない限り、すべての検定は両側検定で有意水準を 5%とした。ベースライン値は Day 0 の投与前値とし、Day 0 の値が利用できない場合は Day 0 より前で直近の値を使用した。

12.4.1. 有効性

主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

主要評価項目

主要評価項目は、52 週時の SLE Responder Index（SRI）のレスポンダー率とした。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）をすべて満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。独立変数は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）とした。

第 1 種の過誤をコントロールするため、有効性の主要評価項目の主要な解析にはステップダウン逐次検証法を用いた。まず、ベリムマブ 10 mg/kg 群をプラセボ群と比較した（両側検定 α=0.05）。統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ群に対するベリムマブ 10 mg/kg 群の優越性が検証された場合に、ベリムマブ 1 mg/kg 群をプラセボ群と比較することとした（両側検定 α=0.05）。この結果が統計学的に有意であった場合、プラセボ群に対するベリムマブ 1 mg/kg 群の優越性が検証されることとした。

主要評価項目の感度分析を以下に示す。プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

- 共変量で未調整の解析
- 完了例を対象とした解析
  MITT 集団のうち、48 週間以上の治療を完了し 52 週時（±28 日間）の評価を受けた被験者のみを対象とした。
- Per-protocol 解析
  無作為化された治験薬の治療を実際に受け（規定量の 50%超）、以下の主な組み入れ基準に合致する被験者を対象とした。
  1） ACR 基準による SLE の臨床診断を受けている

2） SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の臨床的に疾患活動性を有する SLE である
3） 独立した 2 回の ANA 検査で陽性が確定されている
4） ベースラインに安定した SLE の標準治療を受けている
5） Day 0 以前に併用禁止薬の投与を受けていない
6） 連続して 2 回を超える治験薬の未投与がない
7） 52 週時評価まで、治験責任医師に対する盲検性が保たれている

- LOCF 解析
  52 週来院時前に Treatment failure と判定され試験を中止した被験者及び 52 週時に来院しなかった被験者の 52 週時のデータを LOCF 法で補完した。ただし、52 週来院時前の SLE 治療の規定を超えた変更によって Treatment failure と判定された被験者は、ノンレスポンダーとして取り扱った。

重要な副次評価項目

- 76 週時の SRI レスポンダー率
  解析手法は、主要評価項目と同様であった。
- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
  プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
- 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率
  プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの PGA スコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。
- 40～52 週時に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
  プラセボ群とベリムマブの各用量群間の比較には、ベースラインのステロイド投与量及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。この解析は、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超える被験者を対象とした。

なお、重要な副次評価項目の解析では多重比較の調整は行わなかった。

その他の副次評価項目

【SRI レスポンス】

- 12 及び 24 週時の SRI レスポンダー率
- 52 及び 76 週間における、最初の SRI レスポンスまでの期間
- 52 及び 76 週間における、最初の SRI レスポンスの持続期間

なお、最初の SRI レスポンスの持続期間として、最初のレスポンスの持続日数（連続したレスポンスが示された最初の来院日から最後の来院日まで）に 1 日加えた期間を集計し、最長で 52 又は 76 週時までとした。

【SELENA SLEDAI】

- 12、24、76 週時にベースラインと比べて SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
- 12、24、52、76 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
- 52、76 週間の SELENA SLEDAI スコアの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）

【PGA】

- 12、52、76 週時の PGA スコアの平均変化量
- 12、24、52、76 週時に PGA の悪化が認められない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合

【BILAG】

- 各評価時点（12、24、52、76 週時）に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 28～52 週時又は 52～76 週時に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 各評価時点（12、24、52、76 週時）に、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 2 つ以上ない被験者の割合
- 12、24、52、76 週時の BILAG レスポンダー率
- 最初の BILAG レスポンスまでの期間

なお、BILAG レスポンダーは、以下の 2 点をいずれも満たす被験者と定義した。BILAG レスポンダーの評価は、ベースラインに BILAG でカテゴリー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 つ以上の被験者を対象とした。

1） カテゴリーA であった臓器系が B、C 又は D に改善、又はカテゴリーB であった臓器系が C 又は D に改善した被験者
2） ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者

【SLICC 障害指数】

- 52、76 週時の SLICC 障害指数の変化量

【SLE flare】

SLE flare は、以下の 2 通りの方法を用いて評価した。

1） SFI で定義した SLE flare
SELENA SLEDAI ではスコアが 12 点を超えると重度の Flare と判定されるが、SELENA SLEDAI を一部改変した SFI では更にその他の重度の基準も 1 項目以上満たした場合、SLE flare と判定した。

2） BILAG で定義した SLE flare
ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上の被験者を、SLE flare と判定した。

SFI 又は BILAG で定義した SLE flare それぞれについて、下記の集計を行った。

- 52、76 週間における最初の SLE flare までの期間
- 24 週以降の最初の SLE flare までの期間
- 52、76 週間の SLE flare の割合及び人年当たりの SLE flare 率
- 24～52 週時及び 24～76 週時の SLE flare の割合及び人年当たりの SLE flare 率

【ステロイド投与量】

- 64～76 週来院時に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
- 試験期間に、ステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数
- 52、76 週間における、初めてステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量するまでの期間
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日以下に減量となった被験者の割合
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日超に増量となった被験者の割合
- 12、24、52、76 週時のステロイド投与量のベースラインからの変化率

最初の 4 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者、次の 1 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者、最後の 1 項目はベースラインにステロイドの投与を受けている被験者を対象とした。

【腎炎 Flare 又は寛解】

- 52、76 週間における、腎炎 Flare の割合及び最初の腎炎 Flare までの期間
- 腎炎寛解の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解までの期間
- 尿蛋白量の変化の割合

なお、2 回以上の連続した来院で以下の 1 項目以上に該当する場合を腎炎 Flare と定義した。

1） 24 時間尿蛋白が、以下のいずれかに該当する再現性のある増加を示した場合
i) ベースライン値が 0.2 g/24 hr 未満の場合、1 g/24 hr 超
ii) ベースライン値が 0.2～1 g/24 hr の場合、2 g/24 hr 超
iii) ベースライン値が 1 g/24 hr 超の場合、ベースライン値の 2 倍超

2） 血清クレアチニン値が 20%超又は 0.3 mg/dL 以上の再現性のある増加を示し、以下のいずれかを伴った場合

i) 24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 超
ii) 血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 4 個以上）
iii) 赤血球円柱

3） 治験薬投与中に再現性のある血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 11～20 個）、又は血尿がベースラインと比べて再現性のある 2 グレードの増加（腎糸球体由来の変形赤血球が 25%超、月経時を除く 24 時間尿蛋白が 0.8 g/24 hr 以上増加又は新たな赤血球円柱を伴う）

腎炎寛解は、赤血球が 400 倍鏡検で 10 個未満、細胞性円柱が認められず、24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 未満で血清クレアチニン値の倍増がない場合と定義した。腎炎寛解が認められた後の連続した来院時にも再度確認された場合、腎炎寛解（確定）とした。

尿蛋白量の解析は、ベースラインの 24 時間尿蛋白が 0.5 g/24 hr を超える被験者を対象にした。

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

- 52 週時点で持続していた SRI レスポンスの持続期間
- 52 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 12、24、52、76 週時に PGA スコアのベースラインからの改善が 0.3 点以上の被験者の割合
- 24、52、76 週間にステロイドの持続的な減量が可能であった被験者の割合
- 52 週間におけるステロイドの持続的な減量が可能であった期間及び減量までの期間
- 腎炎寛解（確定）の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解（確定）までの期間

なお、52 週時点で持続していた SRI レスポンスの持続期間として、52 週時点に開始又は持続していたレスポンスの持続日数（最初の来院日から最終来院日までの間で、連続したレスポンスが示された期間）に 1 日加えた期間を集計した。最終来院日に SRI レスポンスが継続している場合、最終観察時点で打切りとした。

52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間として、52 又は 76 週時点に開始又は持続していたレスポンスの持続日数（最初の来院日から 52 又は 76 週時までの間で、連続したレスポンスが示された日数）に 1 日加えた期間を集計した。

データの取扱い方法

レスポンダー解析（SRI レスポンダー、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者、PGA の悪化がない被験者、BILAG レスポンダー、ステロイドを減量した被験者）では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポンダーとして取り扱った。SLE flare の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定し SLE flare に該当した被験者として取り扱った。

- 評価時点の来院前に試験を中止した被験者
- 評価時点の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者

- 評価時点の来院前に SLE 治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者
- 評価時点の来院日の±28 日以内に来院しなかった被験者

なお、SRI レスポンダーでは、構成要素の一部が欠測となった場合は LOCF 法で補完した。

最初のイベントまでの期間の解析では、評価時点までに試験を中止した被験者又はイベントが認められなかった被験者は、最終評価時点で打切りとした。ただし、併用禁止薬の投与又は SLE 治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、以下のように取り扱った。

- SRI レスポンス、BILAG レスポンス、ステロイド減量までの期間の解析：併用禁止薬の投与又は SLE 治療の規定を超えた変更が行われた時点で打切りとした。
- SLE flare までの期間の解析：SLE flare として取り扱った。
- 腎炎寛解までの期間の解析：評価期間に腎炎寛解なしとして取り扱った。
- 腎炎 Flare までの期間の解析：打切りとし、感度解析として腎炎 Flare として取り扱う解析も行った。

最初の SRI レスポンスの持続期間の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、持続期間はその時点で終了とした。

ステロイド投与量のベースラインからの変化率の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた被験者も対象とした。ただし、感度分析としてこれらの被験者を除外した解析も行った。

尿蛋白の解析では欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.2. 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの重要な副次評価項目、その他の副次評価項目及び治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の解析では、多重比較の調整は行わなかった。

- 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
  プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの身体的健康サマリースコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

その他の副次評価項目

- 12、52 及び 76 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の SF-36 のその他のスコア（8 つの下位尺度及び精神的健康サマリー）のベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の EQ-5D スコア
- 12、24、52 及び 76 週時の職場生産性調査
- Day 0 から 12、24、52 及び 76 週来院時までの緊急受診回数

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

QOL の改善と有効性の結果の相関性を検討するため、SLE の疾患活動性（SRI レスポンス、SLE flare、PGA 等）のサブグループ別［改善した（又は悪化していない）被験者 vs. 改善していない（又は悪化した）被験者］に下記の集計を行った。

- 12、24、52、76 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコア
- 52 週時の SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化

データの取扱い方法

健康全般についての 1 年間の変化の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポンダー（変化なし又は悪化）として取り扱った。

- 52 週時の来院前に試験を中止した被験者
- 52 週時の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者
- 52 週時の来院前に SLE の標準治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者

EQ-5D スコア、職場生産性調査、緊急受診回数の解析では、欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.3. バイオマーカー

バイオマーカーの評価項目（その他の副次評価項目）を以下に示す。バイオマーカーの結果は投与群及び来院日別に要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には Wilcoxon 検定を用いた。欠測値は補完しなかった。

- 8、24、52、76 週時の B 細胞サブセット［CD20+、メモリー（CD20+/27+）、ナイーブ（CD20+/27-）、活性化（CD20+/69+）、形質細胞様細胞（CD20+/138+）、SLE サブセット（CD19+/27BRIGHT/38BRIGHT）、形質細胞（CD20-/138+）］の変化率
- 試験期間におけるベースラインからの変化率
    - 免疫グロブリン値（IgG、IgM 及び IgA）

- 自己抗体価［抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン（aCL）抗体］及び補体濃度（C3 及び C4）
- インターフェロン誘導遺伝子
- T リンパ球（CD3+/4+及び CD3+/8+）

また、ベースラインからの変化量（絶対値）も要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較にはベースラインの該当するバイオマーカー値と層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

ただし、変化率及び変化量のいずれの解析も、自己抗体価はベースラインに陽性であった被験者を対象とし、補体はベースラインに低値であった被験者を対象とした。

更に、Day 0～52 又は 76 週時の自己抗体価の変化（陽性 vs. 陰性）、C3 及び C4 の変化（低値 vs. 基準範囲内／高値）を、投与群別にシフトテーブルで要約した。

52 週時のレスポンダー率に対する、52 週間の抗 dsDNA 抗体、ANA、C3、C4、B 細胞サブセット［CD20+、メモリー（CD20+/27+）、ナイーブ（CD20+/27-）、活性化（CD20+/69+）］のベースラインからの変化率の推定 AUC の解析には、ベースラインの該当するバイオマーカー値と SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。同様の解析を 76 週時にも行った。

12.4.4. 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び免疫原性を用いて評価した。

有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.0 を用いた。有害事象及び臨床検査値の重症度は、Adverse Event Severity Grading Tables[2]又は治験実施計画書で規定した定義に従って治験責任医師が 4 段階（Grade 1～4）で評価した。治験薬との因果関係は治験責任医師が 5 段階（関連あり／多分関連あり／関連あるかもしれない／多分関連なし／関連なし）で判断し、関連あり／多分関連あり／関連あるかもしれないと判断された有害事象を因果関係がある有害事象として集計した。有害事象は、各被験者で最大のグレード及び因果関係を 1 回のみカウントして要約した。また、注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応（過敏症も含む）及び感染症を評価した。

12.4.5. 薬物動態

血清中ベリムマブ濃度データは、平均値、中央値、標準誤差、標準偏差、変動係数（%CV）、幾何平均値、95%信頼区間及び被験者数を要約し、図及び表を作成した。

---

2 米国 National Instditutes 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。なお、リンパ球減少に関しては 2004 年版を使用した。

12.4.6. ワクチン免疫応答への影響

ワクチン免疫応答へのベリムマブの影響に関する評価項目を以下に示す。各評価項目を投与群毎に要約した。

- ワクチンに対する既存抗体が検出された被験者でのベースラインから 52 週時の抗体価の変化率（全ワクチン）
- 試験中にワクチンの接種を受けた被験者でのワクチン接種前後での抗体価の変化率（インフルエンザワクチンのみ）
- ワクチンに対する既存抗体が検出された被験者において、52 週時に予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合（全ワクチン）
- 試験中にワクチンの接種を受けた被験者において、52 週時に予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合（インフルエンザワクチンのみ）

プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、抗体価の変化率では Wilcoxon 検定、予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合では尤度比カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いることとした。試験中に破傷風又は肺炎球菌ワクチンを受けた被験者が少数であったため、抗体価に対するベリムマブの影響は一覧表で評価した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。合計で 826 例が無作為化され、819 例（プラセボ群 275 例、ベリムマブ 1 mg/kg 群 271 例、10 mg/kg 群 273 例）が治験薬の投与を受けた。

52 週間の治療を終了した被験者は 630 例（77%）であった。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群 26%、1 mg/kg 群 20%、10 mg/kg 群 23%であった。全体で多かった治験薬の投与中止理由は、被験者の希望（6.2%）、有害事象（5.9%）、有効性欠如（5.0%）であり、群間に有意な差は認められなかった。ただし、被験者の希望により治験薬の投与中止に至った被験者は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が多かった。

76 週間の治療を終了した被験者は 576 例（70%）であり、その割合はプラセボ群（68%）と比べてベリムマブの各用量群の方がやや高かった（1 mg/kg 群 73%、10 mg/kg 群 70%）。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群 32%、1 mg/kg 群 27%、10 mg/kg 群 30%であった。52 週時と同様に、全体で多かった治験薬の投与中止理由は、被験者の希望（7.9%）、有害事象（7.8%）、有効性欠如（6.0%）であり、群間に有意な差は認められなかった。ただし、被験者の希望で治験薬の投与中止に至った被験者は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が多かった。

表 1　被験者の内訳（MITT 集団）

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	p 値 [1]	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	p 値 [1]
試験完了	205 (74.5)	216 (79.7)	209 (76.6)	630 (76.9)	0.3511	186 (67.6)	199 (73.4)	191 (70.0)	576 (70.3)	0.3272
試験中止	70 (25.5)	55 (20.3)	64 (23.4)	189 (23.1)	0.3511	89 (32.4)	72 (26.6)	82 (30.0)	243 (29.7)	0.3272
被験者の希望	24 (8.7)	14 (5.2)	13 (4.8)	51 (6.2)	0.1179	28 (10.2)	17 (6.3)	20 (7.3)	65 (7.9)	0.2235
有害事象	16 (5.8)	13 (4.8)	19 (7.0)	48 (5.9)	0.5608	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)	64 (7.8)	0.6725
有効性欠如	15 (5.5)	12 (4.4)	14 (5.1)	41 (5.0)	0.8524	20 (7.3)	12 (4.4)	17 (6.2)	49 (6.0)	0.3559
服薬不遵守	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.6)	1.0000	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (0.7)	1.0000
追跡不能	3 (1.1)	4 (1.5)	6 (2.2)	13 (1.6)	0.5754	4 (1.5)	6 (2.2)	6 (2.2)	16 (2.0)	0.7536
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	12 (1.5)	0.5128	6 (2.2)	6 (2.2)	6 (2.2)	18 (2.2)	0.9997
治験責任医師による判断	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)	0.8272	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.2)	0.9276
その他	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)	11 (1.3)	0.3030	3 (1.1)	8 (3.0)	4 (1.5)	15 (1.8)	0.2657
妊娠 [2]	-	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.4)	-	-	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.5)	-

Data Source: BEL110751 CSR T4.1_W76, T4.2_W76, L1-5_W76

1. 3 群間を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。

2. 76 週時、1 mg/kg 群の 3 例（被験者 MX003-003、MX007-001、MX008-009）、10 mg/kg 群の 1 例（被験者 US041-017）が妊娠により試験を中止した。この他に、ベリムマブ 10 mg/kg 群の 1 例（被験者 US061-002）も妊娠したが追跡不能になった。

試験中止までの期間を Kaplan-Meier 曲線で図 2 に示す。

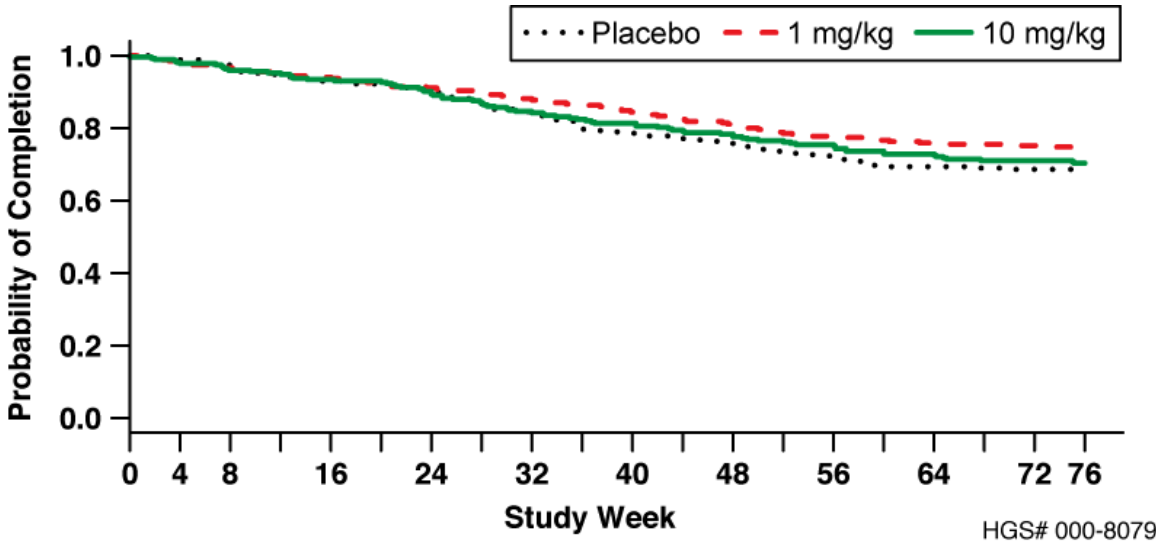


図 2　　試験中止までの期間：76 週（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR Figure 6-2

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。無作為化され治験薬の投与を受けた MITT 集団は合計 819 例（プラセボ群 275 例、1 mg/kg 群 271 例、10 mg/kg 群 273 例）であった。

実薬投与群のうち、投与後に測定可能な PK 検体が採取されなかった 5 例（1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 1 例）を PK 解析から除外した。PK 解析の対象とした被験者は、合計 539 例（1 mg/kg 群 267 例、10 mg/kg 群 272 例）であった。また、PK 解析では誤投与が確認された時点の検体は解析から除外した。

表 2　　解析対象集団

	プラセボ群	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群	合計
ITT 集団	277	275	274	826
MITT 集団	275	271	273	819
As-treated 集団	275	271	273	819
PK 集団	NA	267	272	539

Data Source: BEL110751 CSR T2_W76, CPSR Table 3-1

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

MITT 集団の人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は群間で同様であった。人種は大部分が白人（70%）であり、次いで黒人ーアフリカ系アメリカ人（14%）、アラスカ人又は北中南米のアメリカインディアン（13%）であった。ほとんどの被験者が女性（93%）であった。平均年齢は 40 歳であり、45 歳以下の被験者の割合（67%）が最も高かった。65 歳以上の被験者の割合は 2.0%であった。

表 3　人口統計学的特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 [1]
性別, n (%)					
女性	252 (91.6)	253 (93.4)	259 (94.9)	764 (93.3)	0.3161
人種 [2], n (%)					
白人	188 (68.4)	192 (70.8)	189 (69.2)	569 (69.5)	0.9095
アジア人	11 (4.0)	6 (2.2)	11 (4.0)	28 (3.4)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	39 (14.2)	40 (14.8)	39 (14.3)	118 (14.4)	
アラスカ人、又は 北中南米のアメリカインディアン	36 (13.1)	33 (12.2)	34 (12.5)	103 (12.6)	
ハワイ先住民、又は その他の太平洋諸島系	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	-
Mixed race	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)	-
民族, n (%)					
ヒスパニック／ラテン民族	55 (20.0)	62 (22.9)	56 (20.5)	173 (21.1)	0.6826
実施地域及び国 [3], n (%)					
米国／カナダ	145 (52.7)	155 (57.2)	136 (49.8)	436 (53.2)	0.6105
西欧／イスラエル	64 (23.3)	63 (23.2)	75 (27.5)	202 (24.7)	
東欧	36 (13.1)	27 (10.0)	30 (11.0)	93 (11.4)	
米州（米国／カナダを除く）	30 (10.9)	26 (9.6)	32 (11.7)	88 (10.7)	
年齢（歳）					
平均値（SD）	40.0 (11.9)	40.0 (11.4)	40.5 (11.1)	40.2 (11.5)	0.8262
範囲	18, 73	18, 70	18, 71	18, 73	
年齢, n (%)					
45 歳以下	189 (68.7)	184 (67.9)	178 (65.2)	551 (67.3)	0.2563
45 歳超～65 歳未満	77 (28.0)	83 (30.6)	92 (33.7)	252 (30.8)	
65 歳以上～75 歳未満	9 (3.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	16 (2.0)	
体重（kg）					
平均値（SD）	71.6 (18.2)	73.2 (18.2)	73.7 (20.8)	72.8 (19.1)	0.3977
範囲	42.6, 169.5	43.0, 135.2	44.6, 165.4	42.6, 169.5	

Data Source: BEL110751 CSR T7_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. 症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者は、Mixed race に加え事前に規定した優先順位に従い個々の人種でもカウントした。3 群比較の p 値は、被験者が全体で 1 例であった「ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系」を除く

4. グループの人種間で算出した。

3. 3 群比較の p 値は、地域間で算出した。

ベースラインの疾患特性を表 4 に示す。SLE の平均罹病期間は、プラセボ群 7.4 年、1 mg/kg 群 7.9 年、10 mg/kg 群 7.2 年であり、各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高かったが（SELENA SLEDAI スコアは平均 9.7 点であり、過半数の被験者が 10 点以上）、プラセボ群とベリムマブの各用量群間で不均衡な点も認められた。SELENA SLEDAI スコア、BILAG 及び SFI で定義した SLE flare では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が疾患活動性の低い被験者が多かった。

SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 0～3 点であった被験者（治療による 4 点以上の改善測定が不能）が、プラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 5 例、10 mg/kg 群 8 例と差が認められた。なお、無作為化はスクリーニング時、レスポンダー評価はベースラインの SELENA SLEDAI スコアに基づいた。BILAG でカテゴリー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 つ以上の被験者の割合は、プラセボ群 68%、1 mg/kg 群 64%、10 mg/kg

群 59%であった（p=0.0730）。SFI で定義した SLE flare がベースラインまでに 1 回以上認められた被験者の割合は、プラセボ群 30%、1 mg/kg 群 23%、10 mg/kg 群 22%であった（p=0.0510）。また、PGA スコアが 1 以下の被験者の割合は、プラセボ群（12%）及び 1 mg/kg 群（14%）と比べて 10 mg/kg 群（19%）の方が高かった。その他の SLE の臨床的評価項目（SLICC 障害指数及び尿蛋白を含む）は 3 群で同様であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 [1]
SLE 罹病期間 [2]（年）					
平均値（SD）	7.42 (6.72)	7.93 (7.13)	7.20 (7.45)	7.52 (7.10)	0.4691
BILAG, n (%)					
1A 以上及び／又は 2B 以上 [3]	187 (68.0)	173 (63.8)	160 (58.6)	520 (63.5)	0.0730
1A 以上 [4]	37 (13.5)	38 (14.0)	24 (8.8)	99 (12.1)	0.1092
1B 以上 [5]	258 (93.8)	245 (90.4)	251 (91.9)	754 (92.1)	0.3308
0A かつ 0B[6]	17 (6.2)	26 (9.6)	22 (8.1)	65 (7.9)	0.3308
SELENA SLEDAI スコア [7], n (%)					
0～3 点	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (2.9)	16 (2.0)	0.6837
4～9 点	132 (48.0)	122 (45.0)	129 (47.3)	383 (46.8)	
10～11 点	62 (22.5)	72 (26.6)	65 (23.8)	199 (24.3)	
12 点以上	78 (28.4)	72 (26.6)	71 (26.0)	221 (27.0)	
SELENA SLEDAI スコア（点）					
平均値（SD）	9.78 (3.97)	9.70 (3.65)	9.51 (3.64)	9.66 (3.76)	0.6840
中央値	10.0	10.0	9.0	10.0	
SFI[8], n (%)					
1 回以上の SLE flare	83 (30.2)	63 (23.2)	59 (21.6)	205 (25.0)	0.0510
重度の SLE flare	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	8 (1.0)	0.5051
PGA スコア, n (%)					
0～1 点	33 (12.0)	39 (14.4)	51 (18.7)	123 (15.0)	0.2617
1 点超～2.5 点	239 (86.9)	230 (84.9)	219 (80.2)	688 (84.0)	
2.5 点超～3 点	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	8 (1.0)	
PGA スコア（点）					
平均値（SD）	1.48 (0.47)	1.44 (0.50)	1.40 (0.54)	1.44 (0.50)	0.1728
SLICC 障害指数（点）					
平均値（SD）	1.00 (1.45)	1.04 (1.39)	0.96 (1.40)	1.00 (1.41)	0.7837
尿蛋白, n (%)					
0.5 g/24 hr 未満	228 (82.9)	231 (85.2)	230 (84.2)	689 (84.1)	0.2883
0.5 g/24 hr～1 g/24 hr 未満	24 (8.7)	22 (8.1)	13 (4.8)	59 (7.2)	
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	12 (4.4)	11 (4.1)	15 (5.5)	38 (4.6)	
2 g/24 hr 以上	11 (4.0)	7 (2.6)	15 (5.5)	33 (4.0)	
尿蛋白（g/24 hr）					
平均値（SD）	0.39 (0.81)	0.33 (0.65)	0.40 (0.73)	0.37 (0.74)	0.4633

Data Source: BEL110751 CSR T9_W76, T10_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。
2. SLE 診断から同意取得までの期間
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. 3 群比較の p 値は、尤度比検定で算出した。
8. ベースライン時点（スクリーニング時との比較）

ベースラインのバイオマーカーの特性を表 5 に示す。Day 0 に抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性であった被験者の割合は、各群で同様であった。全体の陽性率は、ANA が 92%、抗 dsDNA 抗体が 64%、ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が 96%であった。補体濃度が基準値下限（LLN）より低値であった被験者の割合は、全体で C3 が 40%及び C4 が 53%であった。検出可能な BLyS 濃度を示した被験者の割合は全体で 99%であった。

表 5　ベースラインのバイオマーカーの特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値[1]
抗 dsDNA 抗体					
n	275	271	273	819	0.7981
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	174 (63.3)	171 (63.1)	179 (65.6)	524 (64.0)	
平均値（SD）, IU/mL	150.84 (61.64)	138.54 (63.36)	143.17 (61.85)	144.20 (62.36)	
ANA[2]					
n	275	271	273	819	0.1207
陽性（80 倍以上）, n (%)	253 (92.0)	256 (94.5)	245 (89.7)	754 (92.1)	
平均値（SD）, 倍	835.62 (493.38)	850.21 (478.28)	795.90 (487.72)	827.67 (486.34)	
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性					
n	275	271	273	819	0.7986
陽性[3], n (%)	265 (96.4)	262 (96.7)	261 (95.6)	788 (96.2)	
aCL 抗体					
n	275	271	270	816	0.0684
陽性[4], n (%)	116 (42.2)	101 (37.3)	88 (32.6)	305 (37.4)	
抗リボソーム P 抗体					
n	267	267	265	799	0.0160
陽性（25 EU/mL 超）, n (%)	30 (11.2)	14 (5.2)	15 (5.7)	59 (7.4)	
平均値（SD）, EU/mL	66.07 (40.75)	70.36 (39.01)	65.73 (42.40)	67.00 (40.11)	
抗 Sm 抗体					
n	269	269	265	803	0.7865
陽性（15 U/mL 以上）, n (%)	72 (26.8)	69 (25.7)	75 (28.3)	216 (26.9)	
平均値（SD）, U/mL	936.75 (5128.81)	1042.17(4274.50)	478.25 (1941.15)	811.23 (3977.88)	
IgG 抗体					
n	275	271	273	819	0.4927
平均値（SD）, g/L	15.93 (6.07)	15.76 (6.58)	15.32 (5.98)	15.67 (6.21)	
ULN（16.18 g/L)超, n (%)	108 (39.3)	105 (38.7)	94 (34.4)	307 (37.5)	
LLN（6.94 g/L)未満, n (%)	6 (2.2)	5 (1.8)	6 (2.2)	17 (2.1)	
IgA 抗体					
n	275	271	273	819	0.5209
平均値（SD）, g/L	3.04 (1.48)	2.89 (1.45)	2.96 (1.48)	2.96 (1.47)	
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	38 (13.8)	30 (11.1)	37 (13.6)	105 (12.8)	
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	6 (2.2)	3 (1.1)	5 (1.8)	14 (1.7)	
IgM 抗体					
n	275	271	273	819	0.2661
平均値（SD）, g/L	1.10 (0.68)	1.12 (0.70)	1.20 (0.91)	1.14 (0.77)	
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	4 (1.5)	10 (3.7)	16 (5.9)	30 (3.7)	
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	41 (14.9)	38 (14.0)	37 (13.6)	116 (14.2)	
補体（C3）					
n	275	271	273	819	0.3800
平均値（SD）、mg/L	957.56 (303.44)	995.13 (320.91)	973.26 (325.21)	975.23 (316.60)	
低値（900 mg/L 未満）, n (%)	116 (42.2)	100 (36.9)	115 (42.1)	331 (40.4)	

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 [1]
補体（C4）					
n	275	271	273	819	0.6109
平均値（SD）, mg/dL	16.16 (9.34)	16.97 (9.95)	16.46 (9.65)	16.53 (9.64)	
低値（16 mg/dL 未満）, n (%)	143 (52.0)	141 (52.0)	147 (53.8)	431 (52.6)	
CRP					
n	267	265	261	793	0.0129
陽性（3 mg/L 超）, n (%)	92 (34.5)	123 (46.4)	97 (37.2)	312 (39.3)	
平均値（SD）, mg/L	15.40 (19.58)	13.09 (15.53)	11.34 (11.00)	13.23 (15.70)	
BLyS					
n	272	271	268	811	0.6959
検出限界（0.5 ng/mL）以上, n (%)	269 (98.9)	268 (98.9)	263 (98.1)	800 (98.6)	
平均値（SD）, ng/mL	1.75 (1.51)	1.78 (1.29)	1.76 (1.53)	1.77 (1.45)	

Data Source: BEL110751 CSR T13_W76, T14_W76, T16_W76
1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータ（抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 dsDNA 抗体／ANA、aCL 抗体、抗リボソーム P 抗体、抗 Sm 抗体、CRP 及び BLyS の陽性）の場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データ（IgG、IgA、IgM、C3、C4）の場合は分散分析で算出した。
2. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
3. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 80 倍以上
4. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。

13.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに多かった SLE に対する併用薬（全体で 10%超）は、グルココルチコイド（76%）、抗マラリア薬（63%）、その他の免疫抑制薬（56%）、NSAID（41%）、アンジオテンシン系降圧薬（25%）及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬（10%）であり、以下の例外を除き各群で同様であった。

ベースラインにグルココルチコイド又は NSAID の投与を受けていた被験者の割合は、10 mg/kg 群（それぞれ 73%、37%）と比べてプラセボ群（77%、43%）の方が高かった。ステロイド（7.5 mg/日超）の全身投与を受けていた被験者の割合は各群で同様であったが（全体で 46%）、ステロイドの全身投与を受けていない被験者の割合はプラセボ群（23%）と比べて 10 mg/kg 群（27%）の方が高かった。また、その他の免疫抑制薬のうちメトトレキサートの投与を受けていた被験者の割合にもプラセボ群（22%）と 10 mg/kg 群（14%）で差が認められた。

14. 有効性の結果

14.1. 52 週時の SRI レスポンダー率（主要評価項目）

52 週時の SRI レスポンダー率を表 6 に示す。なお、プラセボ群の 1 例の評価変更に伴い、最終解析結果は中間解析結果から変更となった。

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率（最終解析）の結果、10 mg/kg 群（43%）のプラセボ群（34%）に対する優越性が検証された（p=0.0167）。このため、ステップダウン逐次検証法に従い 1 mg/kg 群とプラセボ群の比較を行った。1 mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったが（p=0.0889）、SRI レスポンダー率はプラセボ群（34%）と比べて 1 mg/kg 群（41%）の方が数値的に高かった。1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれもロジスティック回帰モデルを用いた主要評価項目のオッズ比は 1 を超えており、

ベリムマブの各用量群は 52 週時にプラセボ群より優れた SRI レスポンスを示す可能性が高いことが示された。

表 6　52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	中間解析			最終解析		
	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	93 (33.8)	110 (40.6)	118 (43.2)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
プラセボ群との差, %	-	6.77	9.41	-	7.14	9.77
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.34 (0.94, 1.91)	1.52 (1.07, 2.15)	-	1.36 (0.95, 1.94)	1.54 (1.08, 2.19)
p 値 [1]	-	0.1041	0.0207	-	0.0889	0.0167

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1, TE1.1_W76

1.ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 7 に示す。52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0063）。1 mg/kg 群では統計学的な有意差は示されなかったが、プラセボ群よりも良好な効果を示す可能性が示された（p=0.0740）。

52 週時にベースラインから PGA が悪化していない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の被験者の方が多かった。統計学的な有意差は 1 mg/kg 群では示されたが（p=0.0116）、10 mg/kg 群では認められなかった（p=0.1019）。

52 週時に BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ないの被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の被験者の方が高かった。統計学的な有意差は 1 mg/kg 群では示されたが（p=0.0132）、10 mg/kg 群では認められなかった（p=0.3518）。

表 7　52 週時の SRI レスポンダーの構成要素（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	97 (35.3)	116 (42.8)	127 (46.5)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.38 (0.97, 1.96)	1.63 (1.15, 2.32)
p 値 [1]	-	0.0740	0.0063
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	173 (62.9)	197 (72.7)	190 (69.6)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.60 (1.11, 2.31)	1.35 (0.94, 1.93)
p 値 [2]	-	0.0116	0.1019
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3], n (%)	180 (65.5)	203 (74.9)	189 (69.2)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[4]	-	1.61 (1.10, 2.34)	1.19 (0.83, 1.71)
p 値 [4]	-	0.0132	0.3518

Data Source: BEL110751 CSR TE1.3_W76

注：最終解析の結果。

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。

3. ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

4. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG（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 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

SRI ノンレスポンダーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 8 に示す。SRI レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「併用禁止薬の投与／SLE 治療の規定を超えた変更」であった。このうち、群間で最も差が認められたのは「併用禁止薬の使用／SLE 治療の規定を超えた変更」（プラセボ群 17%、1 mg/kg 群 8.9%、10 mg/kg 群 9.5%）であった。

なお、ステロイド使用による Treatment failuer の割合は、プラセボ群（12%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 5.5%、10 mg/kg 群 6.2%）の方が低かった。免疫抑制剤の開始又は増量による Treatment failuer の割合でも同様であった（プラセボ群 4%、1 mg/kg 群 0.4%、10 mg/kg 群 1.1%）。併用禁止薬を使用した被験者は少なかったが、プラセボ群及び 1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がより少なかった。

表 8　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	183 (66.5)	161 (59.4)	155 (56.8)
試験中止 [1]（Treatment failure による試験中止を除く）	43 (15.6)	40 (14.8)	46 (16.8)
Treatment failure[2]	46 (16.7)	24 (8.9)	26 (9.5)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3], n (%)	89 (32.4)	91 (33.6)	74 (27.1)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3], n (%)	5 (1.8)	6 (2.2)	9 (3.3)
PGA の悪化あり [3]	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.1)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.2)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	0	0

Data Source: BEL110751 CSR TE1.4_W76
1. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時（Day 364±28 日）にデータのない被験者
2. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たしていたが併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更はなく、試験も中止していない被験者
4. 1A/2B の悪化あり: 1A/2B の悪化:ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析を表 9 に示す。事前に計画した 52 週時のすべての感度分析の結果、10 mg/kg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった。1 mg/kg 群の感度分析の結果は主要解析の結果とほぼ同様であったが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差は示されなかった。

表 9　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析）, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
プラセボ群との差, %	-	7.14	9.77
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.36 (0.96, 1.93)	1.51 (1.07,2.14)
p 値 [1]	-	0.0846	0.0189
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み）, n (%)	100 (36.4)	118 (43.5)	132 (48.4)
プラセボ群との差, %	-	7.18	11.99
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.35 (0.95, 1.92)	1.69 (1.19, 2.40)
p 値 [2]	-	0.0945	0.0034
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）, n (%)	89/193 (46.1)	104/205 (50.7)	113/200 (56.5)
プラセボ群との差, %	-	4.62	10.39
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.21 (0.80, 1.83)	1.62 (1.06, 2.46)
p 値 [2]	-	0.3658	0.0247
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）, n (%)	88/261 (33.7)	104/258 (40.3)	113/264 (42.8)
プラセボ群との差, %	-	6.59	9.09
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.34 (0.93, 1.93)	1.51 (1.05, 2.16)
p 値 [2]	-	0.1120	0.0256

Data Source: BEL110751 CSR TE1.5_W76, TE1.6_W76, TE1.7_W76, TE1.8_W76
1.ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析（共変量で未調整）
2.ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析を表 10 に示す。Post-hoc 感度分析は、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した。5、6、7、8 点以上の改善に設定した結果では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群のレスポンダー率は統計学的に有意に高かった。しかし、9、10 点以上の改善に設定した結果では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方がレスポンダー率は数値的に高かったが統計学的有意差は認められなかった。1 mg/kg 群では、いずれの Post-hoc 感度分析でもプラセボ群と比べてレスポンダー率は数値的に高く、一部では統計学的有意差も示された。

表 10　52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI5（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 5 点以上改善）レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	56/275 (20.4)	84/271 (31.0)	89/273 (32.6)
p 値 [1]	-	0.0046	0.0009
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 5 点以上の被験者集団	56/260 (21.5)	84/260 (32.3)	89/255 (34.9)
p 値 [1]	-	0.0054	0.0007
SRI6（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 6 点以上改善）レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	52/275 (18.9)	78/271 (28.8)	84/273 (30.8)
p 値 [1]	-	0.0069	0.0010
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の被験者集団	52/259 (20.1)	78/260 (30.0)	84/254 (33.1)
p 値 [1]	-	0.0084	0.0008
SRI7（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善）レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	29/275 (10.5)	42/271 (15.5)	46/273 (16.8)
p 値 [1]	-	0.0888	0.0260
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 7 点以上の被験者集団	29/216 (13.4)	42/217 (19.4)	46/216 (21.3)
p 値 [1]	-	0.0889	0.0278

Data Source: BEL110751 CSR TA247_W76, TA249_W76, TA251_W76, TA253_W76, TA255.1_W76, TA255_W76
1.ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

14.2. 76 週時の SRI レスポンダー率

76 週時の SRI レスポンダー率を表 11 に示す。76 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群（32.4%）と比べてベリムマブの各用量群（いずれの用量群でも 39%）の方が数値的に高かった。しかし、統計学的な有意差は認められなかった。

表 11　76 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	89 (32.4)	106 (39.1)	105 (38.5)
プラセボ群との差, %	-	6.75	6.10
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.34 (0.94, 1.91)	1.31 (0.92, 1.87)
p 値 [1]	-	0.1050	0.1323

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1.1_W76
1.ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

76 週時の SRI レスポンダーの構成要素

76 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 12 に示す。76 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合はプラセボ群（33.8%）と比べて 10 mg/kg 群（41.4%）の方が数値的に高かった（p=0.0660）。また 10 mg/kg 群では、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、PGA の悪化がない被験者の割合でも改善傾向が認められた。プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群は、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合（p=0.0486）、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ないの被験者の割合（p=0.0123）で統計学的に有意な差を示し、PGA の悪化がない被験者の割合でも同様の傾向が示された（p=0.0594）。いずれの評価基準でも、ベリムマブの各用量群のプラセボ群とのオッズ比は 1 を超えていた。

表 12　76 週時の SRI レスポンダーの構成要素（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	93 (33.8)	114 (42.1)	113 (41.4)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.42 (1.00, 2.02)	1.39 (0.98, 1.98)
p 値 [1]	-	0.0486	0.0660
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	160 (58.2)	178 (65.7)	172 (63.0)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.40 (0.99, 1.99)	1.22 (0.86, 1.72)
p 値 [2]	-	0.0594	0.2703
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3], n (%)	162 (58.9)	187 (69.0)	173 (63.4)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[4]	-	1.58 (1.10, 2.25)	1.20 (0.84, 1.70)
p 値 [4]	-	0.0123	0.3123

Data Source: BEL110751 CSR TE1.3.1_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。

3.ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

4. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG（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 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

ノンレスポンダーの内訳

52 週時と同様に、76 週時に SRI レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「併用禁止薬の投与／SLE 治療の規定を超えた変更」であった。このうち、群間で最も差が認められたのは「併用禁止薬の使用／SLE 治療の規定を超えた変更」（プラセボ群 19%、1 mg/kg 群 11%、10 mg/kg 群 12%）であった。「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」によりレスポンスに至らなかった被験者の割合は、プラセボ群及び 1 mg/kg 群（いずれも 28%）と比べて 10 mg/kg 群（25%）の方が数値的に低かった。

ステロイド使用による Treatment failuer の割合は、プラセボ群（15%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 7.4%、10 mg/kg 群 8.1%）の方が低かった。免疫抑制剤の開始又

は増量による Treatment failuer の割合でも同様であった（プラセボ群 4%、1 mg/kg 群 0.4%、10 mg/kg 群 1.1%）。併用禁止薬を使用した被験者は少なかったが、プラセボ群及び 1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がより少なかった。

76 週時の SRI レスポンダーの感度分析

事前に規定した感度分析のうち LOCF 解析では、10 mg/kg 群の 76 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった。1 mg/kg 群では主解析結果とほぼ同様の結果であったが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。

Post-hoc 感度分析では、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した。76 週時のすべての Post-hoc 感度分析で、プラセボ群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群のレスポンダー率は高く、1 mg/kg 群でも同様の傾向が示された。

14.3. 52 及び 76 週間の SRI レスポンス

SRI レスポンダー率の推移を図 3 に示す。プラセボ群と比べて統計学的に有意に高いレスポンダー率が示されたのは、52 週時の 10 mg/kg 群のみであった。しかし、ベリムマブの各用量群のレスポンダー率は 24 週時（10 mg/kg 群）及び 36 週時（1 mg/kg 群）からプラセボ群より数値的に高くなり、76 週時まで維持された。

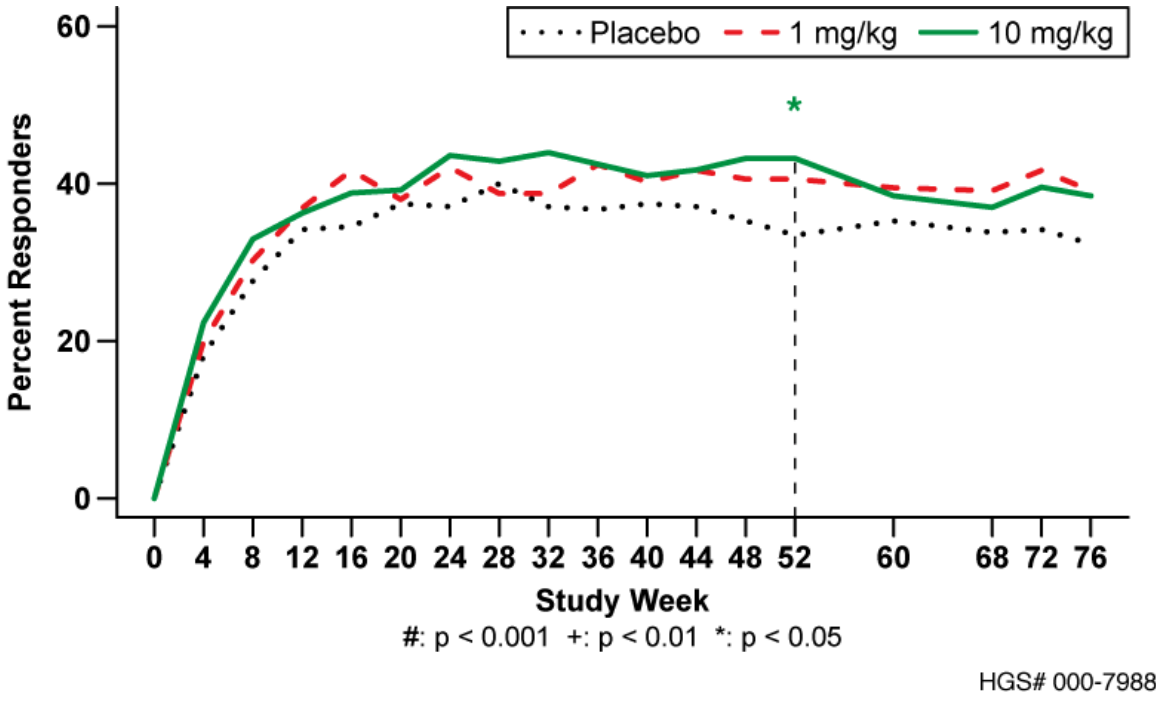


図 3　SRI レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE2.1_W76, Figure 7-3

52 又は 76 週時の SRI レスポンダーを対象とした、52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間を表 13 に示す。SRI レスポンスの持続期間はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が長かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。SRI レスポンスの平均持続期間は、52 週時までがプラセボ群 165 日間、1 mg/kg 群 181 日間、10 mg/kg 群 188 日間であり、76 週時までがプラセボ群 255 日間、1 mg/kg 群 275 日間、10 mg/kg 群 274 日間であった。

表 13　52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間
（MITT 集団のうち 52 又は 76 週時の SRI レスポンダー）

	プラセボ群	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群
52 週時までの SRI レスポンスの持続期間			
52 週時の SRI レスポンダー, n	92	110	118
平均値（SE），日	164.75 (12.92)	180.82 (11.44)	187.69 (10.78)
p 値 [1]	-	0.3826	0.1632
76 週時までの SRI レスポンスの持続期間			
76 週時の SRI レスポンダー, n	89	106	105
平均値（SE），日	254.79 (18.54)	274.63 (17.72)	274.01 (18.59)
p 値 [1]	-	0.4372	0.4681

Data Source: BEL110751 CSR TE3.2_W76, TE3.2.1_W76
1.プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

14.4. SELENA SLEDAI

疾患活動性

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びベースラインからの変化率の推移を図 4 に示す。なお、52 及び 76 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合の詳細は、表 7 及び表 12 に記載した。

ベリムマブの各用量群は、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合がプラセボ群と比べて 8 週時までに数値的に高くなり、76 週時までほぼ持続した。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率でも同様の傾向が認められ、プラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が 10 mg/kg 群は 44～76 週時に、1 mg/kg 群は 52～76 週時（60 週時を除く）にほぼ継続的に認められた。

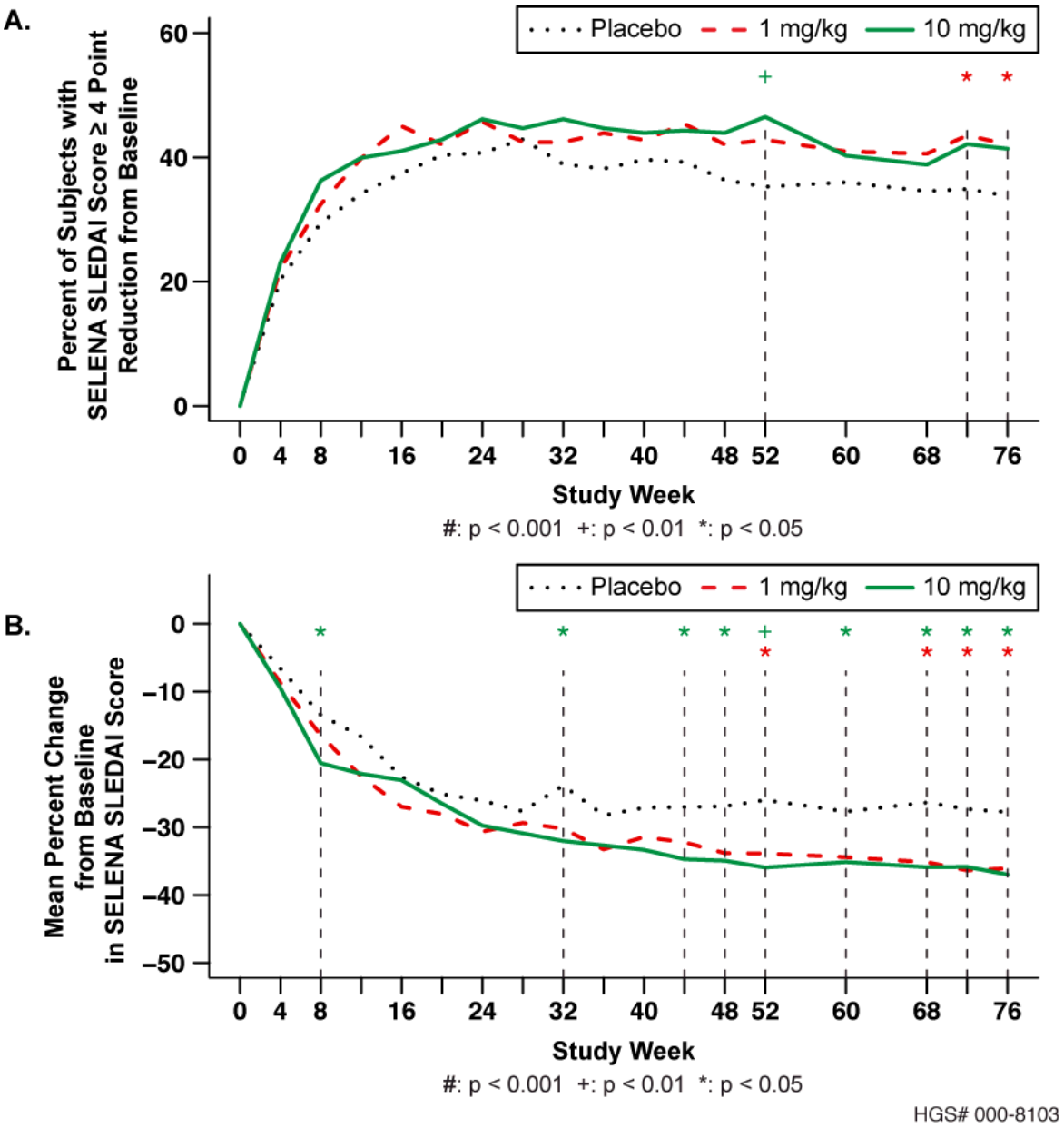


図 4　SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及び ベースラインからの変化率の推移

Data Source: BEL110751 CSR TE7.1_W76, TE7.12_W76, Figure 7-9
A: SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
B: SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率

SLE flare

SFI で定義した最初の SLE flare までの期間を図 5 に示す。52 及び 76 週時までの最初の SLE flare までの期間（中央値）は 3 群で同程度であり、82～85 日の範囲内であった。重度の SLE flare の発現リスクは、52 及び 76 週時までにプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 35%及び 34%、10 mg/kg 群で 28%及び 23%の低下を示し、1 mg/kg 群では統計学的有意差が示された（52 週時 p=0.0282、76 週時 p=0.0233）。

24 週以降の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 16～18%、10 mg/kg 群で 22～23%の低下を示し、10 mg/kg 群では統計学的有意差が示された（24～52 週時 p=0.0172、24～76 週時 p=0.0164）。

24 週以降の重度の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 45%、10 mg/kg 群で 30～35%の低下を示し、1 mg/kg 群では 24～76 週時に統計学的有意差が示された（24～52 週時 p=0.0173、24～76 週時 p=0.0089）。

人年当たりの SLE flare 率及び重度の SLE flare 率も、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が少なかった。24～76 週時までの人年当たりの SLE flare 率は、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 0.75 回及び 10 mg/kg 群で 0.79 回少なく、統計学的に有意な差が示された（1 mg/kg 群 p=0.0141、10 mg/kg 群 p=0.0108）。

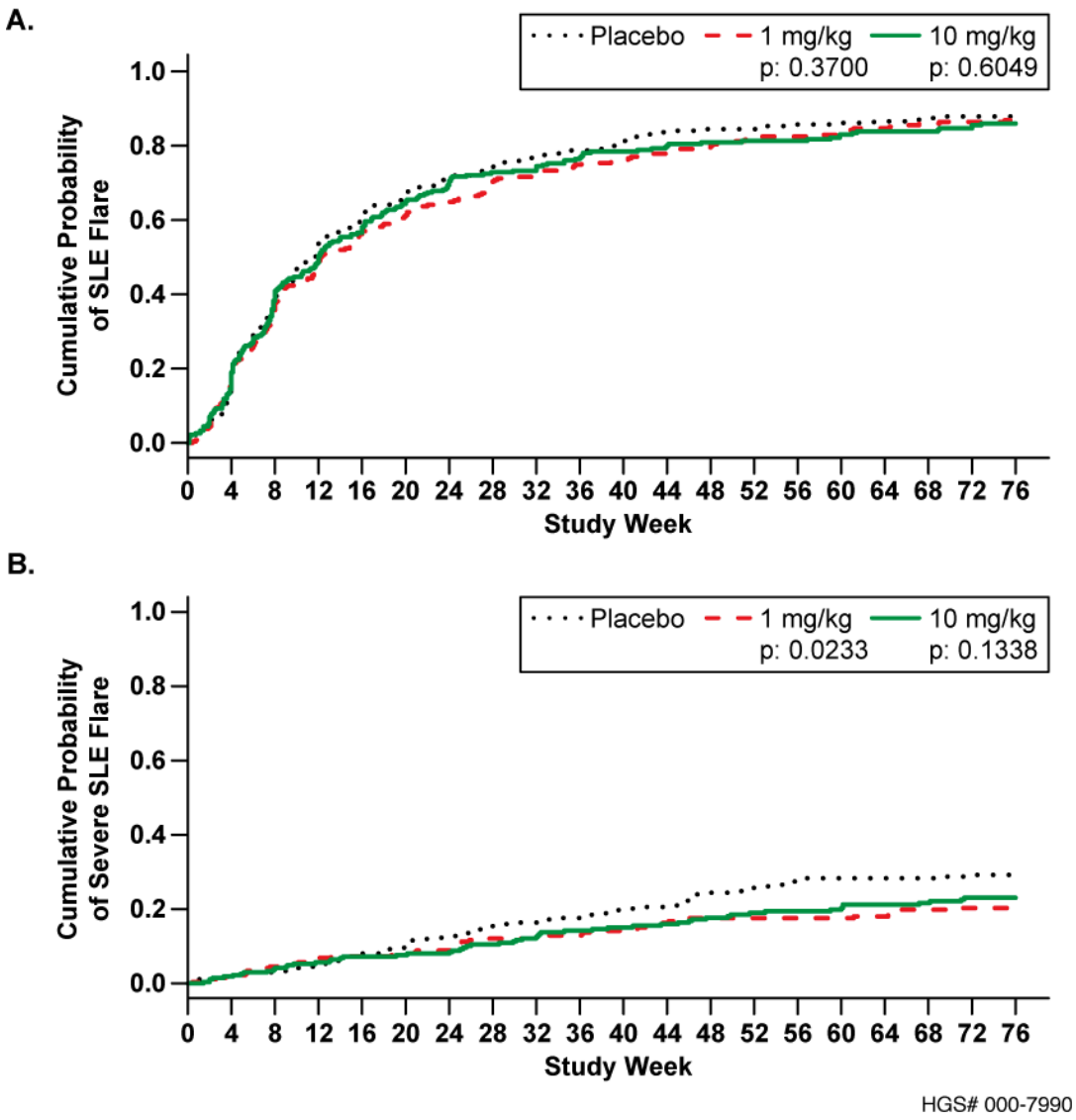


図 5　SFI で定義した最初の SLE flare までの期間（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE7.2.1.1_W76, TE7.3.1_W76, Figure 7-10
A: SLE flare、B: 重度の SLE flare

14.5. PGA

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率を表 14 に示す。52 及び 76 週時にベースラインから PGA が悪化していない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）の割合は、表 7 及び表 12 に記載した。

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率は、3 群で同様であった。

表 14　24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
ベースラインからの変化率 (%)			
平均値（SE）	-26.25 (4.21)	-28.14 (3.62)	-27.61 (3.37)
最小二乗平均値（SE）[1]	-28.21 (6.17)	-31.52 (6.31)	-31.94 (6.04)
p 値[1]	-	0.5204	0.4689
ベースラインからの変化量（点）			
平均値（SE）	-0.49 (0.04)	-0.47 (0.04)	-0.44 (0.03)
最小二乗平均値（SE）[1]	-0.49 (0.05)	-0.49 (0.06)	-0.48 (0.05)
p 値[1]	-	0.9703	0.7962

Data Source: BEL110751 CSR TE8.1_W76, TE8.2_W76

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの PGA スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

ベースラインから PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移を図 6 に示す。ベリムマブの各用量群での PGA の改善傾向は、52 週時以降も持続した。

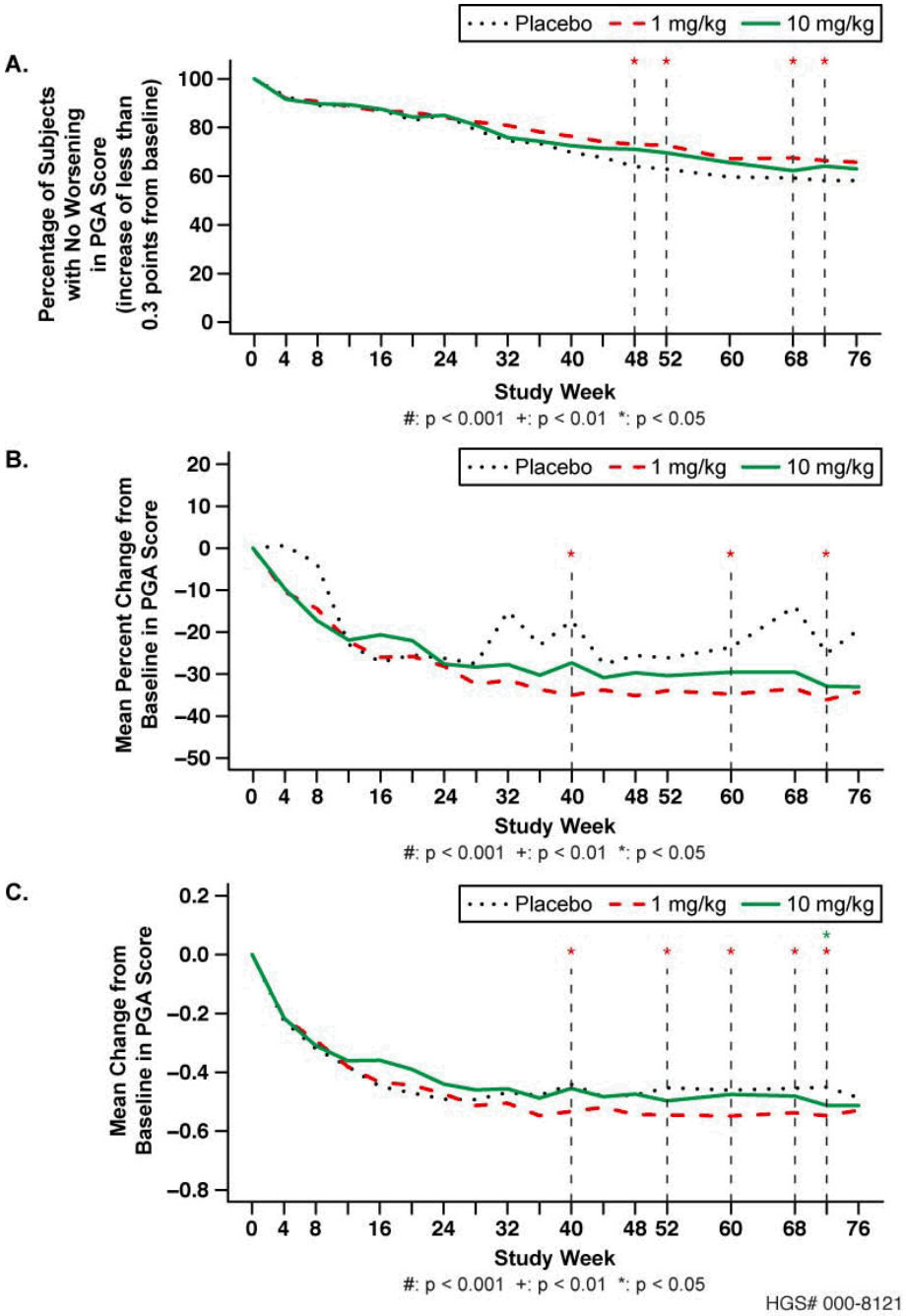


図 6　　PGA が悪化していない被験者の割合、
PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE14.1_W76, TE14.3_W76, TE14.2_W76, Figure 7-12
A: ベースラインから PGA が悪化していない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合
B: PGA スコアのベースラインからの平均変化率
C: PGA スコアのベースラインからの平均変化量

14.6. BILAG

疾患活動性

BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、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 2 つ以上ない被験者の割合、並びに BILAG レスポンダー率の推移を図 7 に示す。52 及び 76 週時に BILAG による評価でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合の詳細は、表 7 及び表 12 に記載した。

BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合がプラセボ群と比べて数値的に高かったのは、1 mg/kg 群では 28～76 週時、10 mg/kg 群では 48～76 週時であった。1 mg/kg 群でのみ、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が 48 週時（p=0.0274）、52 週時（p=0.0132）、68 週時（p=0.0115）、76 週時（p=0.0123）に示された。

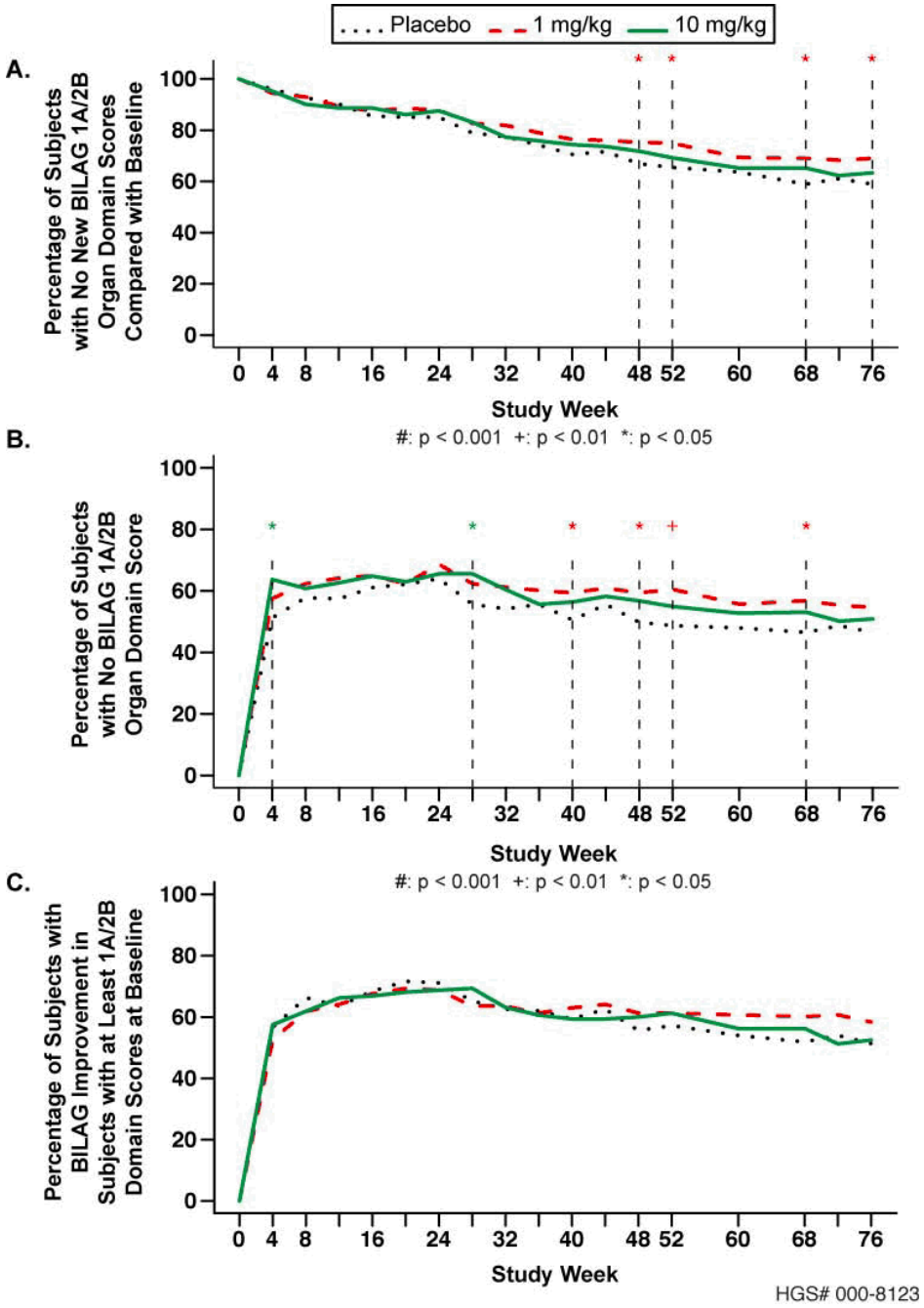


図 7　BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合、1A/2B がない被験者の割合、BILAG レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE9.1_W76, TE9.2_W76, TE9.3_W76, Figure 7-13
A: ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
B: 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 2 つ以上ない被験者の割合
C: BILAG レスポンダー率。BILAG レスポンダーは、カテゴリーA からカテゴリーB、C 又は D に改善したか、カテゴリーB から C 又は D に改善した被験者のうち、ベースラインから各評価時点までにカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者と定義した。

SLE flare

BILAG で定義した SLE flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）の 52 週時の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 21%、10 mg/kg 群で 6%低下したが、統計学的に有意な差は認められなかった（1 mg/kg 群 p=0.1335、10 mg/kg 群 p=0.7010）。76 週時までででも同様の結果が認められた。

ベリムマブ投与による SLE flare の発現リスクの低下は、52 週間全体と比べて 24～52 週時の方が明確に示された。

24～52 週時の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 33%（24～76 週時では 31%）、10 mg/kg 群で 27%（24～76 週時では 24%）低下した。また、1 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示された（$p<0.05$）。

24～52 週時の SLE flare の発現リスクを、24 週時までの Flare で調整した解析の結果、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群は統計学的に有意な改善を示した（$p <0.05$）。

Post-hoc 解析で、24～52 週時にカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上となるリスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 34%（24～76 週時では 30%）、10 mg/kg 群で 31%（24～76 週時では 27%）の低下を示した。しかし、いずれの群もプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。

14.7. ステロイド投与量

ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者（プラセボ群 126 例、1 mg/kg 群 130 例、10 mg/kg 群 120 例）のうち、40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合を表 15 に示す。

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群（13%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 19%で p=0.2081、10 mg/kg 群 18%で p=0.4253）の方が数値的に高かった。なお、64～76 週時ではプラセボ群との差はやや増大（2～3%）した。

表 15　40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合（MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

	プラセボ群 N=126	1 mg/kg 群 N=130	10 mg/kg 群 N=120
ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者, n (%)	16 (12.7)	25 (19.2)	21 (17.5)
プラセボ群との差（%）	-	6.53	4.80
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.56 (0.78, 3.13)	1.34 (0.65, 2.74)
p 値[1]	-	0.2081	0.4253

Data Source: BEL110751 CSR TE11.1_W76

注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、40～52 週時の累積投与量を日数で割って算出した。

1. ベースラインのステロイド投与量及び層別因子を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移を図 8 に示す。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象に、試験中止を Treatment failure として取り扱った解析を行った（図 8 の A）。ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合がプラセボ群と比べて数値的に高くなったのは、1 mg/kg 群では 16 週時（1 mg/kg 群 14%、プラセボ群 7.9%）、10 mg/kg 群では 36 週時（10 mg/kg 群 16%、プラセボ群 13%）であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示されたのは 76 週時の 1 mg/kg 群であった。なお、ステロイドの減量が 52 又は 76 週時まで持続する可能性は、各群で同程度であった［52 及び 76 週時まで持続するステロイド減量の発現までの時間のハザード比は、1 mg/kg 群で 1.15（p=0.4813）及び 1.10（p=0.6325）、10 mg/kg 群で 0.90（p=0.6340）及び 0.94（p=0.7451）］。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者を対象に、試験中止を Treatment failure として取り扱った解析を行った（図 8 の B）。統計学的な有意差は認められなかったが、ステロイドを増量（7.5 mg/日超）した被験者の割合はプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群の方がすべての評価時点で数値的に低かった。10 mg/kg 群ではプラセボ群との差は認められなかった。LOCF 解析（Post-hoc 解析、図 8 の C）では、ステロイドを増量した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が概ね 20 週から低くなった。また、1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がステロイドを増量した被験者の割合は低かった。

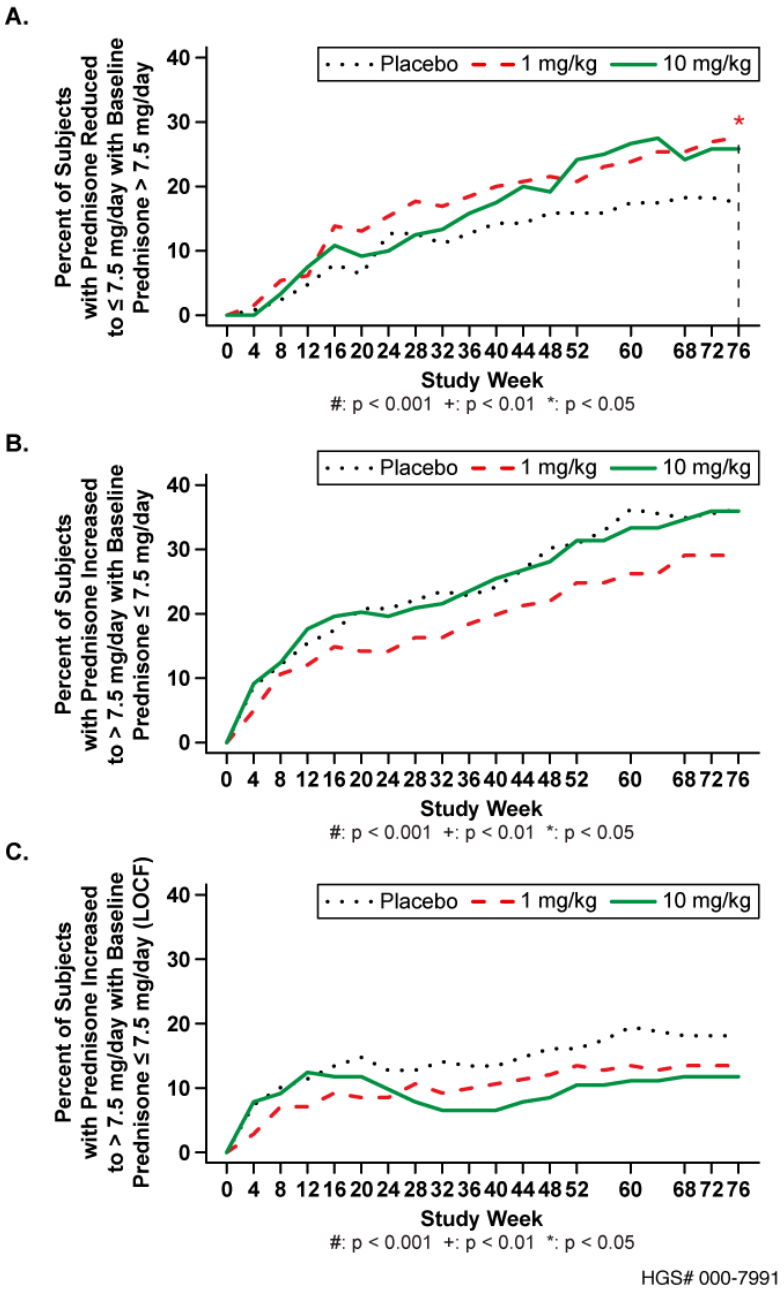


図 8　ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE12.6_W76, TE12.7.1_W76, TE12.7.2_W76, Figure 7-15
注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、規定来院日の前 7 日間の累積投与量を 7 で割って算出した。
A.ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者対象）。試験中止は Treatment failure として取り扱った。
B. ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象）。試験中止を Treatment failure として取り扱った解析
C. ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象）。LOCF 法

14.8. SLICC 障害指数

52 週時の SLICC 障害指数のスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 0.06 点、1 mg/kg 群 0.06 点（p=0.9130）、10 mg/kg 群 0.04 点（p=0.3531）であり、各群で同程度であった。76 週時でも同様の結果が示され、ベースラインからの平均変化量はプラセボ群 0.08 点、1 mg/kg 群 0.06 点（p=0.6207）、10 mg/kg 群 0.06 点（p=0.5263）であった。

14.9. 腎炎 Flare

腎炎 Flare を発現した被験者は少なく、52 週時でプラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 4 例、76 週時でプラセボ群 7 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 5 例であった。このため、腎炎 Flare までの期間の中央値は算出不可能であった。最初の腎炎 Flare までの期間や最初の腎炎 Flare の期間の解析結果では、群間に差は認められなかった。

14.10. サブグループ解析

治療、サブグループを主効果、治療及びサブグループを交互作用としたロジスティック回帰分析を用いて、サブグループ間の治療効果の一貫性を評価した。サブグループ解析では、ベースラインの層別因子による調整は行わなかった。

事前に規定した主なサブグループを以下に示す。

- 国又は地域（北米 vs. 中米／南米 vs. 欧州）
  南米の被験者は組み入れられなかったため、実際には米国／カナダ vs. 米州（米国／カナダを除く）vs. 西欧 vs. 東欧とした。
- ベースラインの補体 C4（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインの補体 C3（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインのステロイド投与量（7.5 mg/日以下 vs. 7.5 mg/日超）
- ベースラインの抗 dsDNA 抗体価（30 IU/mL 未満 vs. 30 IU/mL 以上）
- ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）：層別因子
- 人種（AIA vs. その他）：層別因子
- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）：層別因子

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比を、サブグループ別に図 9 及び表 16 に示す。

主要評価項目の結果は全体集団と各サブグループで概ね同様であり、ほとんどのサブグループの 95%信頼区間は全体集団のオッズ比を含んでいた。

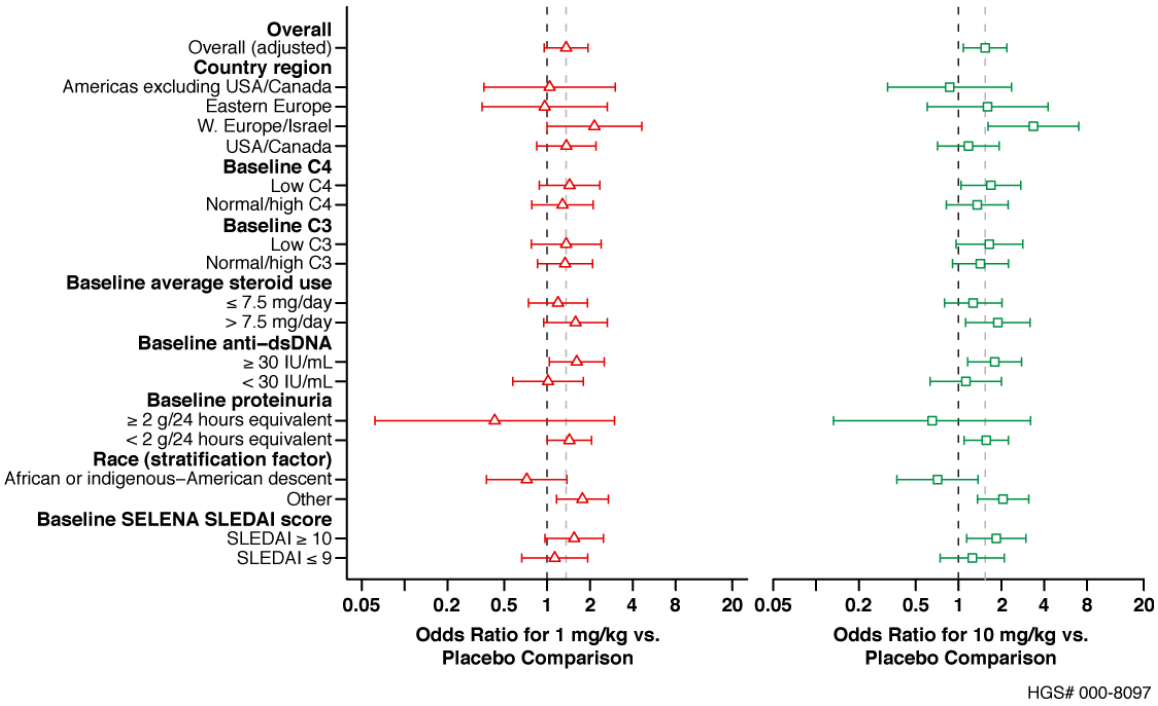


図 9　　サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR Figure 7-1
注：マーク及び水平線は、プラセボ群に対するベリムマブ群のオッズ比及び 95%信頼区間を示す。薄グレーの垂直破線は全体集団のオッズ比を示し、サブグループの 95%信頼区間が全体集団のオッズ比を含む場合は、そのサブグループと全体集団で差はないことを示す。濃グレーの垂直破線はオッズ比 1（ベリムマブ群とプラセボ群で同等）を示し、その右側がプラセボ群よりベリムマブ群の方が高い効果、左側がベリムマブ群よりプラセボ群の方が高い効果であることを示す。

ただし、層別因子の 1 つである人種別のサブグループ解析（AIA vs. その他）では、52 週時の治療効果（プラセボ群 vs. ベリムマブの各用量群）に対し有意な交互作用が示された。この作用は、1 及び 10 mg/kg 群の人種のサブグループ別の SRI レスポンダー率は同程度（40～44%）であることから、プラセボ群での異なるレスポンダー率（AIA 49%、その他 28%）の影響と考えられた。また、AIA の約半数を占める黒人の被験者集団での 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群 39%、1 mg/kg 群 30%、10 mg/kg 群 33%に対し、黒人以外の被験者集団ではプラセボ群 33%、1 mg/kg 群 42%、10 mg/kg 群 45%であった。

また、52 週時の SRI レスポンダー率における 10 mg/kg 群とプラセボ群との差に、地域差のある傾向が示された。西欧／イスラエル（10 mg/kg 群とプラセボ群との差 27%）と比較して、米州（米国／カナダを除く）（−3.5%）及び米国／カナダ（3.5%）ではプラセボ群との差が小さかった。1 mg/kg 群では、全体集団と欧州の被験者集団の SRI レスポンダー率は同様であった。米州（米国／カナダを除く）では、プラセボ群の SRI レスポンダー率が高くベリムマブの治療効果は検出できなかった。

上記の治療効果に対する人種（AIA vs. その他）の有意な交互作用、黒人の被験者集団で認められたプラセボ群よりベリムマブの各用量群の方が低い SRI レスポンダー率、及び 10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率に地域差のある傾向は、いずれも 76 週時まで持続した。

AIA、米国／カナダ、黒人の被験者集団のベースラインの疾患特性に不均衡が認められており、ベリムマブの各用量群（特に 10 mg/kg 群）とプラセボ群との SRI レスポンダー率の

比較に影響を及ぼした可能性がある。また、理由は不明だが、AIA のうちアラスカ先住民又はアメリカ先住民のプラセボ群での SRI レスポンダー率も高かった。被験者数が少ないため、特に AIA 及び黒人の被験者集団の結果は慎重に解釈する必要がある。

表 16　サブグループ別の 52 週時の主要評価項目（MITT 集団）

SRI レスポンダー, n/N (%)	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
全体集団, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
地域			
米国／カナダ	45/145 (31.0)	59/155 (38.1)	47/136 (34.6)
西欧／イスラエル	15/64 (23.4)	25/63 (39.7)	38/75 (50.7)
東欧	15/36 (41.7)	11/27 (40.7)	16/30 (53.3)
米州（米国／カナダを除く）	17/30 (56.7)	15/26 (57.7)	17/32 (53.1)
交互作用の p 値 [1]	-	0.5666	0.0816
ベースラインの C3			
基準範囲内／高値	56/159 (35.2)	72/171 (42.1)	69/158 (43.7)
低値	36/116 (31.0)	38/100 (38.0)	49/115 (42.6)
交互作用の p 値 [1]	-	0.9609	0.6850
ベースラインの C4			
基準範囲内／高値	48/132 (36.4)	55/130 (42.3)	55/126 (43.7)
低値	44/143 (30.8)	55/141 (39.0)	63/147 (42.9)
交互作用の p 値 [1]	-	0.7481	0.5368
ベースラインのステロイド投与量 [2]			
7.5 mg/日以下	53/149 (35.6)	56/141 (39.7)	63/153 (41.2)
7.5 mg/日超	39/126 (31.0)	54/130 (41.5)	55/120 (45.8)
交互作用の p 値 [1]	-	0.4271	0.2642
ベースラインの抗 dsDNA 抗体価			
30 IU/mL 未満	38/101 (37.6)	38/100 (38.0)	38/94 (40.4)
30 IU/mL 以上	54/174 (31.0)	72/171 (42.1)	80/179 (44.7)
交互作用の p 値 [1]	-	0.2074	0.2045
ベースラインの尿蛋白（層別因子）			
2 g/24 hr 未満又は同等	85/264 (32.2)	107/264 (40.5)	110/258 (42.6)
2 g/24 hr 以上又は同等	7/11 (63.6)	3/7 (42.9)	8/15 (53.3)
交互作用の p 値 [1]	-	0.2290	0.2941
人種（層別因子）			
AIA	36/74 (48.6)	30/74 (40.5)	29/72 (40.3)
その他	56/201 (27.9)	80/197 (40.6)	89/201 (44.3)
交互作用の p 値 [1]	-	0.0227	0.0074
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（層別因子）			
9 点以下	38/135 (28.1)	39/127 (30.7)	45/137 (32.8)
10 点以上	54/140 (38.6)	71/144 (49.3)	73/136 (53.7)
交互作用の p 値 [1]	-	0.3860	0.2772

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1_W76 , TE1.16_W76, TE1.15_W76, TE1.14_W76, TE1.13_W76, TE1.12_W76, TE1.11_W76, TE1.10_W76, TE1.9_W76

1.ロジスティック回帰分析

2. Day 0 以前の 7 日間における 1 日当たりの平均投与量とした。

15. 患者報告アウトカムの結果

15.1. SF-36

身体的健康サマリー

24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量を表 17 に示す。24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコアの変化量では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし、48 及び 52 週時には 1 mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された（図 10）。

表 17　24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

		プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
n		274	270	269
ベースラインのスコア	平均値（SE），点	36.51 (0.59)	36.73 (0.59)	36.29 (0.59)
24 週時の変化量	平均値（SE），点	3.35 (0.51)	3.78 (0.46)	3.21 (0.43)
	中央値（範囲），点	2.95 (-27.48, 26.62)	3.21 (-20.75, 29.05)	2.66 (-23.57, 25.49)
	最小 2 乗平均値（SE）[1]，点	5.62 (0.74)	6.17 (0.75)	5.35 (0.72)
	プラセボ群との差（95% CI）[1]，点	-	0.54 (-0.66, 1.75)	-0.27 (-1.48, 0.93)
	p 値 [1]	-	0.3762	0.6583

Data Source: BEL110751 CSR TE18.1_W76, TE19.1_W76
1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

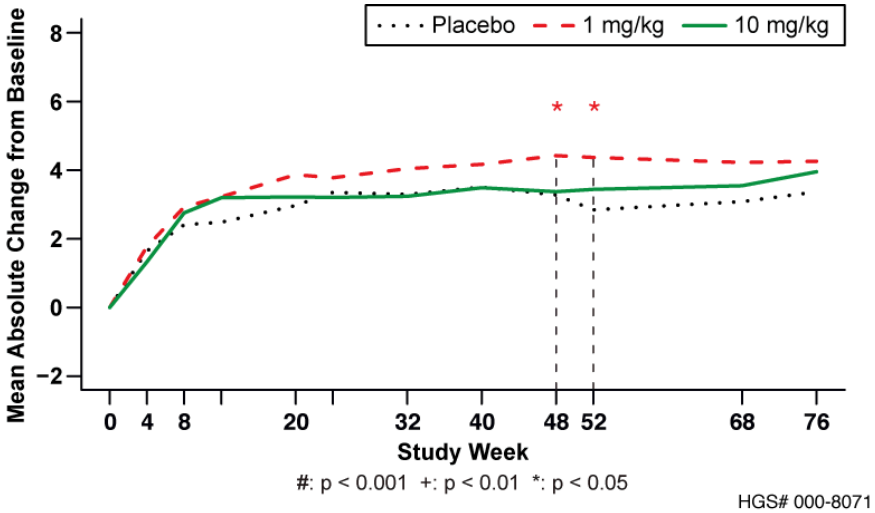


図 10　SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量の推移（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE19.1_W76, Figure 8-1

健康全般についての 1 年間の変化

SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化を表 18 に示す。SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化は、被験者自身が 5 段階（1 年前よりはるかに良い／やや良い／ほぼ同じ／良くない／はるかに悪い）で評価した。52 及び 76 週時に健康全般についての 1 年間の変化で改善（はるかに良い／やや良い）を示した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 18　SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
52 週時に改善した被験者 [1], n (%)	114 (41.5)	128 (47.2)	124 (45.4)
プラセボ群との差, %	-	5.78	3.97
p 値 [2]	-	0.1842	0.4450
76 週時に改善した被験者 [1], n (%)	105 (38.2)	113 (41.7)	113 (41.4)
プラセボ群との差, %	-	3.52	3.21
p 値 [2]	-	0.4264	0.5593

Data Source: BEL110751 CSR TE19.20_W76, TE19.20.1_W76
1.「やや良い」又は「はるかに良い」を改善とした。
2. ベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

疾患活動性の改善と QOL の改善との関係

SLE の疾患活動性の改善別に、身体的健康サマリースコア及び健康全般についての 1 年間の変化を評価した。その結果、SLE の疾患活動性がいずれの評価項目（SRI レスポンス、SLE flare、PGA 等）でも改善又は悪化していない被験者集団では、改善していない又は悪化した被験者集団と比べて、SF-36 の身体的健康サマリースコア及び健康全般についての 1 年間の変化の結果は良好であった。

SRI レスポンダー（主要評価項目）を対象とした解析では、プラセボ群とベリムマブの各用量群の間に身体的健康サマリースコアの平均変化量の差は認められなかった。

下位尺度及び精神的健康サマリー

SF-36 の下位尺度のベースラインからの平均変化量を図 11（身体的健康スコア）及び図 12（精神的健康スコア、サマリーを含む）に示す。52 及び／又は 76 週時にプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で統計学的に有意なスコア改善が示されたのは、52 及び 76 週時が活力及び体の痛み、精神的健康サマリー、52 週時のみが日常役割機能（身体）、社会生活機能、全体的健康感であった。心の健康、日常役割機能（精神）及び身体機能のスコアもプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群の方が数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった。

10 mg/kg 群では、52 及び 76 週時に体の痛み、身体機能、活力、社会生活機能、全体的健康感、精神的健康サマリーのスコアがプラセボ群と比べて数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

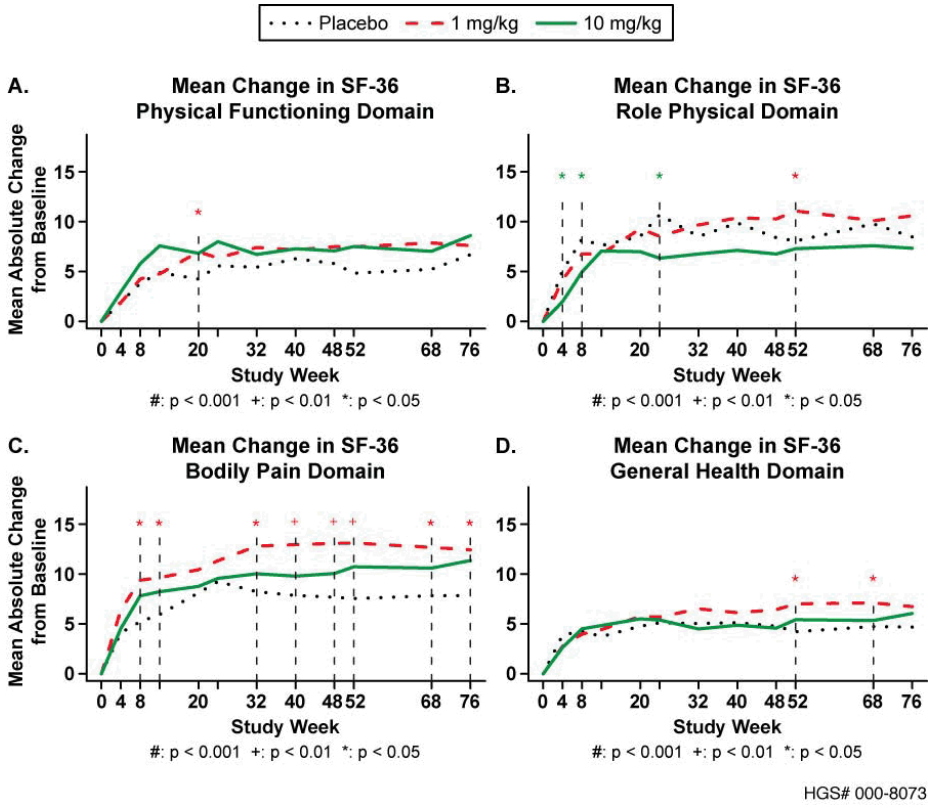


図 11　SF-36 の身体的健康の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE19.27_W76～TE19.30_W76, Figure 8-3
A.身体機能、B.日常役割機能（身体）、C.体の痛み、D.全体的健康感

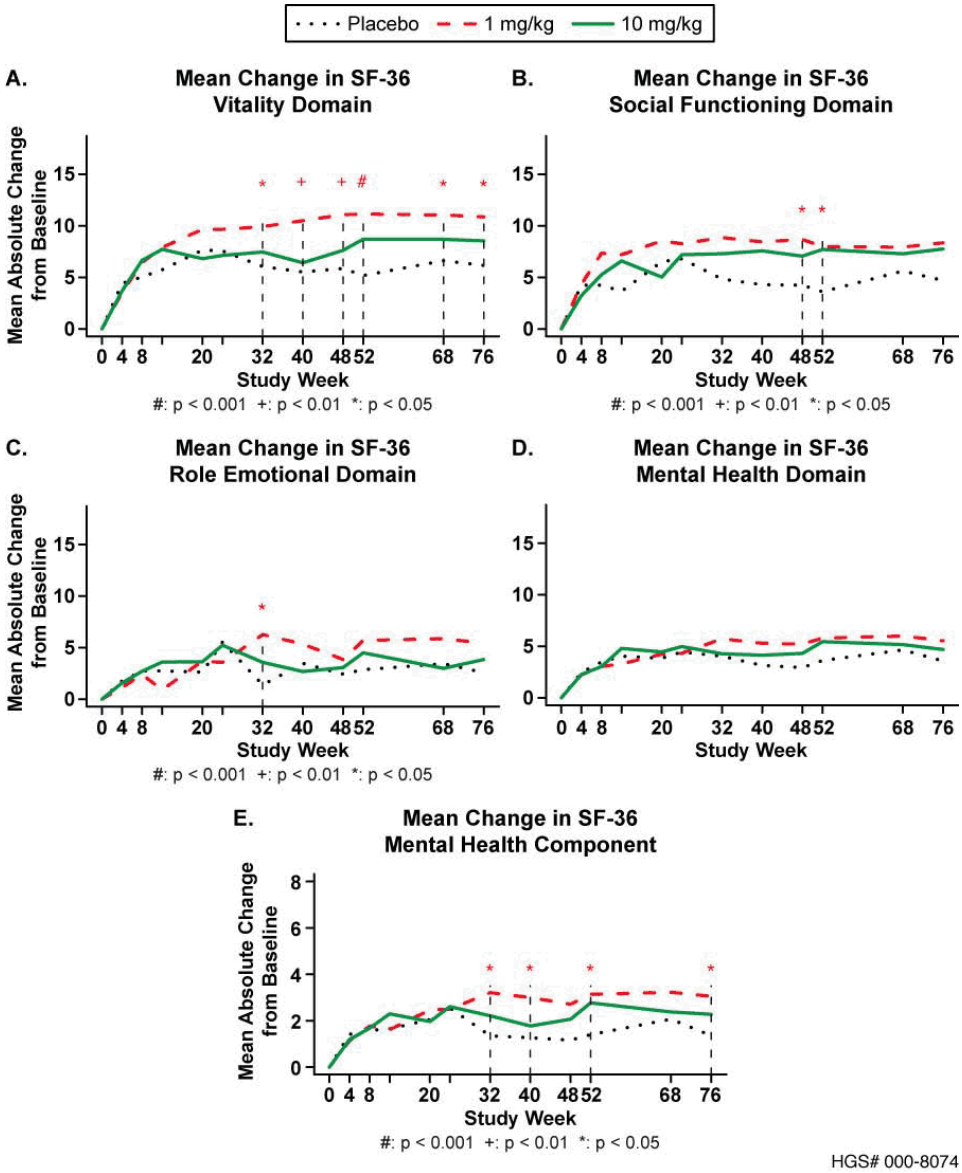


図 12　SF-36 の精神的健康の下位尺度及びサマリースコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE19.31_W76-T19.35_W76, Figure 8-4
A.活力、B.社会生活機能、C.日常役割機能（精神）、D.心の健康、E. 精神的健康サマリー

15.2. FACIT-F

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量を図 13 に示す。FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、1 mg/kg 群では 8～12 週時までに疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、12、32、48，52 及び 76 週時にはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。

10 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが、1 mg/kg 群と比べて改善は小さく、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

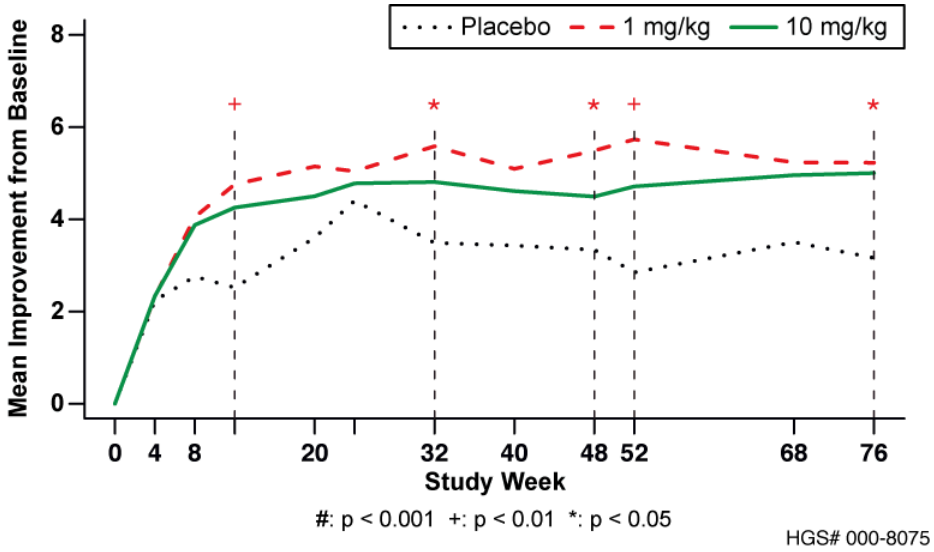


図 13　　FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE20.1_W76, Figure 8-5

15.3. EQ-5D、職場生産性及び緊急受診回数

EQ-5D

EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量を図 14 に示す。視覚的評価スコアでは、52 週時にプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群での統計学的に有意な改善が示された。効用値では、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

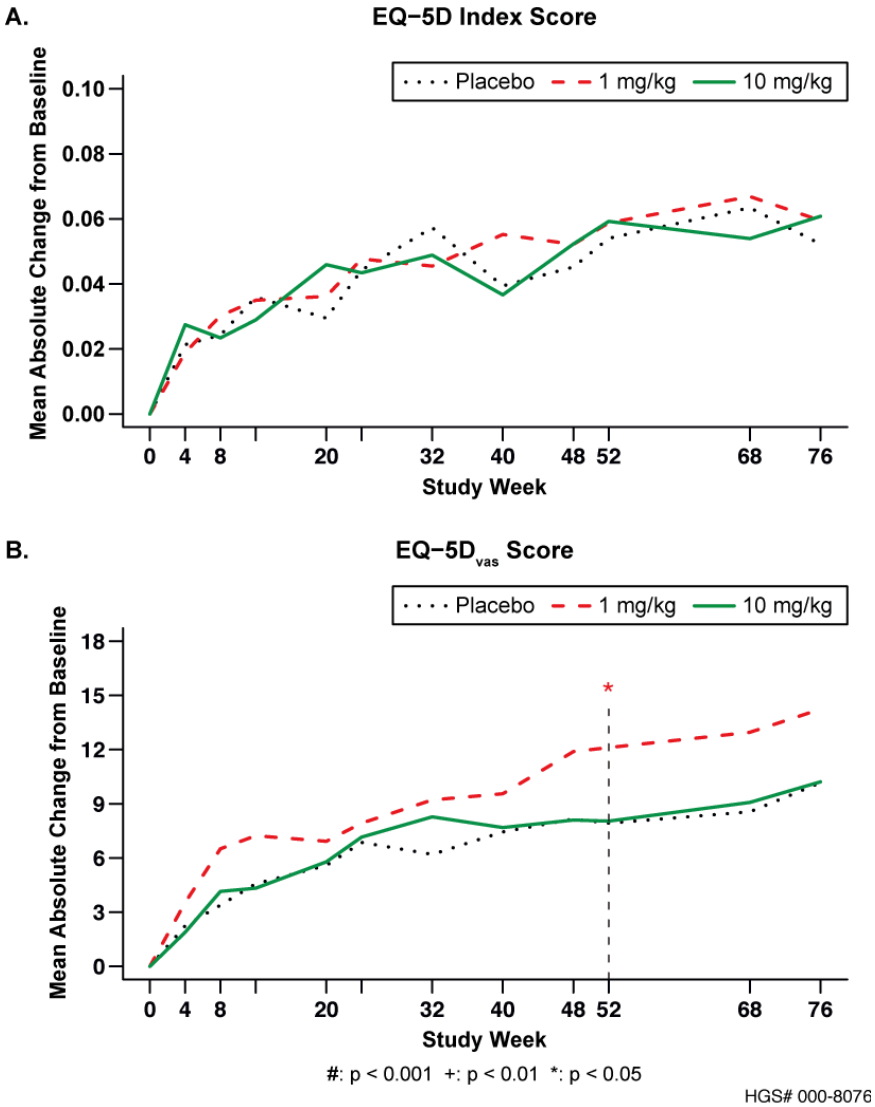


図 14　　EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE21.1_W76, TE21.7_W76, Figure 8-6
A.効用値、B.視覚的評価スコア

職場生産性及び緊急受診回数

職場生産性及び緊急受診回数では、プラセボ群とベリムマブ各用量群との間に明らかな差は認められなかった。

16. バイオマーカーの結果

16.1. 免疫グロブリン

IgG

IgG 値の推移を図 15 に示す。IgG 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）は、8 週時にはプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に減少し 76 週時まで持続した（いずれの時点も p<0.0001）。また、IgG 値がベースラインに高

値だったが 76 週時に基準値又は低値に変化した被験者の割合は、プラセボ群（15%）と比べてベリムマブの各用量群（53～59%）で高かった。

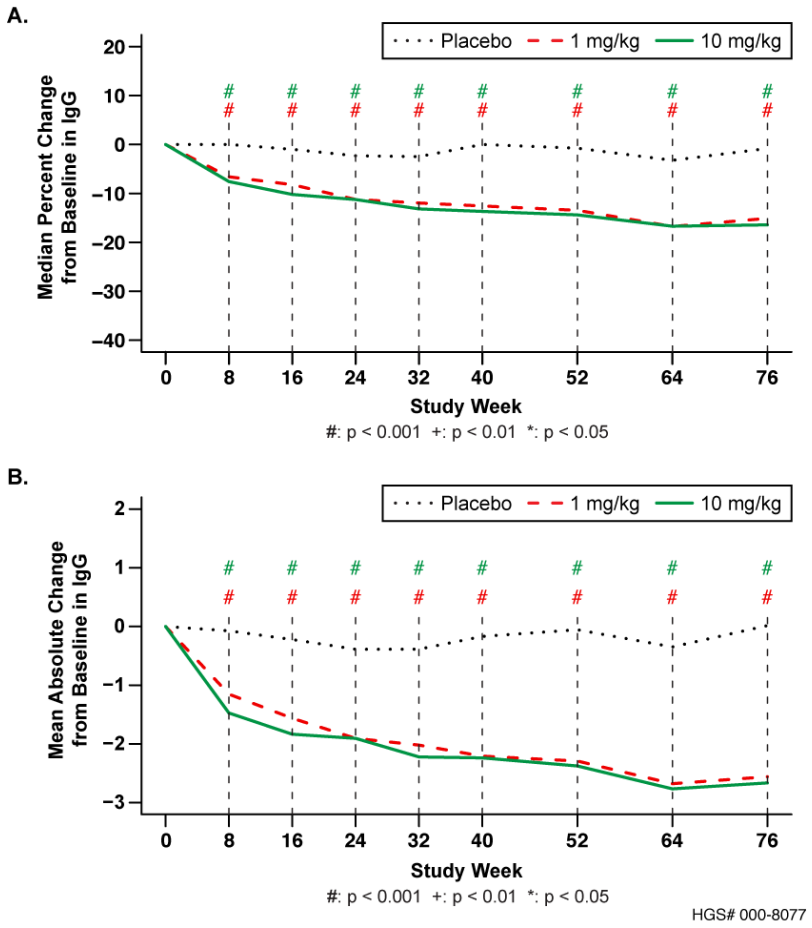


図 15　　IgG 値の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR TE23.1_W76, TE23.4_W76, Figure 9-1
A. IgG 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. IgG 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）

IgA 及び IgM

IgA 及び IgM 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）でも、8～76 週時にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な減少が示された（いずれの時点も $p<0.0001$）。

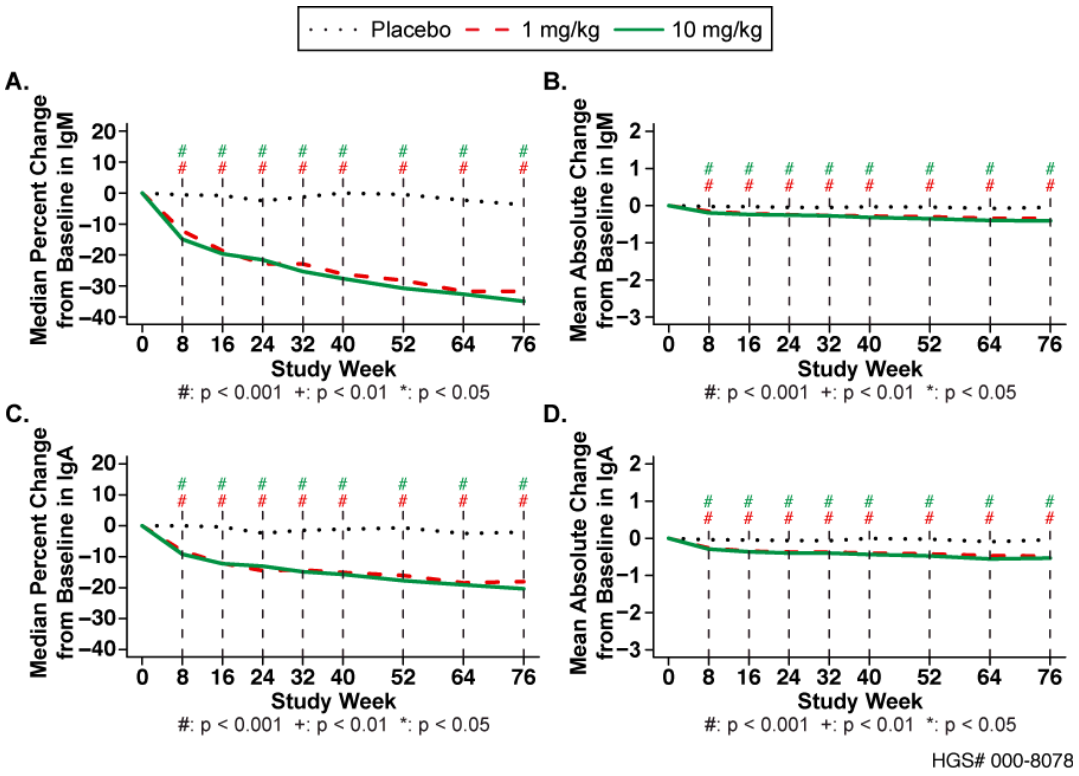


図 16　　IgM 及び IgA 値の推移

Data Source: BEL110751 CSR TE23.2_W76, TE23.3_W76, TE23.5_W76, TE23.6_W76, Figure 9-2
A. IgM 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. IgM 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）、
C. IgA 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、D. IgA 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）

16.2. 自己抗体

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象にした、抗 dsDNA 抗体価の推移を図 17 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者では、明らかな抗体価の低下が 8 週時までに示され 76 週時まで持続した。76 週時の抗体価のベースラインからの減少率（中央値）は、プラセボ群（0%）と比べて 1 mg/kg 群（34%）及び 10 mg/kg 群（33%）の方が高く、統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.0001）。

なお、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であったが 76 週時に陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ群（9.8%）と比べて 1 mg/kg 群（25%）及び 10 mg/kg 群（19%）の方が高く、統計学的に有意な差が示された（1 mg/kg 群 p=0.0021、10 mg/kg 群 p=0.0421）。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陰性（抗体価 30 IU/mL 未満）であったが 76 週時に陽性に転じた被験者の割合はプラセボ群（9.5%）と比べて 1 mg/kg 群（2.6%）及び 10 mg/kg 群（2.9%）の方が低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

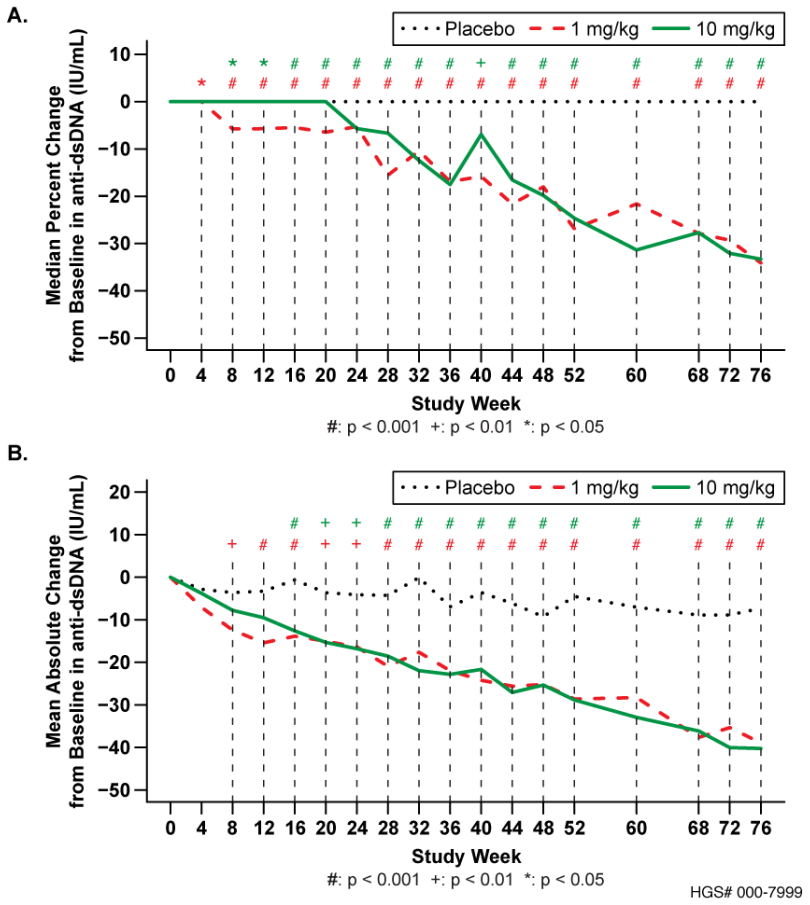


図 17　　抗 dsDNA 抗体価の推移（MITT 集団のうちベースラインに陽性の被験者）

Data Source: BEL110751 CSR TE24.6_W76, TE24.8_W76, Figure 9-3
A.抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値、%）。抗 dsDNA 抗体の変化率の分布の検定には、Wilcoxon 検定を用いた。
B.抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化量（平均値、IU/mL）

ANA

ベースラインに ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）であったが 76 週時に陰性（抗体価 80 倍未満）に転じた被験者の割合はプラセボ群 2.4%、1 mg/kg 群 2.7%、10 mg/kg 群 6.6%であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。同様に、ベースラインに ANA 陰性であったが 76 週時に陽性に転じた被験者の割合はプラセボ群 69%、1 mg/kg 群 64%、10 mg/kg 群 71%であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

抗 Sm 抗体、aCL 抗体、抗リボソーム P 抗体

ベースラインに抗 Sm 抗体、aCL 抗体（IgG、IgM、IgA）及び抗リボソーム P 抗体が陽性であった被験者を対象にした評価では、76 週時の抗体価の低下率（中央値）及び陰性になった被験者の割合がプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった（ただし、aCL-IgM の低下率では 1 mg/kg 群のみ）。52 週時にも同様の傾向が認められた。このうち、抗 Sm 抗体が陽性から陰性になった被験者の割合はプラセボ群（17.0%）と比べて 10 mg/kg 群（37.2%）の方が統計学的に有意に高かったが（p=0.0296）、他の自己抗体では統計学的有意差は認められなかった。

16.3. 補体（C3 及び C4）

ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であった被験者での、補体の変化率及び変化量の推移を図 18 に示す。ベースラインに補体が低値（C3 が 900 mg/L 未満、C4 が 16 mg/dL 未満）であった被験者では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が補体の上昇幅は大きかった。補体は 8 週時までに上昇し、76 週時の治療期間を通じて持続した。また、1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方が補体の上昇幅は大きかった。ベースラインに補体が低値であったが 76 週時までに基準値／高値（C3 が 900 mg/L 以上、C4 が 16 mg/dL 以上）になった被験者の割合は、プラセボ群（C3 が 19%、C4 が 18%）と比べて 1 mg/kg 群（C3 が 27%、C4 が 37%）及び 10 mg/kg 群（C3 が 51%、C4 が 51%）の方が高かった。

同様に、ベースラインの補体が基準値／高値だが 76 週時に低値になった被験者の割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低く、C4（プラセボ群 16%、1 mg/kg 群 3.9%、10 mg/kg 群 5.7%）では統計学的に有意な差が認められた（1 mg/kg 群 p=0.0030、10 mg/kg 群 p=0.0219）。

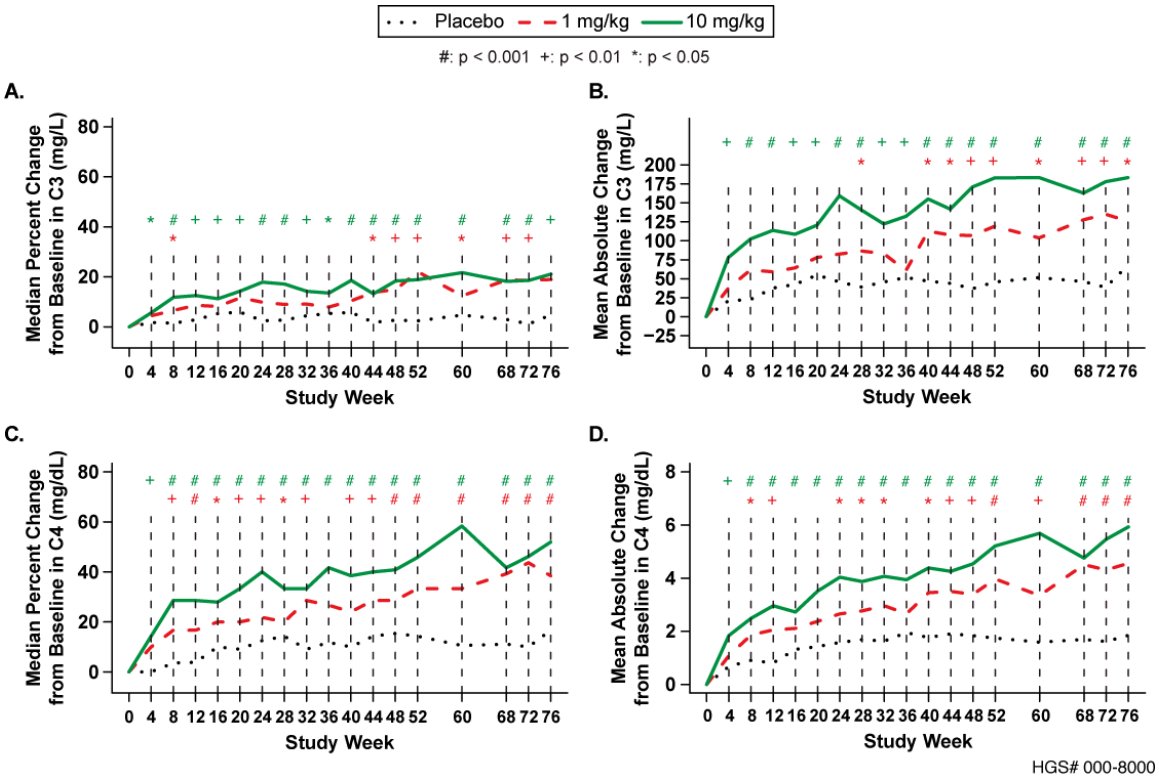


図 18　補体（C3 及び C4）の変化率及び変化量の推移（MITT 集団のうちベースラインに低値の被験者）

Data Source: BEL110751 CSR TE26.4_W76, TE26.6_W76, TE26.8_W76, TE26.10_W76, Figure 9-4
A. C3 のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. C3 のベースラインからの変化量（平均値、mg/L）
C. C4 のベースラインからの変化率（中央値、%）、D. C4 のベースラインからの変化量（平均値、mg/dL）

16.4. B 細胞及び T 細胞サブセット

76 週時にベリムマブの各用量群は、プラセボ群と比べて B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化、形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセット）の減少を示した。10 mg/kg 群では、8 週時に SLE サブセットと同様にナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞及び短寿命形質細胞の減少が認められた。形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットのベースラインからの減少率（中央値）がプラセボ群と比べて統計学的に有意な差を示したのは 10 mg/kg 群のみであり、用量依存性が示された。メモリーB 細胞は、初期に増加した後に緩やかにベースラインのレベルまで減少した。76 週時にベリムマブの各用量群で T 細胞は減少ではなく増加を示したが、CD4/CD8 比にはプラセボ群とベリムマブの各用量群に差は認められなかった。

17. 安全性の結果

17.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 19 に示す。52 週の治験薬の投与回数（最終投与は 48 週時、規定投与回数 15 回）は、いずれの投与群でも 1～15 回の範囲内であり、全体で平均 13 回であった。治験薬の投与を 11～15 回受けた被験者の割合は、プラセボ群で 77%、1 mg/kg 群で 83%、10 mg/kg 群で 81%であった。

76 週の治験薬の投与回数（規定回数は 20 回、最終投与 72 週時）の平均値は、プラセボ群で 16 回、1 mg/kg 群で 17 回、10 mg/kg 群で 16 回であった。治験薬の投与を 16～21 回受けた被験者の割合は、プラセボ群で 69%、1 mg/kg 群で 76%、10 mg/kg 群で 72%であった。76 週時又は試験終了時点に誤って治験薬の 21 回目の投与を受けた被験者が 2 例（1 mg/kg 群 1 例、10 mg/kg 群 1 例）認められた。

表 19　治験薬の曝露状況（MITT 集団）

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 [1]	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 [1]
曝露期間（日）[2]										
n	275	271	273	819	0.3905	275	271	273	819	0.2984
平均値（SD）	334.81 (108.19)	347.05 (99.85)	340.30 (104.80)	340.69 (104.35)		430.86 (165.24)	452.03 (152.24)	440.38 (159.66)	441.04 (159.21)	
中央値（範囲）	392.0 (28, 415)	392.0 (28, 412)	392.0 (28, 422)	392.0 (28, 422)		532.0 (28, 564)	532.0 (28, 555)	532.0 (28, 568)	532.0 (28, 568)	
投与回数（回）[3]										
n	275	271	273	819	0.3019	275	271	273	819	0.2549
平均値（SD）	12.53 (3.89)	13.03 (3.63)	12.72 (3.78)	12.76 (3.77)		15.86 (5.86)	16.66 (5.45)	16.18 (5.69)	16.23 (5.67)	
中央値（範囲）	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)		19.0 (1, 20)	20.0 (1, 21)	19.0 (1, 21)	19.0 (1, 21)	
投与回数, n (%)[3]										
1～5 回	25 (9.1)	22 (8.1)	21 (7.7)	68 (8.3)	0.2804	25 (9.1)	22 (8.1)	21 (7.7)	68 (8.3)	0.4482
6～10 回	39 (14.2)	23 (8.5)	32 (11.7)	94 (11.5)		39 (14.2)	23 (8.5)	32 (11.7)	94 (11.5)	
11～15 回	211 (76.7)	226 (83.4)	220 (80.6)	657 (80.2)		22 (8.0)	19 (7.0)	23 (8.4)	64 (7.8)	
16～21 回	-	-	-	-	-	189 (68.7)	207 (76.4)	197 (72.2)	593 (72.4)	

Data Source: BEL110751 CSR T3.1_W76, T3.2_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。
2. 曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。
3. 被験者 IL007-001（1 mg/kg 群）及び被験者 IT009-001（10 mg/kg 群）は、76 週時に誤って治験薬の 21 回目の投与を受けた（治験実施計画書では最終投与は 72 週時）。

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が 1 検体以上確認された被験者が 17 例認められた。誤ってベリムマブの投与を 1 回以上受けた、又は PK 検体の採血管のラベル貼付ミスの可能性が考えられた。SLE 患者の 2～5%が有するとされている内因性の抗 BLys 抗体を、薬物動態の測定で検出した可能性も考えられた。この 17 例の安全性は、17.10.で検討した。

17.2. 有害事象

有害事象の概略を表 20 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1-1（52 週）及び付録表 1-2（76 週）、すべての有害事象を付録表 2-1（52 週）及び付録表 2-2（76 週）に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

有害事象の全体の発現割合は、52 週に 92%及び 76 週に 93%であり、3 群で同様であった。有害事象の種類別（治験薬との因果関係、重症度、重篤度、治験薬の投与中断又は投与中止）でも、プラセボ群とベリムマブの各用量群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 20　有害事象の概略：（MITT 集団）

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 [1] (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 [1] (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 [1] (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 [1] (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)
有害事象発現例数	251 (91.3)	251 (92.6)	251 (91.9)	0.5628	0.7777	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)	0.5423	0.7668
治験薬との因果関係がある有害事象 [2]	120 (43.6)	116 (42.8)	101 (37.0)	0.8445	0.1130	123 (44.7)	120 (44.3)	104 (38.1)	0.9163	0.1149
重篤な有害事象	49 (17.8)	57 (21.0)	57 (20.9)	0.3422	0.3642	54 (19.6)	63 (23.2)	61 (22.3)	0.3037	0.4362
重度の有害事象 [3]	49 (17.8)	48 (17.7)	53 (19.4)	0.9742	0.6313	52 (18.9)	51 (18.8)	54 (19.8)	0.9786	0.7963
重篤及び／又は重度の有害事象 [3]	66 (24.0)	69 (25.5)	77 (28.2)	0.6923	0.2622	72 (26.2)	76 (28.0)	82 (30.0)	0.6245	0.3154
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象 [2]	12 (4.4)	15 (5.5)	13 (4.8)	0.5275	0.8232	13 (4.7)	18 (6.6)	13 (4.8)	0.3328	0.9848
治験薬との因果関係がある重度の有害事象 [2, 3]	10 (3.6)	11 (4.1)	11 (4.0)	0.7973	0.8106	10 (3.6)	13 (4.8)	10 (3.7)	0.4991	0.9867
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 [2, 3]	17 (6.2)	18 (6.6)	17 (6.2)	0.8262	0.9825	19 (6.9)	21 (7.7)	18 (6.6)	0.7064	0.8829
持続中の有害事象 [4]	171 (62.2)	166 (61.3)	182 (66.7)	0.8236	0.2728	177 (64.4)	175 (64.6)	194 (71.1)	0.9587	0.0934
最終連絡時に持続中の有害事象 [5]	69/109(63.3)	50/94 (53.2)	63/94 (67.0)	0.1446	0.5793	82/130(63.1)	66/116(56.9)	89/125(71.2)	0.3230	0.1671
治験薬の投与中断に至った有害事象	41 (14.9)	37 (13.7)	51 (18.7)	0.6749	0.2371	47 (17.1)	44 (16.2)	54 (19.8)	0.7887	0.4168
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (7.6)	17 (6.3)	22 (8.1)	0.5310	0.8542	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)	0.4448	0.9794
死亡	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0.2459	0.4982	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0.2459	0.4982

Data Source: BEL110751 CSR T22, T22_W76

1. ベリムマブの各群とプラセボ群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定から算出した。
2. 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
3. 重度（Grade 3 又は 4）
4. 最終来院日又は試験中止日（8 週間のフォローアップ期を除く）に有害事象が持続中の被験者
5. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者（分母）のうち、最終連絡時に有害事象が持続中の被験者

17.2.1. 有害事象

器官別大分類（SOC）別の有害事象を表 21 に示す。全体で 20%以上の発現割合であった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（73%）、「筋骨格系および結合組織障害」（45%）、「胃腸障害」（42%）、「皮膚および皮下組織障害」（35%）、「神経系障害」（34%）、「全身障害および投与局所様態」（32%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（27%）、「傷害、中毒および処置合併症」（21%）であった。

SOC「精神障害」の発現割合は、プラセボ群（12.0%）と比べて 10 mg/kg 群（16.5%）の方が数値的に高く、更に 1 mg/kg 群（19.6%）は統計学的にも有意に高かった（p=0.0150）。SOC「心臓障害」の発現割合はプラセボ群（6.2%）と比べて 10 mg/kg 群（11.4%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0311）。この要因となった特定の基本語（PT）は認められなかったが、動悸（プラセボ群 1.5%、1 mg/kg 群 2.2%、10 mg/kg 群 2.6%）及び頻脈（それぞれ 0.7%、1.1%、1.5%）の発現割合は低いながらも、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

統計学的な有意差は認められていないが、SOC「代謝および栄養障害」の発現割合はプラセボ群（9%）と比べて 10 mg/kg 群（14%）の方がやや高かった。ただし 1 mg/kg 群（8%）はプラセボ群と同様の発現割合であった。この要因となった特定の有害事象は認められなかったが、脱水の発現割合はプラセボ群（0.4%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 1.5%、10 mg/kg 群 1.8%）の方がやや高かった。また、SOC「胃腸障害」の発現割合もプラセボ群（38.2%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 44.6%、10 mg/kg 群 44.7%）の方がやや高く、悪心の発現割合の差（プラセボ群 9.8%、1 mg/kg 群 16%、10 mg/kg 群 17%）が要因と考えられた。

ベリムマブの各用量群と比べて、プラセボ群の方が統計学的に有意に高い発現割合の SOC は認められなかった。

表 21　有害事象の SOC：76 週（MITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 [1]（1 mg/kg 群 vs. プラセボ群）	p 値 [1]（10 mg/kg 群 vs. プラセボ群）
有害事象発現例数	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)	0.5423	0.7668
血液およびリンパ系障害	41 (14.9)	32 (11.8)	29 (10.6)	0.2865	0.1320
心臓障害	17 (6.2)	28 (10.3)	31 (11.4)	0.0766	0.0311
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0.4963	0.4982
耳および迷路障害	16 (5.8)	25 (9.2)	17 (6.2)	0.1296	0.8405
内分泌障害	7 (2.5)	2 (0.7)	8 (2.9)	0.1762	0.7824
眼障害	26 (9.5)	34 (12.5)	35 (12.8)	0.2476	0.2096
胃腸障害	105 (38.2)	121 (44.6)	122 (44.7)	0.1249	0.1219
全身障害および投与局所様態	84 (30.5)	91 (33.6)	89 (32.6)	0.4475	0.6047
肝胆道系障害	6 (2.2)	8 (3.0)	8 (2.9)	0.5686	0.5781
免疫系障害	15 (5.5)	19 (7.0)	8 (2.9)	0.4513	0.1376
感染症および寄生虫症	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)	0.1569	0.2033
傷害、中毒および処置合併症	53 (19.3)	56 (20.7)	59 (21.6)	0.6842	0.4971
臨床検査	32 (11.6)	34 (12.5)	29 (10.6)	0.7444	0.7060
代謝および栄養障害	24 (8.7)	22 (8.1)	37 (13.6)	0.7977	0.0716

SOC	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 [1] （1 mg/kg 群 vs. プラセボ群）	p 値 [1] （10 mg/kg 群 vs. プラセボ群）
筋骨格系および結合組織障害	119 (43.3)	128 (47.2)	124 (45.4)	0.3526	0.6127
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）	14 (5.1)	18 (6.6)	11 (4.0)	0.4399	0.5510
神経系障害	84 (30.5)	97 (35.8)	100 (36.6)	0.1926	0.1314
精神障害	33 (12.0)	53 (19.6)	45 (16.5)	0.0150	0.1325
腎および尿路障害	28 (10.2)	16 (5.9)	22 (8.1)	0.0647	0.3876
生殖系および乳房障害	29 (10.5)	31 (11.4)	24 (8.8)	0.7385	0.4869
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (24.4)	84 (31.0)	73 (26.7)	0.0830	0.5236
皮膚および皮下組織障害	94 (34.2)	97 (35.8)	97 (35.5)	0.6930	0.7403
社会環境	0	0	1 (0.4)	0	0.4982
血管障害	36 (13.1)	30 (11.1)	32 (11.7)	0.4686	0.6268

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T29_W76
MedDRA 12.0/J 12.0
1. プラセボ群とベリムマブの各用量群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。

いずれかの群で 5%超に発現した有害事象を表 22 に示す。全体でよく見られた有害事象（発現割合 10%超）は、上気道感染、頭痛、尿路感染、関節痛、悪心、下痢、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎であった。これらの有害事象のうち、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が発現割合の高かった事象は、頭痛、尿路感染、悪心、下痢及び鼻咽頭炎のみであった。

表 22　いずれかの群で 5%超に発現した有害事象：76 週（MITT 集団）

PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
有害事象発現例数	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)
上気道感染	58 (21.1)	53 (19.6)	54 (19.8)
頭痛	38 (13.8)	56 (20.7)	44 (16.1)
尿路感染	43 (15.6)	50 (18.5)	44 (16.1)
関節痛	43 (15.6)	43 (15.9)	41 (15.0)
悪心	27 (9.8)	43 (15.9)	46 (16.8)
下痢	28 (10.2)	35 (12.9)	33 (12.1)
鼻咽頭炎	24 (8.7)	29 (10.7)	43 (15.8)
副鼻腔炎	28 (10.2)	21 (7.7)	31 (11.4)
背部痛	21 (7.6)	26 (9.6)	27 (9.9)
疲労	25 (9.1)	27 (10.0)	21 (7.7)
末梢性浮腫	21 (7.6)	26 (9.6)	26 (9.5)
発熱	21 (7.6)	23 (8.5)	29 (10.6)
気管支炎	21 (7.6)	19 (7.0)	32 (11.7)
筋肉痛	22 (8.0)	24 (8.9)	19 (7.0)
咳嗽	15 (5.5)	21 (7.7)	26 (9.5)
嘔吐	19 (6.9)	19 (7.0)	24 (8.8)
不眠症	13 (4.7)	27 (10.0)	17 (6.2)
腹痛	16 (5.8)	20 (7.4)	18 (6.6)
四肢痛	13 (4.7)	12 (4.4)	25 (9.2)
高血圧	21 (7.6)	13 (4.8)	15 (5.5)
発疹	12 (4.4)	17 (6.3)	20 (7.3)
外陰腟真菌感染	15 (5.5)	18 (6.6)	15 (5.5)
うつ病	10 (3.6)	16 (5.9)	20 (7.3)

PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
咽頭炎	14 (5.1)	16 (5.9)	16 (5.9)
ウイルス性上気道感染	12 (4.4)	17 (6.3)	13 (4.8)
浮動性めまい	11 (4.0)	14 (5.2)	16 (5.9)
胃腸炎	11 (4.0)	15 (5.5)	15 (5.5)
インフルエンザ	12 (4.4)	19 (7.0)	9 (3.3)
上腹部痛	9 (3.3)	19 (7.0)	11 (4.0)
貧血	18 (6.5)	9 (3.3)	11 (4.0)
口腔ヘルペス	8 (2.9)	15 (5.5)	11 (4.0)
SLE 関節炎	15 (5.5)	8 (3.0)	10 (3.7)
不安	10 (3.6)	16 (5.9)	6 (2.2)
胃食道逆流性疾患	6 (2.2)	16 (5.9)	6 (2.2)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T37_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

不整脈（動悸等）、うつ病、胃腸感染（ウイルス性胃腸炎、胃腸炎）、胃腸障害（悪心）に関連した有害事象の発現割合に、プラセボ群とベリムマブの各用量群で差が認められた。このため、Post-hoc 解析でうつ病及び自殺／自傷、不整脈、胃腸感染に関連する有害事象を探索的に検討した。

うつ病及び自殺／自傷に関連した有害事象の発現割合は 10 mg/kg 群でやや高く（プラセボ群 6.2%、1 mg/kg 群 6.6%、10 mg/kg 群 9.2%）、主にうつ病によるものであった。重篤なうつ病を発現した被験者は、全員がうつ病の病歴があり抗うつ薬の投与を受けていた。治験薬の投与中止に至ったうつ病は認められなかった。

不整脈に関連した有害事象の発現割合は、プラセボ群（3.3%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 5.9%、10 mg/kg 群 6.6%）の方が高かった。その原因となった特定の事象は認められず、静脈内投与が要因とも考えられなかった。不整脈に関連した有害事象の大部分が治験薬との因果関係はないと判断されており、治験薬の投与中止に至ったのは 1 事象（徐脈）のみであった。

胃腸感染に関連した有害事象の発現割合はプラセボ群（9.5%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 15%、10 mg/kg 群 13%）の方が高く、主に 3 つの事象（ウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染及び胃腸感染）によるものであった。ほとんどの胃腸感染は、重篤ではなく治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

17.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象を表 23 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 45%、1 mg/kg 群 44%、10 mg/kg 群 38%であった。重篤及び重度の治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は各群で同程度であった（表 20）。治験薬との因果関係がある有害事象の個々の発現割合は、全般的にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で同程度か低かった。しかし、治験薬との因果関係がある悪心、注入に伴う反応、副鼻腔炎、気管支炎、口腔ヘルペス及び帯状疱疹の発現割合は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が低かった。

表 23　いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 [1]	123 (44.7)	120 (44.3)	104 (38.1)
胃腸障害	20 (7.3)	19 (7.0)	24 (8.8)
悪心	3 (1.1)	9 (3.3)	13 (4.8)
下痢	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.5)
全身障害および投与局所様態	20 (7.3)	17 (6.3)	24 (8.8)
注入に伴う反応	2 (0.7)	7 (2.6)	8 (2.9)
疲労	6 (2.2)	3 (1.1)	7 (2.6)
発熱	6 (2.2)	0	4 (1.5)
感染症および寄生虫症	80 (29.1)	79 (29.2)	66 (24.2)
上気道感染	26 (9.5)	21 (7.7)	19 (7.0)
尿路感染	11 (4.0)	22 (8.1)	7 (2.6)
鼻咽頭炎	10 (3.6)	8 (3.0)	8 (2.9)
副鼻腔炎	7 (2.5)	9 (3.3)	10 (3.7)
気管支炎	7 (2.5)	10 (3.7)	8 (2.9)
口腔ヘルペス	4 (1.5)	7 (2.6)	6 (2.2)
帯状疱疹	2 (0.7)	7 (2.6)	6 (2.2)
咽頭炎	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.0)	6 (2.2)	13 (4.8)
関節痛	5 (1.8)	2 (0.7)	6 (2.2)
筋肉痛	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (2.2)
神経系障害	21 (7.6)	15 (5.5)	22 (8.1)
頭痛	9 (3.3)	9 (3.3)	9 (3.3)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T39_W76
MedDRA 12.0/J 12.0
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

17.2.3.　重度の有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重度（Grade 3 又は 4）の有害事象を表 24 に示す。

大部分の有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は全体で 19%であり各群で同程度であった。治験薬投与の影響もベリムマブの用量依存性も認められなかった。

全体でよく見られた重度の有害事象は、頭痛 9 例（1.1%）、腹痛 8 例（1.0%）、貧血 7 例（0.9%）、非心臓性胸痛 7 例（0.9%）であった。この他にいずれかの群で 2 例超に発現した重度の有害事象は、口腔内潰瘍形成、嘔吐、疲労、発熱、筋肉痛、関節痛、うつ病、蛋白尿、急性腎不全、呼吸困難であった（急性腎不全はプラセボ群でのみ発現）。大部分の重度の有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

表 24　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
重度の有害事象発現例数	52 (18.9)	51 (18.8)	54 (19.8)
血液およびリンパ系障害	9 (3.3)	2 (0.7)	5 (1.8)
貧血	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
好中球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	10 (3.6)	13 (4.8)	9 (3.3)
腹痛	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
嘔吐	4 (1.5)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	3 (1.1)	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.4)	0	2 (0.7)
急性膵炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)
上腹部痛	0	2 (0.7)	0
胃炎	2 (0.7)	0	0
悪心	2 (0.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	9 (3.3)	6 (2.2)	6 (2.2)
非心臓性胸痛	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
疲労	3 (1.1)	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0	3 (1.1)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	2 (0.7)
肝胆道系障害	2 (0.7)	0	3 (1.1)
胆石症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	11 (4.0)	8 (3.0)	7 (2.6)
肺炎	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
気管支炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)
尿路感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)
脱水	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	10 (3.6)	8 (3.0)	13 (4.8)
筋肉痛	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
背部痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
SLE 関節炎	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
四肢痛	0	0	2 (0.7)
神経系障害	7 (2.5)	7 (2.6)	11 (4.0)
頭痛	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)
神経精神ループス	0	0	2 (0.7)
精神障害	0	3 (1.1)	3 (1.1)
うつ病	0	2 (0.7)	3 (1.1)
腎および尿路障害	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
ループス腎炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
蛋白尿	3 (1.1)	0	1 (0.4)
急性腎不全	3 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)	4 (1.5)	4 (1.5)
呼吸困難	3 (1.1)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (2.2)	6 (2.2)	4 (1.5)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
紅斑	0	2 (0.7)	1 (0.4)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	1 (0.4)	0
血管障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.7)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T41_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

17.2.4. 発現時期別の有害事象

治験薬の曝露期間の延長に伴う有害事象の増加がないかを検討した。6 ヵ月毎（1～6 ヵ月、7～12 ヵ月、13 ヵ月～最終来院時まで）の有害事象の発現率及び有病率を算出した。また、累積での有害事象の発現率［最初の 6 ヵ月間、1 年間、試験期間全体（最終来院日まで）］も算出した。各期間の比較を可能にするため、治験薬の曝露量で調整した人年当たりの発現率及び有病率を算出した。

有害事象、因果関係がある有害事象、重度及び／又は重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現割合は、いずれの群でも最初の 6 ヵ月間と比べて、7～12 ヵ月、最初の 1 年間及び試験期間全体の方が低かった。ただし有害事象の有病率は、いずれの群でも最初の 6 ヵ月間と比べて、7～12 ヵ月、13 ヵ月～試験終了までの方が累積的に高くなった。

17.3. 死亡

試験期間に 3 例が死亡した。その内訳は、1 mg/kg 群が 2 例、10 mg/kg 群が 1 例であり、プラセボ群では死亡は認められなかった。

1 mg/kg 群の 1 例（被験者 US014-006）は、Day 56（治験薬の 3 回目投与の 28 日後）に死亡した。キャンプ中に無力症、悪心、嘔吐を発現し、救急受診でも蘇生せず死因は不明であった。1 mg/kg 群の別の 1 例（被験者 US042-006）は卵巣癌により死亡した。この被験者は治験薬の 2 回目投与後に卵巣癌の症状を発症していたが、確定診断までに治験薬の投与を 9 回受けた。10 mg/kg 群の 1 例（被験者 MX001-005）は治験薬の 4 回目投与後に SLE flare（神経精神ループス、胸水、胸膜炎を併発）を発現し、その 6 日後に心停止により死亡した。3 例は、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断された。

17.4. 重篤な有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 25 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 20%、1 mg/kg 群 23%、10 mg/kg 群 22%であった。よく見られた重篤な有害事象の SOC（いずれかの群で 3%超）は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.8%、1 mg/kg 群 7.0%、10 mg/kg 群 7.3%）、「胃腸障害」（それぞれ 4.0%、4.4%、1.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 2.5%、4.1%、2.6%）、「全身障害および投与局所様態」（それぞれ 2.9%、1.5%、3.7%）、「腎および尿路障害」（それぞれ 4.0%、1.1%、2.6%）、「神経系障害」（それぞれ 1.5%、1.8%、3.7%）であった。「神経系障害」では 10 mg/kg 群の方が発現割合は高かったが、原因となった事象は特定されず、治験薬との因果関係があると判断された事象もなかった。

いずれかの群で 3 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎、尿路感染、ループス腎炎、発熱、貧血、胆石症、腹痛、気管支炎、胸膜炎、非心臓性胸痛、注入に伴う反応、急性腎不全であった（急性腎不全はプラセボ群でのみ発現）。大部分の重篤な有害事象が、治験薬との因果関係がないと判断された（表 20）。

表 25　いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
重篤な有害事象発現例数	54 (19.6)	63 (23.2)	61 (22.3)
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	4 (1.5)	6 (2.2)
貧血	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓障害	6 (2.2)	4 (1.5)	7 (2.6)
狭心症	0	0	2 (0.7)
心房細動	2 (0.7)	0	0
胃腸障害	11 (4.0)	12 (4.4)	5 (1.8)
腹痛	1 (0.4)	3 (1.1)	0
急性膵炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)
胃炎	2 (0.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	8 (2.9)	4 (1.5)	10 (3.7)
発熱	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.5)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	3 (1.1)
非心臓性胸痛	4 (1.5)	0	0
末梢性浮腫	0	0	2 (0.7)
肝胆道系障害	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)
胆石症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
胆嚢炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	16 (5.8)	19 (7.0)	20 (7.3)
肺炎	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.8)
尿路感染	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
気管支炎	1 (0.4)	0	3 (1.1)
腎盂腎炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
丹毒	0	2 (0.7)	0
ウイルス性胃腸感染	0	2 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
処置後血腫	0	0	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5)	11 (4.1)	7 (2.6)
関節痛	1 (0.4)	2 (0.7)	0
病的骨折	1 (0.4)	2 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0	0
神経系障害	4 (1.5)	5 (1.8)	10 (3.7)
神経精神ループス	0	0	2 (0.7)
精神障害	0	3 (1.1)	3 (1.1)
うつ病	0	2 (0.7)	2 (0.7)
腎および尿路障害	11 (4.0)	3 (1.1)	7 (2.6)
ループス腎炎	5 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.1)
蛋白尿	1 (0.4)	0	2 (0.7)
急性腎不全	3 (1.1)	0	0
非感染性膀胱炎	2 (0.7)	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	2 (0.7)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
生殖系および乳房障害	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.4)	2 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)	4 (1.5)	6 (2.2)
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.4)	0
胸膜炎	0	0	3 (1.1)
血管障害	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	2 (0.7)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T49_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

フォローアップ期間（治験薬の最終投与後 8 週間）後に発現し、治験責任医師により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のいずれか）と判断された重篤な有害事象を、安全性データベースの情報をもとに検討した（このデータは症例報告書では報告されていない）。

フォローアップ期間後に、2 例の被験者で治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が報告された。その内訳は、プラセボ群 1 例（感染性下痢、肺炎、敗血症）、10 mg/kg 群 1 例（肺炎）であった。

17.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 26 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 7.8%であり、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（表 20）。ベリムマブの各用量群（合計）でよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「神経系障害」9 例（1.7%）、「全身障害および投与局所様態」6 例（1.1%）、「腎および尿路障害」6 例（1.1%）、「心臓障害」3 例（0.6%）、「感染症および寄生虫症」3 例（0.6%）、「皮膚および皮下組織障害」3 例（0.6%）であった。ベリムマブの各用量群（合計）で 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、2 事象のみであった。その内訳は、注入に伴う反応［ベリムマブの各用量群で合計 5 例（0.9%）及びプラセボ群で 0 例］、ループス腎炎［ベリムマブの各用量群で合計 4 例（0.7%）及びプラセボ群で 4 例（0.7%）］であった。

表 26　治験薬の投与中止に至った有害事象：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0	0
白血球減少症	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)
徐脈	0	1 (0.4)	0
心停止	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
嚥下障害	0	0	1 (0.4)
腸出血	0	1 (0.4)	0
急性膵炎	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	4 (1.5)
死亡	0	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.4)	0
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
細菌性関節炎	1 (0.4)	0	0
丹毒	0	1 (0.4)	0
せつ	0	0	1 (0.4)
B 型肝炎	1 (0.4)	0	0
HIV 感染	1 (0.4)	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0
尿路感染	1 (0.4)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	0	0	1 (0.4)
筋炎	1 (0.4)	0	0
SLE 関節炎	0	1 (0.4)	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 (0.4)	2 (0.7)	0
乳癌	0	1 (0.4)	0
胃のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0	0
子宮頚部癌第 0 期	0	1 (0.4)	0
神経系障害	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (1.8)
痙攣	0	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.4)	0
ループス脳炎	0	0	1 (0.4)
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)
横断性脊髄炎	0	1 (0.4)	0
神経炎	0	1 (0.4)	0
神経精神ループス	0	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.4)	0
破裂性脳動脈瘤	1 (0.4)	0	0
視床梗塞	0	0	1 (0.4)
精神障害	0	1 (0.4)	0
躁病	0	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)
ループス腎炎	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.4)	0

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	0	0
胸膜炎	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
血管浮腫	0	0	1 (0.4)
皮膚血管炎	1 (0.4)	0	0
湿疹	1 (0.4)	0	0
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)	0	0
血管炎	1 (0.4)	0	0

Data Source: BEL110751 CSR T81_W76, T22_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

17.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を表 27 に示す。

表 27　注目すべき有害事象：76 週（MITT 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
悪性新生物	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
注入後全身性反応	27 (9.8)	42 (15.5)	37 (13.6)
過敏症	0	4 (1.5)	0
感染症	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)

Data Source: BEL110751 CSR T60_W76

17.6.1. 悪性新生物

悪性新生物は 7 例に発現し（表 27）、その内訳は固形癌 4 例及び非メラノーマ性皮膚癌 3 例であった。

プラセボ群では、1 例（被験者 US016-004）が胃のカルチノイド腫瘍と診断され治験薬の投与を中止し、手術により回復した。

1 mg/kg 群では、3 例が固形癌、1 例が皮膚の扁平上皮癌と診断された。1 例（被験者 DE002-001）は Day 439（治験薬投与 17 回後）に子宮頚部癌第 0 期と診断され、試験中止後に回復した。1 例（被験者 US041-023）は Day 102（治験薬投与 6 回後）に乳癌と診断され、試験を中止した。この被験者は最終評価時点で回復には至っていない。1 例（被験者 US042-006）は治験薬投与を 9 回受けた後に卵巣癌と診断され試験を中止し、治験薬最終投与 6 ヵ月後に死亡に至った。1 例（被験者 US042-009）は Day 469（治験薬投与 18 回後）に皮膚の扁平上皮癌と診断された。治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断し、被験者は試験を継続して回復に至った。

10 mg/kg 群では、1 例（被験者 US011-006）が Day 348（治験薬投与 14 回後）に基底細胞癌と診断された。1 例（被験者 US042-010）は Day 77（治験薬投与 4 回後）に皮膚の扁平上皮癌と診断された。いずれも治験薬の投与を継続し、回復に至った。

上記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診断された被験者は、子宮頚部癌第 0 期の 1 例（関連あるかもしれない）のみであった。

17.6.2. 注入後全身性反応

注入後全身性反応の概要を表 28 に示す。

注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かったが用量依存性は認められなかった。重篤／重度の注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ群及びベリムマブ 1 mg/kg 群（いずれも 0.7%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群（1.5%）の方が高かった。

よく見られた注入後全身性反応（いずれかの群で 2%超）は、悪心及び頭痛であった。想定された通り、大多数の注入後全身性反応が治験薬との因果関係があると判断された。

重篤及び／又は重度の注入後全身性反応の発現割合は全体で 1%未満であったが、プラセボ群（0.7%）及び 1 mg/kg 群（0.7%）と比べて 10 mg/kg 群（1.5%）の方が高かった。プラセボ群の 1 例を除く全例が、治験薬との因果関係があると判断された。重篤及び／又は重度の注入後全身性反応のうち過敏症に関連した事象は認められなかった。

表 28　注入後全身性反応の概要：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
注入後全身性反応発現例数	27 (9.8)	42 (15.5)	37 (13.6)
治験薬との因果関係がある事象 [1]	16 (5.8)	21 (7.7)	26 (9.5)
重篤な事象	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
重度の事象 [2]	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
重篤及び／又は重度の事象 [2]	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 [1]	0	2 (0.7)	3 (1.1)
治験薬との因果関係がある重度の事象 [1, 2]	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 [1, 2]	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
持続中の事象 [3]	0	0	0
最終連絡時に持続中の事象 [4]	0	0	0
治験薬の投与中断に至った事象	0	0	2 (0.7)
処置を必要とした重篤な事象 [5]	0	2 (0.7)	3 (1.1)
処置を必要とした重度の事象 [2]	0	1 (0.4)	3 (1.1)
処置を必要とした重篤及び／又は重度の事象 [2]	0	2 (0.7)	4 (1.5)
治験薬投与中止に至った事象	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
死亡 [6]	0	0	0

Data Source: BEL110751 CSR T82_W76, T104_W76, T105_W76, T106_W76

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. 重度（Grade 3 又は 4）
3. 最終来院時又は試験中止日に継続中（8 週間のフォローアップ期を除く）
4. 継続試験に移行せず本試験継続中の被験者で最終連絡時に継続中
5. 治験薬投与中断又は中止及び／又は注入後全身性反応に対する治療薬投与
6. 注入後全身性反応による死亡

注入後全身性反応を投与回別（投与 1～6 回目）に表 29 に示す。

投与 1 回目に注入後全身性反応を発現した被験者は、プラセボ群及びベリムマブ 1 mg/kg 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群の方が多かった。投与 1 回目に注入後全身性反応を発現した被験者は、全体の約 1/3 を占めてであった。投与 1 回目に発現した注入後全身性反応のうちほとんどが治験薬との因果関係があり、処置を必要としたのは半数以下であった。投与 1 回目に重篤及び／又は重度の注入後全身性反応を発現したのはプラセボ群の 1 例（嘔吐）のみであり、治験薬との因果関係はないと判断され処置も必要としなかった。

注入後全身性反応の発現割合は、投与 2 又は 3 回目以降低下傾向を示した。投与 2～6 回目の重篤及び／又は重度の注入後全身性反応は少なかった。その内訳は、プラセボ群 1 例（投与 3 回目に嘔吐）、10 mg/kg 群 4 例（投与 2 回目に注入に伴う反応 3 例、投与 6 回目に関節痛 1 例）であった。

表 29　投与回別（投与 1～6 回目）の注入後全身性反応：76 週（MITT 集団）

	投与 1 回目 n/N (%)	投与 2 回目 n/N (%)	投与 3 回目 n/N (%)	投与 4 回目 n/N (%)	投与 5 回目 n/N (%)	投与 6 回目 n/N (%)	すべての 投与回 n/N (%)
プラセボ群	9/275 (3.3)	3/266 (1.1)	5/262 (1.9)	1/256 (0.4)	2/244 (0.8)	1/242 (0.4)	27/275 (9.8)
1 mg/kg 群	10/271 (3.7)	8/259 (3.1)	5/254 (2.0)	5/255 (2.0)	4/247 (1.6)	2/243 (0.8)	42/271 (15.5)
10 mg/kg 群	13/273 (4.8)	13/261 (5.0)	1/257 (0.4)	4/254 (1.6)	2/248 (0.8)	2/243 (0.8)	37/273 (13.6)

Data Source: BEL110751 CSR T107_W76, T108_W76, T109_W76

17.6.2.1.　過敏症

治験薬の投与当日に発現した過敏症は 1 mg/kg 群の 4 例（1.5%）に認められ、プラセボ群及び 10 mg/kg 群では認められなかった（表 27）。4 例中 2 例は他剤に起因する薬物過敏症であった。治験薬の投与当日に発現した過敏症で、重篤／重度の事象は認められなかった。

なお、治験薬の投与翌日以降に発現した過敏症は、プラセボ群 5 例、1 mg/kg 群 10 例、10 mg/kg 群 7 例に認められた。1 mg/kg 群の 2 例を除き、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断された（環境アレルゲン又は他剤等が原因）。プラセボ群の重度の 1 例を除き、いずれも軽度～中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象は、1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 例であった。

17.6.3.　感染症

感染症の概略を表 30 に示す。

大部分の被験者が感染症を発現した。感染症の発現割合は、プラセボ群（69%）と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高かったが用量依存性は認められなかった（1 mg/kg 群 75%、10 mg/kg 群 74%）。治験薬との因果関係がある感染症、重篤又は重度の感染症、治験薬の投与中止又は中断に至った感染症の発現割合は、各群で同様であった。重篤及び／又は重度の感染症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断された事象が大部分を占めた 1 mg/kg 群（14/20 例）と比べて、プラセボ群（10/23 例）及び 10 mg/kg 群（9/22 例）は少なかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

表 30　感染症の概略：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
感染症発現例数	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)
治験薬との因果関係がある事象 [1]	80 (29.1)	79 (29.2)	67 (24.5)
重篤な事象	16 (5.8)	19 (7.0)	20 (7.3)
重度の事象 [2]	11 (4.0)	8 (3.0)	7 (2.6)
重篤及び／又は重度の事象 [2]	23 (8.4)	20 (7.4)	22 (8.1)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 [1]	8 (2.9)	12 (4.4)	8 (2.9)
治験薬との因果関係がある重度の事象 [1, 2]	4 (1.5)	8 (3.0)	4 (1.5)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 [1, 2]	10 (3.6)	14 (5.2)	9 (3.3)
持続中の事象 [3]	29 (10.5)	29 (10.7)	34 (12.5)
最終連絡時点で持続中の事象 [4]	17/130 (13.1)	13/116 (11.2)	20/125 (16.0)
治験薬の注入の中断に至った事象	29 (10.5)	32 (11.8)	35 (12.8)
治験薬の投与中止に至った事象	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
死亡 [5]	0	0	0

Data Source: BEL110751 CSR T61_W76

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. 重度（Grade 3 又は 4）
3. 最終来院日又は試験中止日（8 週間のフォローアップ期を除く）に有害事象が持続中だった被験者
4. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者のうち（分母）、最終連絡時に有害事象が持続中
5. 感染症が死因の死亡

よく見られた感染症（いずれかの群で発現割合 2%超）のうちプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が発現割合の高かった事象は、鼻咽頭炎、気管支炎（10 mg/kg 群のみ）、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ（1 mg/kg 群のみ）、鼻炎であった。一方、ベリムマブの各用量群の方が発現割合の低かった事象は、歯膿瘍であった。大部分の感染症が治験薬との因果関係はないと判断された。

特に重要な感染症

特に重要な感染症として、蜂巣炎、真菌感染、ヘルペスウイルス感染、敗血症、気道感染、日和見感染疑いを評価した。特に重要な感染症を表 31 に示す。

蜂巣炎及び気道感染の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。気道感染の発現割合はベリムマブの用量増加に伴い上昇傾向が示されたが、その他の特に重要な感染症では用量依存性は認められなかった。特に重要な感染症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであり、重篤又は重度の事象の発現割合は各群で同様であった。

1 例（10 mg/kg 群）に重篤かつ重度の日和見感染（播種性サイトメガロウイルス感染）が認められた。この事象は回復し、ベリムマブに対する処置は行われなかった。

表 31　特に重要な感染症：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
蜂巣炎 [1]	14 (5.1)	26 (9.6)	20 (7.3)
真菌感染	13 (4.7)	12 (4.4)	10 (3.7)
ヘルペスウイルス感染	28 (10.2)	26 (9.6)	25 (9.2)
敗血症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
気道感染 [2]	133 (48.4)	154 (56.8)	159 (58.2)
上気道感染	122 (44.4)	138 (50.9)	144 (52.7)
下気道感染	30 (10.9)	35 (12.9)	42 (15.4)
肺炎	7 (2.5)	10 (3.7)	10 (3.7)
日和見感染疑い	0	0	1 (0.4)

Data Source: BEL110751 CSR T68_W76

1. 丹毒、膿痂疹、膿瘍のような類似事象も含む。

2. MedDRA 高位語（HLT）の「気道感染 NEC」でコードされる気道感染は部位が特定（下部又は上部）されていないため、全ての気道感染のみに含まれる。

感染症の 100 人年当たりの発現率及び有病率

感染症の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも最初の 6 ヵ月間と比べて 7～12 ヵ月及び 13 ヵ月～試験終了までの方が低かった。ただし、感染症の 100 人年当たりの有病率では、いずれの群でも最初の 6 ヵ月間と比べて 7～12 ヵ月の方が高く、最初の 6 ヵ月間と 13 ヵ月～試験終了までは同程度であった。

17.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値は、Adult Toxicity Tables に従って 4 段階（Grade 1～4）で評価した。臨床検査値のグレード別の集計には最悪値を用いた。

血液学的及び凝固系検査で最も多く認められた Grade 3 又は 4 の異常はリンパ球減少であったが、発現割合は各群で同程度であった（プラセボ群 29%、1 mg/kg 群 29%、10 mg/kg 群 28%）。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低かった（プラセボ群 5.5%、1 mg/kg 群 2.6%、10 mg/kg 群 1.8%）。

血液生化学検査で Grade 3 又は 4 の異常を示した被験者は少なかった。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に、ベリムマブ投与の影響や用量依存性は認められなかった。

Grade 3 の尿蛋白増加がプラセボ群 4.8%、1 mg/kg 群 1.9%、10 mg/kg 群 5.6%の被験者で認められた（Grade 4 は認められなかった）。蛋白／クレアチニン比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他の 2 群（プラセボ群 5.5%、1 mg/kg 群 4.1%）と比べて 10 mg/kg 群（8.2%）の方が高かった。

免疫グロブリン値の低下は、予想されるベリムマブの薬理作用である。Grade 1 の IgG 減少の発現割合には治験薬投与の影響や用量依存性が認められたが、Grade 2 又は 3 では明らかな治験薬投与の影響及び用量依存性は認められなかった。Grade 4 の IgG 減少は認められなかった。IgG 値が LLN 未満となった被験者（ベリムマブの投与を受け、Grade 3 の IgG 減少を示した 2 例を含む）のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgA

及び IgM 値がベースラインに基準値であったが 76 週時に LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

17.8. その他の安全性評価

バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧の平均値及び中央値は、いずれの群でも試験期間を通して比較的安定していた。ベースラインから 76 週時までに、来院間に血圧が変動（2 mmHg 超）した被験者の割合には一貫した傾向は認められなかった。同様に、Post-hoc 解析として検討した血圧が基準範囲内の被験者の割合とステージ 2（収縮期 160～180 mmHg 未満、拡張期 100～110 mmHg）の高血圧の被験者の割合は、いずれの群も来院間で上下に変動した。ステージ 2 の高血圧の発現割合は、ベースラインと比べていずれの群でも 52 週時の方が低かったが、76 週時はベースラインと同程度であった。

Post-hoc 解析として検討したベースラインからの体重変化で、4 週時に統計学的に有意な群間差が認められた。4 週時のベースラインからの平均変化量（SD）はプラセボ群では 0.32（1.49）kg 増加したが、1 mg/kg 群では 0.05（1.50）kg 及び 10 mg/kg 群では 0.04（1.66）kg 減少した。しかし、76 週時の体重の変化量の平均値及び中央値に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

妊娠

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 6 例の妊娠が報告され（プラセボ群 1 例、1 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 2 例）、その内訳は被験者が 5 例、被験者のパートナーが 1 例であった。妊娠の転帰が報告された 5 例のうち、問題のある転帰は認められなかった。

17.9. 免疫原性

ベリムマブに対する免疫原性応答で 2 回以上の陽性又は最終評価時点で陽性を示した被験者を、持続性の陽性に分類した。持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ群 1 例（0.4%）、1 mg/kg 群 33 例（12.2%）、10 mg/kg 群 6 例（2.2%）であった。プラセボ群の 1 例は、いずれの時点でも検出可能な血清中ベリムマブ濃度は認められなかった。持続性又は一過性の陽性を示した被験者のうち 19 例が、中和抗体検査の実施が可能であった。そのうち、試験期間にベリムマブに対する中和抗体反応で陽性を示した被験者はプラセボ群 1 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。1 mg/kg 群の 2 例はいずれも試験中止に至っており、中止理由は効果不十分 1 例及び注入に伴う反応 1 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象の発現は認められていない。

17.10. ベリムマブの誤投与を受けた可能性のあるプラセボ群 17 例の安全性

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が 1 検体以上確認された被験者が 17 例認められた。この 17 例での安全性を検討した結果、有害事象の発現割合はプラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べても低かった。有害事象のカテゴリー別（治験薬との因果関係、重篤度／重症度、

治験薬の投与中断、治験薬の投与中止）でも同様の結果が示された。同じく、SOC 別の有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、特に重要な感染症の発現割合も、プラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べて全般的に低いか類似していた。例外として、17 例の方が発現割合の高かった事象は、感染症 77%（プラセボ群 69%）、上気道感染 59%（プラセボ群 43%）であった。

18. 薬物動態の結果

本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度の最高値は第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測のほぼ範囲内であったが、トラフ値は予測範囲を上回っていた。第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 20%増加及び 10 mg/kg 群で 36%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群の 56 日目で 2.6 倍、定常状態で 2.4 倍、10 mg/kg 群では 56 日目で 2.0 倍、定常状態で 2.5 倍）。

血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg 群の用量範囲間でほぼ用量比例性を示し、用量で補正した平均値では 2 用量間でわずかな差を示したのみであった（1 mg/kg 群で 3～24%低値）。

本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヵ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。

抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

19. ワクチン免疫応答への影響

Day 0 から過去 5 年（破傷風ワクチン、肺炎球菌ワクチン）又は 1 年（インフルエンザワクチン）以内にワクチン接種歴のある被験者を対象に、Day 0 及び 52 週来院時に各ワクチンに対する抗体を測定した。検体が得られたプラセボ群 73 例、1 mg/kg 群 89 例、10 mg/kg 群 72 例の被験者を対象に、ベリムマブのワクチン免疫応答への影響を検討した。

試験開始前に接種を受けた各ワクチンの免疫応答による防御の持続性に対し、ベリムマブの投与は大きな影響を示さなかった。

本試験では、試験中に接種を受けた破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザワクチンによる免疫応答へのベリムマブの影響も検討した。ベリムマブの各用量群及びプラセボ群のうち肺炎球菌ワクチン（7 例）、破傷風ワクチン（5 例）の接種を受けた被験者全員で免疫応答による防御が確認されたが、評価対象となった被験者は非常に少なく結論には至らなかった。毎年インフルエンザワクチンに含まれる型には重複があるため、試験中にインフルエンザワクチンの周期的接種を受けた被験者（89 例）の大部分が既に防御可能なレベルの抗体価を多数の型に対し保持していた。このため、ベリムマブの投与を受けた被験者はインフルエンザワクチンに対する免疫応答を示したが結論には至らなかった。

20. 結論

SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、SLE の疾患活動性の改善と良好な忍容性が示され、現在の SLE の標準治療と比べてより有用な治療法であることが示唆された。

有効性、バイオマーカー及び健康関連 QOL

- 本試験の有効性の主要評価項目には、第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果に基づく新たな評価基準である SRI を用いた。SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善し、BILAG で臨床的な悪化が認められず（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）、PGA が臨床的に悪化していない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者を SRI レスポンダーと定義した。
- SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率（最終解析時）で、ベリムマブ 10 mg/kg 群（43%）のプラセボ群（34%）に対する優越性が検証された（p=0.0167）。ベリムマブ 1 mg/kg 群のレスポンダー率（41%）はプラセボ群（34%）と比べて数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0889）。76 週時のレスポンダー率はプラセボ群（32%）と比べてベリムマブ群（いずれの用量群でも 39%）の方が数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。レスポンダー率は、24 週時（10 mg/kg 群）及び 36 週時（1 mg/kg 群）からプラセボ群と比べてベリムマブ群の方が数値的に高くなり、76 週時まで維持されていた。
- 52 週時のすべての感度分析及び 76 週時の LOCF 法による感度分析で、10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。SRI レスポンダーの構成要素の 1 つである SELENA SLEDAI スコアの改善基準を通常より高く設定した Post-hoc 感度分析でも、ベリムマブの効果の頑健かつ一貫した効果が複数の評価時点で認められた。特に、SELENA SLEDAI スコアの基準を 5、6、7、8 点以上の改善に設定した 52 及び 76 週時の結果では、プラセボ群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群のレスポンダー率の方が統計学的に有意に高かった。
- 52 週時の SRI レスポンダー率の各サブグループの結果は概ね同様であったが、層別因子の 1 つである人種のサブグループ（AIA vs. その他）で治療効果（プラセボ群 vs. ベリムマブの各用量群）に対する有意な交互作用が示された。この作用は、プラセボ群での異なるレスポンダー率の影響と考えられた。レスポンダー率は、プラセボ群の AIA 49%及びその他の人種 28%に対し、1 及び 10 mg/kg 群の両サブグループ間では 40～44%であった。
- 52 週時の SRI レスポンダー率における 10 mg/kg 群とプラセボ群との差に、地域差のある傾向が示された。西欧／イスラエル（27%）と比較して、米州（米国／カナダを除く）（-3.5%）及び米国／カナダ（3.5%）ではプラセボ群との差は小さかった。
- 52 週時に認められた治療効果に対する人種（AIA vs. その他）の有意な交互作用、黒人の被験者集団で認められたプラセボ群よりベリムマブの各用量群の方が低い SRI レスポ

ンダー率、及び 10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率に地域差のある傾向は、いずれも 76 週時まで持続した。

- AIA、米国／カナダ、黒人の被験者集団のベースラインの疾患特性に不均衡が認められており、ベリムマブの各用量群（特に 10 mg/kg 群）とプラセボ群との SRI レスポンダー率の比較に影響を及ぼした可能性がある。また、理由は不明だが、AIA のうちアラスカ先住民又はアメリカ先住民群のプラセボ群での SRI レスポンダー率も高かった。被験者数が少ないため、特に AIA 及び黒人の被験者集団の結果は慎重に解釈する必要がある。
- SFI による評価では、52 及び 76 週時までの最初の SLE flare までの期間（中央値）は 3 群で同程度であった。重度の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 34 及び 35%、10 mg/kg 群で 23 及び 28%の低下を示した（1 mg/kg 群で $p<0.05$）。併用薬の調節を制限した 24 週以降は、重度の SLE flare の発現リスクに対するベリムマブの各用量群の低減効果は更に明らかとなった。24 週以降の 100 人年当たりの SLE flare 率及び重度の SLE flare 率も、ベリムマブ投与により低下した。
- 24 週以降に BILAG で定義した SLE flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 31～33%、10 mg/kg 群で 24～27%の低下を示した（1 mg/kg 群で $p <0.05$）。
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 75 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群（13%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 19%で $p=0.2081$、10 mg/kg 群 18%で $p=0.4253$）の方が数値的に高かった。
- 重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコア変化量では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし、48 及び 52 週時には 1 mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。
- FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、1 mg/kg 群では 8～12 週時にかけて疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、12、32、48，52 及び 76 週時にはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。10 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが、1 mg/kg 群と比べて改善は小さかった。
- プラセボ群と比べて、ベリムマブの各用量群では IgG 値及び抗 dsDNA 抗体価の速やかで持続した低下が示され、補体濃度（C3 及び C4）は上昇した。抗 Sm 抗体、aCL 抗体（IgA）及び抗リボソーム P 抗体の統計学的に有意な低下が 10 mg/kg 群で認められた。
- ベースラインに抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体及び aCL 抗体が陽性であった被験者のうち、52 及び 76 週時までに陰性に転じた被験者の割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。
- ベリムマブは、52 及び 76 週時に B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化、形質細胞及び SLE サブセット）を有意に低下させた。メモリーB 細胞は、初期に

増加した後に緩やかにベースラインのレベルまで減少した。52 及び 76 週時には、ベリムマブの投与を受けた被験者で T 細胞の減少は認められなかった。

安全性

- SLE の標準治療にベリムマブの各用量（1 及び 10 mg/kg）を追加投与した結果、全般に良好な忍容性を示した。76 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合にベリムマブの各用量群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は見られず、ベリムマブの明らかな用量依存性は認められなかった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。
- 試験期間中に 3 例が死亡した（1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 1 例）。死亡に至った重篤な有害事象の検討から、問題となるシグナルは検出されなかった。
- SOC「心臓障害」の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かったが、大多数の事象は軽度又は中等度で治験薬との因果関係は認められなかった。重篤、重度又は治験薬との因果関係がある有害事象の SOC「心臓障害」の発現割合に、群間差は認められなかった。
- うつ病及び自殺／自傷に関連した有害事象の発現割合は 10 mg/kg 群でやや高く、主にうつ病によるものであった。重篤なうつ病を発現した被験者は、全員がうつ病の病歴があり抗うつ薬の投与を受けていた。治験薬の投与中止に至ったうつ病は認められなかった。
- 胃腸感染の発現割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高く、主にウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染及び胃腸感染によるものであった。ほとんどの胃腸感染は、重篤ではなく治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。
- 重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現率も 1%未満と低かった。
- 試験期間に大多数の被験者が 1 件以上の感染症を発現した。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は認められず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合には治験薬投与による明らかな影響は見られなかった。特に重要な感染症のうち、蜂巣炎及び気道感染の発現割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。1 例（10 mg/kg 群）に、重篤かつ重度の日和見感染（播種性サイトメガロウイルス感染）が認められた。この事象は回復し、ベリムマブに対する処置は行われなかった。
- 試験期間に 7 例が悪性新生物と診断された（プラセボ群 1 例、1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 2 例）。4 例は固形癌、3 例は非メラノーマ性皮膚癌であった。1 mg/kg 群 1 例の悪性腫瘍（子宮頚部癌）は、治験責任医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。
- 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 6 例の妊娠が報告され、その内訳は被験者が 5 例、被験者のパートナーが 1 例であった。妊娠の転帰が報告された 5 例のうち、問題のある転帰は認められなかった。
- 最も多く発現した重度の臨床検査値異常はリンパ球減少であったが、発現割合は各群で同程度であった。免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）値の減少は、予期されたベリムマ

ブの薬理作用である。Grade 1 の IgG 低値の発現割合には治験薬投与の影響や用量依存性が認められたが、Grade 2 又は 3 では明らかな治験薬投与の影響及び用量依存性は認められなかった。Grade 4 の IgG 低値は認められなかった。その他の臨床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群で同程度であった。

- 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の感染症の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも 1〜6 ヵ月と比べて 7〜12 ヵ月の方が低かった。
- ベリムマブに対する免疫原性応答で持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.4%、1 mg/kg 群 12%、10 mg/kg 群 2.2%であった。試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ群 1 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。1 mg/kg 群の 2 例はいずれも試験中止に至っており、中止理由は効果不十分 1 例及び注入に伴う反応 1 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象の発現は認められなかった。
- 試験開始前に接種を受けた各ワクチンに対する防御的な免疫応答の持続性に対し、ベリムマブの投与は大きな影響を示さなかった。これは、メモリーB 細胞数が維持されたバイオマーカーでの結果と一致していた。

薬物動態

- 第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測に対し、本試験で示された血清中ベリムマブ濃度の最高値はほぼ予測範囲内であったが、トラフ値は予測範囲を上回っていた。第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 20%増加及び 10 mg/kg 群で 36%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群の 56 日目で 2.6 倍、定常状態で 2.4 倍、10 mg/kg 群では 56 日目で 2.0 倍、定常状態で 2.5 倍）。
- 血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg の用量範囲間でほぼ用量比例性を示し、用量で補正した平均値では 2 用量間でわずかな差を示したのみであった（1 mg/kg 群で 3〜24%低値）。
- 本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヵ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。
- 抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

21. 報告書の日付

- 総括報告書（[redacted]年[redacted]月）
- 薬物動態報告書（[redacted]年[redacted]月）
- ワクチン報告書（[redacted]年[redacted]月）

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	251 (91.3%)	251 (92.6%)	251 (91.9%)	120 (43.6%)	116 (42.8%)	101 (37.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	35 (12.7%)	30 (11.1%)	28 (10.3%)	10 (3.6%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	15 (5.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	6 (2.2%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	15 (5.5%)	24 (8.9%)	30 (11.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	15 (5.5%)	23 (8.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
回転性めまい Vertigo	9 (3.3%)	13 (4.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	97 (35.3%)	115 (42.4%)	114 (41.8%)	18 (6.5%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	24 (8.7%)	41 (15.1%)	43 (15.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)
下痢 Diarrhoea	23 (8.4%)	34 (12.5%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	18 (6.5%)	19 (7.0%)	23 (8.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腹痛 Abdominal pain	15 (5.5%)	18 (6.6%)	14 (5.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (2.9%)	17 (6.3%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.2%)	15 (5.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
便秘 Constipation	8 (2.9%)	7 (2.6%)	9 (3.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	8 (2.9%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	81 (29.5%)	84 (31.0%)	85 (31.1%)	19 (6.9%)	16 (5.9%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	24 (8.7%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
発熱 Pyrexia	20 (7.3%)	21 (7.7%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	20 (7.3%)	25 (9.2%)	24 (8.8%)	0	0	1 (0.4%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	10 (3.6%)	7 (2.6%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	4 (1.5%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
免疫系障害 Immune system disorders	12 (4.4%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	5 (1.8%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	185 (67.3%)	196 (72.3%)	196 (71.8%)	77 (28.0%)	77 (28.4%)	63 (23.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	50 (18.2%)	51 (18.8%)	53 (19.4%)	22 (8.0%)	19 (7.0%)	17 (6.2%)
尿路感染 Urinary tract infection	39 (14.2%)	46 (17.0%)	41 (15.0%)	8 (2.9%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.4%)	24 (8.9%)	38 (13.9%)	9 (3.3%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)
副鼻腔炎 Sinusitis	25 (9.1%)	19 (7.0%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	20 (7.3%)	15 (5.5%)	30 (11.0%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	13 (4.7%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	11 (4.0%)	15 (5.5%)	14 (5.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	10 (3.6%)	17 (6.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	14 (5.2%)	13 (4.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
インフルエンザ Influenza	9 (3.3%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	14 (5.2%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (1.5%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	8 (2.9%)	8 (3.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	5 (1.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	5 (1.8%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	46 (16.7%)	52 (19.2%)	55 (20.1%)	0	1 (0.4%)	0
転倒・転落 Fall	4 (1.5%)	9 (3.3%)	8 (2.9%)	0	0	0
挫傷 Contusion	3 (1.1%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	29 (10.5%)	29 (10.7%)	26 (9.5%)	6 (2.2%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)
体重増加 Weight increased	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	21 (7.6%)	20 (7.4%)	35 (12.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (2.5%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	114 (41.5%)	120 (44.3%)	116 (42.5%)	10 (3.6%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
関節痛 Arthralgia	38 (13.8%)	39 (14.4%)	37 (13.6%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	24 (8.9%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	19 (6.9%)	22 (8.1%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	11 (4.0%)	11 (4.1%)	22 (8.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 Sle arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.5%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋痙縮 Muscle spasms	11 (4.0%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎 Bursitis	7 (2.5%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.8%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頚部痛 Neck pain	5 (1.8%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	83 (30.2%)	90 (33.2%)	92 (33.7%)	20 (7.3%)	12 (4.4%)	22 (8.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	51 (18.8%)	41 (15.0%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	4 (1.5%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	31 (11.3%)	48 (17.7%)	38 (13.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	12 (4.4%)	23 (8.5%)	14 (5.1%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	8 (2.9%)	15 (5.5%)	16 (5.9%)	0	0	0
不安 Anxiety	8 (2.9%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	25 (9.1%)	15 (5.5%)	18 (6.6%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (22.9%)	73 (26.9%)	68 (24.9%)	13 (4.7%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	12 (4.4%)	18 (6.6%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.9%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	7 (2.5%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (1.8%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	6 (2.2%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	88 (32.0%)	93 (34.3%)	90 (33.0%)	15 (5.5%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	11 (4.0%)	17 (6.3%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	8 (2.9%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	5 (1.8%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	6 (2.2%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	3 (1.1%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
血管障害 Vascular disorders	33 (12.0%)	28 (10.3%)	28 (10.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
高血圧 Hypertension	20 (7.3%)	11 (4.1%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	0	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	253 (92.0%)	253 (93.4%)	253 (92.7%)	123 (44.7%)	120 (44.3%)	104 (38.1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	41 (14.9%)	32 (11.8%)	29 (10.6%)	12 (4.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	18 (6.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	8 (2.9%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	17 (6.2%)	28 (10.3%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	6 (2.2%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	16 (5.8%)	25 (9.2%)	17 (6.2%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
回転性めまい Vertigo	10 (3.6%)	13 (4.8%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
眼障害 Eye disorders	26 (9.5%)	34 (12.5%)	35 (12.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	6 (2.2%)	0	0	2 (0.7%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	105 (38.2%)	121 (44.6%)	122 (44.7%)	20 (7.3%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	27 (9.8%)	43 (15.9%)	46 (16.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	13 (4.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下痢 Diarrhoea	28 (10.2%)	35 (12.9%)	33 (12.1%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	19 (6.9%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
腹痛 Abdominal pain	16 (5.8%)	20 (7.4%)	18 (6.6%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	9 (3.3%)	19 (7.0%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	0	0
便秘 Constipation	10 (3.6%)	8 (3.0%)	11 (4.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.2%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	84 (30.5%)	91 (33.6%)	89 (32.6%)	20 (7.3%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	25 (9.1%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.6%)	26 (9.6%)	26 (9.5%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発熱 Pyrexia	21 (7.6%)	23 (8.5%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.7%)	11 (4.1%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
免疫系障害 Immune system disorders	15 (5.5%)	19 (7.0%)	8 (2.9%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	8 (2.9%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	190 (69.1%)	202 (74.5%)	202 (74.0%)	80 (29.1%)	79 (29.2%)	66 (24.2%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	58 (21.1%)	53 (19.6%)	54 (19.8%)	26 (9.5%)	21 (7.7%)	19 (7.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	43 (15.6%)	50 (18.5%)	44 (16.1%)	11 (4.0%)	22 (8.1%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	24 (8.7%)	29 (10.7%)	43 (15.8%)	10 (3.6%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	28 (10.2%)	21 (7.7%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	21 (7.6%)	19 (7.0%)	32 (11.7%)	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	15 (5.5%)	18 (6.6%)	15 (5.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	14 (5.1%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.4%)	17 (6.3%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	15 (5.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
インフルエンザ Influenza	12 (4.4%)	19 (7.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	15 (5.5%)	11 (4.0%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	7 (2.5%)	12 (4.4%)	13 (4.8%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	9 (3.3%)	10 (3.7%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	6 (2.2%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯膿瘍 Tooth abscess	12 (4.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	5 (1.8%)	1 (0.4%)
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	6 (2.2%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喉頭炎 Laryngitis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	53 (19.3%)	56 (20.7%)	59 (21.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転倒・転落 Fall	7 (2.5%)	11 (4.1%)	10 (3.7%)	0	0	0
挫傷 Contusion	5 (1.8%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	3 (1.1%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	6 (2.2%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
臨床検査 Investigations	32 (11.6%)	34 (12.5%)	29 (10.6%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
体重増加 Weight increased	8 (2.9%)	12 (4.4%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	24 (8.7%)	22 (8.1%)	37 (13.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (2.9%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (43.3%)	128 (47.2%)	124 (45.4%)	11 (4.0%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	43 (15.6%)	43 (15.9%)	41 (15.0%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	26 (9.6%)	27 (9.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	22 (8.0%)	24 (8.9%)	19 (7.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	13 (4.7%)	12 (4.4%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	8 (2.9%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	13 (4.7%)	7 (2.6%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
関節腫脹 Joint swelling	8 (2.9%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
滑液包炎 Bursitis	8 (2.9%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	6 (2.2%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	84 (30.5%)	97 (35.8%)	100 (36.6%)	21 (7.6%)	15 (5.5%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	56 (20.7%)	44 (16.1%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	5 (1.8%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (2.9%)	12 (4.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)	0	2 (0.7%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	33 (12.0%)	53 (19.6%)	45 (16.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	13 (4.7%)	27 (10.0%)	17 (6.2%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	10 (3.6%)	16 (5.9%)	20 (7.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不安 Anxiety	10 (3.6%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	28 (10.2%)	16 (5.9%)	22 (8.1%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	31 (11.4%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67 (24.4%)	84 (31.0%)	73 (26.7%)	14 (5.1%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	15 (5.5%)	21 (7.7%)	26 (9.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	9 (3.3%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	9 (3.3%)	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	6 (2.2%)	11 (4.1%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
胸膜炎 Pleurisy	4 (1.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	94 (34.2%)	97 (35.8%)	97 (35.5%)	16 (5.8%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	12 (4.4%)	17 (6.3%)	20 (7.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.6%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	6 (2.2%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	7 (2.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	4 (1.5%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (13.1%)	30 (11.1%)	32 (11.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧 Hypertension	21 (7.6%)	13 (4.8%)	15 (5.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	251 (91.3%)	251 (92.6%)	251 (91.9%)	120 (43.6%)	116 (42.8%)	101 (37.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	35 (12.7%)	30 (11.1%)	28 (10.3%)	10 (3.6%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	15 (5.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	6 (2.2%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
好中球減少症 Neutropenia	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
特発性血腫 Spontaneous haematoma	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胸腺腫大 Thymus enlargement	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	15 (5.5%)	24 (8.9%)	30 (11.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
狭心症 Angina pectoris	3 (1.1%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不整脈 Arrhythmia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁疾患 Aortic valve disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
徐脈性不整脈 Bradyarrhythmia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
右脚ブロック Bundle branch block right	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
心停止 Cardiac arrest	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心不全 Cardiac failure	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
先天性大動脈弁閉鎖不全 Congenital aortic valve incompetence	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
左室流出路閉塞 Left ventricle outflow tract obstruction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	15 (5.5%)	23 (8.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
回転性めまい Vertigo	9 (3.3%)	13 (4.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴 Tinnitus	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
メニエール病 Meniere's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	1 (0.4%)
甲状腺腫 Goitre	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
クッシング様 Cushingoid	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	21 (7.6%)	26 (9.6%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
眼乾燥 Dry eye	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
白内障 Cataract	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
複視 Diplopia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
強膜炎 Scleritis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
緑内障 Glaucoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
乾性角結膜炎 Keratoconjunctivitis sicca	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼球乾燥 Xerophthalmia	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
霰粒腫 Chalazion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜嚢胞 Conjunctival cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜刺激 Conjunctival irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
角膜沈着物 Corneal deposits	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼湿疹 Eczema eyelids	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
上強膜炎 Episcleritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼のアレルギー Eye allergy	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼球浮腫 Eye oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
白色瞳孔 Leukocoria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳頭出血 Optic disc haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
光視症 Photopsia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網膜症 Retinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
強膜出血 Scleral haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	97 (35.3%)	115 (42.4%)	114 (41.8%)	18 (6.5%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	24 (8.7%)	41 (15.1%)	43 (15.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)
下痢 Diarrhoea	23 (8.4%)	34 (12.5%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
嘔吐 Vomiting	18 (6.5%)	19 (7.0%)	23 (8.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
腹痛 Abdominal pain	15 (5.5%)	18 (6.6%)	14 (5.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (2.9%)	17 (6.3%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.2%)	15 (5.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
便秘 Constipation	8 (2.9%)	7 (2.6%)	9 (3.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	8 (2.9%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
齲歯 Dental caries	4 (1.5%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
食中毒 Food poisoning	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
痔核 Haemorrhoids	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
食道痙攣 Oesophageal spasm	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
逆流性胃炎 Reflux gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹部癒着 Abdominal adhesions	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
クローン病 Crohn's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌炎 Glossitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
イレウス Ileus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口唇水疱 Lip blister	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口唇乾燥 Lip dry	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口腔内黒斑症 Melanoplakia oral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯状態不良 Poor dental condition	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
直腸炎 Proctitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
直腸ポリープ Rectal polyp	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液管閉塞 Salivary duct obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の脱落 Tooth loss	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	81 (29.5%)	84 (31.0%)	85 (31.1%)	19 (6.9%)	16 (5.9%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	24 (8.7%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発熱 Pyrexia	20 (7.3%)	21 (7.7%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	20 (7.3%)	25 (9.2%)	24 (8.8%)	0	0	1 (0.4%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	10 (3.6%)	7 (2.6%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	4 (1.5%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
倦怠感 Malaise	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
疼痛 Pain	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
無力症 Asthenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
顔面浮腫 Face oedema	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
胸痛 Chest pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位腫脹 Infusion site swelling	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
死亡 Death	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪壊死 Fat necrosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口渇 Thirst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位紅斑 Vaccination site erythema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹 Venipuncture site swelling	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (2.2%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢機能不全 Gallbladder non-functioning	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝炎 Hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	12 (4.4%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	5 (1.8%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
アトピー Atopy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ラテックスアレルギー Latex allergy	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	185 (67.3%)	196 (72.3%)	196 (71.8%)	77 (28.0%)	77 (28.4%)	63 (23.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	50 (18.2%)	51 (18.8%)	53 (19.4%)	22 (8.0%)	19 (7.0%)	17 (6.2%)
尿路感染 Urinary tract infection	39 (14.2%)	46 (17.0%)	41 (15.0%)	8 (2.9%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.4%)	24 (8.9%)	38 (13.9%)	9 (3.3%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔炎 Sinusitis	25 (9.1%)	19 (7.0%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	20 (7.3%)	15 (5.5%)	30 (11.0%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	13 (4.7%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	11 (4.0%)	15 (5.5%)	14 (5.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	10 (3.6%)	17 (6.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	14 (5.2%)	13 (4.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
インフルエンザ Influenza	9 (3.3%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	14 (5.2%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (1.5%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	8 (2.9%)	8 (3.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	5 (1.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	5 (1.8%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (1.8%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
腟感染 Vaginal infection	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
外耳炎 Otitis externa	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯感染 Tooth infection	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ Furuncle	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
細菌性腟炎 Vaginitis bacterial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
陰部ヘルペス Genital herpes	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染 Herpes zoster infection neurological	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
気道感染 Respiratory tract infection	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
気管炎 Tracheitis	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
胃腸感染 Gastrointestinal infection	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0
歯肉感染 Gingival infection	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
創傷感染 Wound infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
丹毒 Erysipelas	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
毛包炎 Folliculitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	0	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
菌血症 Bacteraemia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性胃腸感染 Gastrointestinal bacterial infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
多神経分節性帯状疱疹 Herpes zoster multi-dermatomal	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
咬傷感染 Infected bites	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎感染 Kidney infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
爪カンジダ症 Nail candida	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔ウイルス感染 Oral viral infection	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
処置後感染 Post procedural infection	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
水痘 Varicella	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹壁膿瘍 Abdominal wall abscess	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
四肢膿瘍 Abscess limb	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ダニ症 Acariasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性水疱 Blister infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎 Bursitis infective staphylococcal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
涙小管炎 Dacryocanaliculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯瘻 Dental fistula	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
播種性サイトメガロウイルス感染 Disseminated cytomegaloviral infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳感染 Ear infection	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
壊疽 Gangrene	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎 Gastroenteritis clostridial	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胃腸真菌感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性性器感染 Genital infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
泌尿生殖器クラミジア感染 Genitourinary chlamydia infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
手足口病 Hand-foot-and-mouth disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Ｂ型肝炎 Hepatitis b	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫 Infected sebaceous cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染 Infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性リンパ節炎 Lymphadenitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎 Meningitis aseptic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ムンプス Mumps	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
爪感染 Nail infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
耳下腺炎 Parotitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
軟骨膜炎 Perichondritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
腹膜感染 Peritoneal infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感染性静脈炎 Phlebitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
原発性異型肺炎 Pneumonia primary atypical	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
処置後蜂巣炎 Post procedural cellulitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症 Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
汗腺感染 Sweat gland infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
股部白癬 Tinea cruris	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
癜風 Tinea versicolour	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ウイルス性気管気管支炎 Tracheobronchitis viral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クラミジア性腟炎 Vaginitis chlamydial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	46 (16.7%)	52 (19.2%)	55 (20.1%)	0	1 (0.4%)	0
転倒・転落 Fall	4 (1.5%)	9 (3.3%)	8 (2.9%)	0	0	0
挫傷 Contusion	3 (1.1%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
熱傷 Thermal burn	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
靱帯断裂 Ligament rupture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋断裂 Muscle rupture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
第１度熱傷 Burns first degree	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
凍瘡 Chillblains	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
医療機器に対する不耐性 Device intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
外耳道擦過傷 Ear canal abrasion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
毒物曝露 Exposure to toxic agent	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
異物による損傷 Foreign body trauma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尾骨骨折 Fractured coccyx	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉損傷 Gingival injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
切開部位合併症 Incision site complication	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
靭帯損傷 Ligament injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性高山病 Mountain sickness acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
麻薬中毒 Narcotic intoxication	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経損傷 Nerve injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
術中出血 Operative haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎周囲血腫 Perirenal haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後発熱 Postoperative fever	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置合併症 Procedural complication	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
骨格損傷 Skeletal injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
スポーツ損傷 Sports injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
創し開 Wound dehiscence	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	29 (10.5%)	29 (10.7%)	26 (9.5%)	6 (2.2%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)
体重増加 Weight increased	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
体重減少 Weight decreased	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチン増加 Blood creatine increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中細菌検出 Bacteria blood identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝生検異常 Biopsy liver abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨密度増加 Bone density increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
上部消化管内視鏡検査異常 Endoscopy upper gastrointestinal tract abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿真菌検査陽性 Fungus urine test positive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ＩＮＲ増加 International normalised ratio increased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝スキャン異常 Liver scan abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
単球数減少 Monocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脈拍異常 Pulse abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	21 (7.6%)	20 (7.4%)	35 (12.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (2.5%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
食欲不振 Anorexia	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
痛風 Gout	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin d deficiency	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液量増加症 Hypervolaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin b complex deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin b12 deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	114 (41.5%)	120 (44.3%)	116 (42.5%)	10 (3.6%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	38 (13.8%)	39 (14.4%)	37 (13.6%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	24 (8.9%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋肉痛 Myalgia	19 (6.9%)	22 (8.1%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	11 (4.0%)	11 (4.1%)	22 (8.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 Sle arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.5%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋痙縮 Muscle spasms	11 (4.0%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎 Bursitis	7 (2.5%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.8%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頚部痛 Neck pain	5 (1.8%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
肋軟骨炎 Costochondritis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱鞘炎 Tenosynovitis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
腱炎 Tendonitis	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋炎 Myositis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
病的骨折 Pathological fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼠径部痛 Groin pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢の結節 Nodule on extremity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
指変形 Finger deformity	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板腔狭窄 Intervertebral disc space narrowing	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節拘縮 Joint contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
中足骨痛 Metatarsalgia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋攣縮 Muscle twitching	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膝蓋大腿部痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤変形 Pelvic deformity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨膜炎 Periostitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性筋炎 Polymyositis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
横紋筋融解 Rhabdomyolysis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脊柱変形 Spinal deformity	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱性拘縮 Tendinous contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腱障害 Tendon disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
転子部症候群 Trochanteric syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 Cervicitis human papilloma virus	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織の良性新生物 Benign soft tissue neoplasm	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱乳頭腫 Bladder papilloma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳癌 Breast cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃のカルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour of the stomach	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮頚部癌第０期 Cervix carcinoma stage 0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
モートン神経腫 Morton's neuroma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口腔の良性新生物 Oral neoplasm benign	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
卵巣癌 Ovarian cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下垂体の良性腫瘍 Pituitary tumour benign	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	83 (30.2%)	90 (33.2%)	92 (33.7%)	20 (7.3%)	12 (4.4%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	51 (18.8%)	41 (15.0%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	4 (1.5%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	5 (1.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
失神寸前の状態 Presyncope	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
傾眠 Somnolence	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
痙攣 Convulsion	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
失神 Syncope	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
健忘 Amnesia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
異常感覚 Dysaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経精神ループス Neuropsychiatric lupus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
後頭神経痛 Occipital neuralgia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
振戦 Tremor	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
視野欠損 Visual field defect	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
失語症 Aphasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
運動失調 Ataxia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
頚動脈疾患 Carotid artery disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚髄神経根痛 Cervical root pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ジスキネジー Dyskinesia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
てんかん Epilepsy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
顔面神経麻痺 Facial palsy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
顔面不全麻痺 Facial paresis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
頭蓋内血腫 Intracranial haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳圧低下 Intracranial hypotension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性単ニューロパチー Mononeuropathy multiplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不全単麻痺 Monoparesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
横断性脊髄炎 Myelitis transverse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経炎 Neuritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰仙部神経根炎 Radiculitis lumbosacral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
神経根障害 Radiculopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤 Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
睡眠期リズム障害 Sleep phase rhythm disturbance	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊髄圧迫 Spinal cord compression	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尺骨神経炎 Ulnar neuritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管炎 Vasculitis cerebral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	31 (11.3%)	48 (17.7%)	38 (13.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	12 (4.4%)	23 (8.5%)	14 (5.1%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	8 (2.9%)	15 (5.5%)	16 (5.9%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不安 Anxiety	8 (2.9%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
悪夢 Nightmare	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
激越 Agitation	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
双極 1 型障害 Bipolar i disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
不快気分 Dysphoria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
初期不眠症 Initial insomnia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
躁病 Mania	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化 Mood altered	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心因性疼痛障害 Psychogenic pain disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ストレス Stress	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	25 (9.1%)	15 (5.5%)	18 (6.6%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎結石症 Nephrolithiasis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
排尿困難 Dysuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血尿 Haematuria	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
白血球尿 Leukocyturia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱憩室 Bladder diverticulum	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱肉柱形成 Bladder trabeculation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
肋骨脊柱角圧痛 Costovertebral angle tenderness	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膜性糸球体腎炎 Glomerulonephritis membranous	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿 Glycosuria	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多尿 Polyuria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腎不全 Renal failure	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外尿道口狭窄 Urethral meatus stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
月経過多 Menorrhagia	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
不規則月経 Menstruation irregular	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
無月経 Amenorrhoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
卵巣嚢胞破裂 Ovarian cyst ruptured	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
子宮付属器嚢胞 Adnexa uteri cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮頚部障害 Cervix disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
性器発疹 Genital rash	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
膣嚢胞 Vaginal cyst	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
外陰膣乾燥 Vulvovaginal dryness	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
外陰膣痛 Vulvovaginal pain	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房壊死 Breast necrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
性交出血 Coital bleeding	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳汁漏出症 Galactorrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
出血性卵巣嚢胞 Haemorrhagic ovarian cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血性乳頭滲出液 Nipple exudate bloody	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺閉塞 Prostatic obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺腫大 Prostatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痛 Uterine pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痙攣 Uterine spasm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮腟脱 Uterovaginal prolapse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腟障害 Vaginal disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (22.9%)	73 (26.9%)	68 (24.9%)	13 (4.7%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	12 (4.4%)	18 (6.6%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.9%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	7 (2.5%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (1.8%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	6 (2.2%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
喘息 Asthma	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成 Oropharyngeal blistering	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害 Lung disorder	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害 Nasal mucosal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
咽頭障害 Pharyngeal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
縮小肺症候群 Shrinking lung syndrome	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥 Dry throat	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
アレルギー性喉頭炎 Laryngitis allergic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
器質化肺炎 Organising pneumonia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺動脈高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
いびき Snoring	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	88 (32.0%)	93 (34.3%)	90 (33.0%)	15 (5.5%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発疹 Rash	11 (4.0%)	17 (6.3%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	8 (2.9%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	5 (1.8%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	6 (2.2%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	3 (1.1%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
ざ瘡 Acne	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
血管浮腫 Angioedema	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
酒さ Rosacea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
乾癬 Psoriasis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
丘疹 Rash papular	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
休止期脱毛 Alopecia effluvium	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ばら色粃糠疹 Pityriasis rosea	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
痂皮 Scab	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肢端皮膚炎 Acrodermatitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水疱 Blister	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝斑 Chloasma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
紅色汗疹 Heat rash	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
皮膚疼痛 Pain of skin	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応 Photosensitivity allergic reaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
白色粃糠疹 Pityriasis alba	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚壊死 Skin necrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚小結節 Skin nodule	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
出血性皮膚潰瘍 Skin ulcer haemorrhage	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	33 (12.0%)	28 (10.3%)	28 (10.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧 Hypertension	20 (7.3%)	11 (4.1%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	0	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血管障害 Angiopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腿動脈塞栓症 Femoral artery embolism	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症 Subclavian vein thrombosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	253 (92.0%)	253 (93.4%)	253 (92.7%)	123 (44.7%)	120 (44.3%)	104 (38.1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	41 (14.9%)	32 (11.8%)	29 (10.6%)	12 (4.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	18 (6.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	8 (2.9%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
好中球減少症 Neutropenia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ節痛 Lymph node pain	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胸腺腫大 Thymus enlargement	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	17 (6.2%)	28 (10.3%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	6 (2.2%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
狭心症 Angina pectoris	4 (1.5%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心膜炎 Pericarditis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁疾患 Aortic valve disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
徐脈性不整脈 Bradyarrhythmia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
右脚ブロック Bundle branch block right	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
心停止 Cardiac arrest	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心不全 Cardiac failure	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胸膜心膜炎 Pleuropericarditis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
先天性大動脈弁閉鎖不全 Congenital aortic valve incompetence	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
左室流出路閉塞 Left ventricle outflow tract obstruction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	16 (5.8%)	25 (9.2%)	17 (6.2%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
回転性めまい Vertigo	10 (3.6%)	13 (4.8%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴 Tinnitus	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳閉 Ear congestion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳不快感 Ear discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	7 (2.5%)	2 (0.7%)	8 (2.9%)	0	0	1 (0.4%)
甲状腺腫 Goitre	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
クッシング様 Cushingoid	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
自己免疫性甲状腺炎 Autoimmune thyroiditis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	26 (9.5%)	34 (12.5%)	35 (12.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
眼乾燥 Dry eye	3 (1.1%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
白内障 Cataract	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	6 (2.2%)	0	0	2 (0.7%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
緑内障 Glaucoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
乾性角結膜炎 Keratoconjunctivitis sicca	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
眼球乾燥 Xerophthalmia	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼湿疹 Eczema eyelids	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
眼のアレルギー Eye allergy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
霰粒腫 Chalazion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網脈絡膜症 Chorioretinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜嚢胞 Conjunctival cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
結膜刺激 Conjunctival irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
角膜沈着物 Corneal deposits	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼の障害 Eye disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼球浮腫 Eye oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
角膜炎 Keratitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
角膜症 Keratopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
白色瞳孔 Leukocoria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳頭出血 Optic disc haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
光視症 Photopsia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
網膜症 Retinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
強膜出血 Scleral haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
視力障害 Visual impairment	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	105 (38.2%)	121 (44.6%)	122 (44.7%)	20 (7.3%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	27 (9.8%)	43 (15.9%)	46 (16.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	13 (4.8%)
下痢 Diarrhoea	28 (10.2%)	35 (12.9%)	33 (12.1%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	19 (6.9%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腹痛 Abdominal pain	16 (5.8%)	20 (7.4%)	18 (6.6%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	9 (3.3%)	19 (7.0%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	0	0
便秘 Constipation	10 (3.6%)	8 (3.0%)	11 (4.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.2%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
齲歯 Dental caries	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痔核 Haemorrhoids	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
食中毒 Food poisoning	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.4%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
食道痙攣 Oesophageal spasm	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性胃炎 Reflux gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹部癒着 Abdominal adhesions	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
クローン病 Crohn's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌炎 Glossitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
イレウス Ileus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腸出血 Intestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口唇水疱 Lip blister	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇乾燥 Lip dry	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
弛緩歯 Loose tooth	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口腔内黒斑症 Melanoplakia oral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯状態不良 Poor dental condition	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
直腸炎 Proctitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
直腸ポリープ Rectal polyp	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液管閉塞 Salivary duct obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の脱落 Tooth loss	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	84 (30.5%)	91 (33.6%)	89 (32.6%)	20 (7.3%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
疲労 Fatigue	25 (9.1%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.6%)	26 (9.6%)	26 (9.5%)	0	0	1 (0.4%)
発熱 Pyrexia	21 (7.6%)	23 (8.5%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.7%)	11 (4.1%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
倦怠感 Malaise	5 (1.8%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
疼痛 Pain	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
無力症 Asthenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
顔面浮腫 Face oedema	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
胸痛 Chest pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位腫脹 Infusion site swelling	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
死亡 Death	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物不耐性 Drug intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬剤離脱症候群 Drug withdrawal syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪壊死 Fat necrosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口渇 Thirst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ワクチン接種部位紅斑 Vaccination site erythema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹 Venipuncture site swelling	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (2.2%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢機能不全 Gallbladder non-functioning	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝炎 Hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	15 (5.5%)	19 (7.0%)	8 (2.9%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	8 (2.9%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
アトピー Atopy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ラテックスアレルギー Latex allergy	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	190 (69.1%)	202 (74.5%)	202 (74.0%)	80 (29.1%)	79 (29.2%)	66 (24.2%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	58 (21.1%)	53 (19.6%)	54 (19.8%)	26 (9.5%)	21 (7.7%)	19 (7.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	43 (15.6%)	50 (18.5%)	44 (16.1%)	11 (4.0%)	22 (8.1%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	24 (8.7%)	29 (10.7%)	43 (15.8%)	10 (3.6%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	28 (10.2%)	21 (7.7%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	21 (7.6%)	19 (7.0%)	32 (11.7%)	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	15 (5.5%)	18 (6.6%)	15 (5.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	14 (5.1%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.4%)	17 (6.3%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	15 (5.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
インフルエンザ Influenza	12 (4.4%)	19 (7.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	15 (5.5%)	11 (4.0%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	7 (2.5%)	12 (4.4%)	13 (4.8%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	9 (3.3%)	10 (3.7%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	6 (2.2%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	12 (4.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	5 (1.8%)	1 (0.4%)
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	6 (2.2%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
喉頭炎 Laryngitis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟感染 Vaginal infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	5 (1.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
歯感染 Tooth infection	2 (0.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ Furuncle	1 (0.4%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
外耳炎 Otitis externa	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
細菌性腟炎 Vaginitis bacterial	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
気道感染 Respiratory tract infection	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
陰部ヘルペス Genital herpes	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染 Herpes zoster infection neurological	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎 Paronychia	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
気管炎 Tracheitis	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
毛包炎 Folliculitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸感染 Gastrointestinal infection	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	0	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
体部白癬 Body tinea	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉感染 Gingival infection	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
丹毒 Erysipelas	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
咬傷感染 Infected bites	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ウイルス感染 Oral viral infection	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
創傷感染 Wound infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
四肢膿瘍 Abscess limb	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
菌血症 Bacteraemia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
耳感染 Ear infection	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性胃腸感染 Gastrointestinal bacterial infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
多神経分節性帯状疱疹 Herpes zoster multi-dermatomal	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎感染 Kidney infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
爪カンジダ症 Nail candida	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
処置後感染 Post procedural infection	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
水痘 Varicella	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹壁膿瘍 Abdominal wall abscess	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
ダニ症 Acariasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性水疱 Blister infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎 Bursitis infective staphylococcal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
涙小管炎 Dacryocanaliculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯瘻 Dental fistula	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
播種性サイトメガロウイルス感染 Disseminated cytomegaloviral infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
壊疽 Gangrene	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎 Gastroenteritis clostridial	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胃腸真菌感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性性器感染 Genital infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
泌尿生殖器クラミジア感染 Genitourinary chlamydia infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ＨＩＶ感染 HIV infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手足口病 Hand-foot-and-mouth disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
蠕虫感染 Helminthic infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Ｂ型肝炎 Hepatitis B	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫 Infected sebaceous cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染 Infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性喉頭炎 Laryngitis bacterial	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
細菌性リンパ節炎 Lymphadenitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ管炎 Lymphangitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
無菌性髄膜炎 Meningitis aseptic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ムンプス Mumps	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
爪感染 Nail infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳下腺炎 Parotitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟骨膜炎 Perichondritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
腹膜感染 Peritoneal infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感染性静脈炎 Phlebitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
原発性異型肺炎 Pneumonia primary atypical	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
処置後蜂巣炎 Post procedural cellulitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症 Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
汗腺感染 Sweat gland infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
股部白癬 Tinea cruris	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
癜風 Tinea versicolour	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性気管気管支炎 Tracheobronchitis viral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クラミジア性腟炎 Vaginitis chlamydial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	53 (19.3%)	56 (20.7%)	59 (21.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転倒・転落 Fall	7 (2.5%)	11 (4.1%)	10 (3.7%)	0	0	0
挫傷 Contusion	5 (1.8%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	3 (1.1%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	6 (2.2%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	4 (1.5%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯牙破折 Tooth fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
靭帯断裂 Ligament rupture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
靭帯捻挫 Ligament sprain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
第１度熱傷 Burns first degree	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
凍瘡 Chillblains	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
医療機器に対する不耐性 Device intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
外耳道擦過傷 Ear canal abrasion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
毒物曝露 Exposure to toxic agent	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
異物による損傷 Foreign body trauma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尾骨骨折 Fractured coccyx	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉損傷 Gingival injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
切開部位合併症 Incision site complication	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
靭帯損傷 Ligament injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性高山病 Mountain sickness acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
麻薬中毒 Narcotic intoxication	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経損傷 Nerve injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
術中出血 Operative haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎周囲血腫 Perirenal haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
術後発熱 Postoperative fever	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後創合併症 Postoperative wound complication	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
処置合併症 Procedural complication	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨格損傷 Skeletal injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
スポーツ損傷 Sports injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下血腫 Subcutaneous haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
創し開 Wound dehiscence	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	32 (11.6%)	34 (12.5%)	29 (10.6%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
体重増加 Weight increased	8 (2.9%)	12 (4.4%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
体重減少 Weight decreased	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
体温上昇 Body temperature increased	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチン増加 Blood creatine increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中細菌検出 Bacteria blood identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肝生検異常 Biopsy liver abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨密度増加 Bone density increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
一酸化炭素拡散能減少 Carbon monoxide diffusing capacity decreased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
上部消化管内視鏡検査異常 Endoscopy upper gastrointestinal tract abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿真菌検査陽性 Fungus urine test positive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糸球体濾過率異常 Glomerular filtration rate abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ＩＮＲ増加 International normalised ratio increased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝スキャン異常 Liver scan abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
単球数減少 Monocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脈拍異常 Pulse abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	24 (8.7%)	22 (8.1%)	37 (13.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (2.9%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
食欲不振 Anorexia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0
痛風 Gout	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液量増加症 Hypervolaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (43.3%)	128 (47.2%)	124 (45.4%)	11 (4.0%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	43 (15.6%)	43 (15.9%)	41 (15.0%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	26 (9.6%)	27 (9.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	22 (8.0%)	24 (8.9%)	19 (7.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	13 (4.7%)	12 (4.4%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	8 (2.9%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	13 (4.7%)	7 (2.6%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
関節腫脹 Joint swelling	8 (2.9%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
滑液包炎 Bursitis	8 (2.9%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	6 (2.2%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
骨関節炎 Osteoarthritis	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	3 (1.1%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱鞘炎 Tenosynovitis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
外骨腫 Exostosis	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋炎 Myositis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
病的骨折 Pathological fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
四肢の結節 Nodule on extremity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
指変形 Finger deformity	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板腔狭窄 Intervertebral disc space narrowing	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節拘縮 Joint contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節摩擦音 Joint crepitation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
中足骨痛 Metatarsalgia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋攣縮 Muscle twitching	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膝蓋大腿部痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤変形 Pelvic deformity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨膜炎 Periostitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性筋炎 Polymyositis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
横紋筋融解 Rhabdomyolysis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脊柱変形 Spinal deformity	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱性拘縮 Tendinous contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱障害 Tendon disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
転子部症候群 Trochanteric syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (5.1%)	18 (6.6%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 Cervicitis human papilloma virus	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
軟部組織の良性新生物 Benign soft tissue neoplasm	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱乳頭腫 Bladder papilloma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳癌 Breast cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳腺線維腫 Breast fibroma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃のカルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour of the stomach	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮頚部癌第0期 Cervix carcinoma stage 0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
モートン神経腫 Morton's neuroma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口腔の良性新生物 Oral neoplasm benign	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
卵巣癌 Ovarian cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
下垂体の良性腫瘍 Pituitary tumour benign	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	84 (30.5%)	97 (35.8%)	100 (36.6%)	21 (7.6%)	15 (5.5%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	56 (20.7%)	44 (16.1%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	5 (1.8%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (2.9%)	12 (4.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)	0	2 (0.7%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
傾眠 Somnolence	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
失神 Syncope	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
痙攣 Convulsion	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
健忘 Amnesia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
味覚異常 Dysgeusia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
振戦 Tremor	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
異常感覚 Dysaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経精神ループス Neuropsychiatric lupus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
後頭神経痛 Occipital neuralgia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠期リズム障害 Sleep phase rhythm disturbance	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
失語症 Aphasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
運動失調 Ataxia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脳幹部虚血 Brain stem ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚動脈疾患 Carotid artery disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
頚髄神経根痛 Cervical root pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ジスキネジー Dyskinesia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
てんかん Epilepsy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
顔面神経麻痺 Facial palsy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
顔面不全麻痺 Facial paresis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頭蓋内血腫 Intracranial haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳圧低下 Intracranial hypotension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛 Meralgia paraesthetica	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性単ニューロパチー Mononeuropathy multiplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不全単麻痺 Monoparesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
横断性脊髄炎 Myelitis transverse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経炎 Neuritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰仙部神経根炎 Radiculitis lumbosacral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤 Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊髄圧迫 Spinal cord compression	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
視床梗塞 Thalamic infarction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尺骨神経炎 Ulnar neuritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管炎 Vasculitis cerebral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	33 (12.0%)	53 (19.6%)	45 (16.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	13 (4.7%)	27 (10.0%)	17 (6.2%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	10 (3.6%)	16 (5.9%)	20 (7.3%)	0	0	0
不安 Anxiety	10 (3.6%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
悪夢 Nightmare	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
激越 Agitation	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
双極 1 型障害 Bipolar I disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
不快気分 Dysphoria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
初期不眠症 Initial insomnia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
躁病 Mania	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化 Mood altered	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
気分動揺 Mood swings	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心因性疼痛障害 Psychogenic pain disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ストレス Stress	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	28 (10.2%)	16 (5.9%)	22 (8.1%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎結石症 Nephrolithiasis	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
排尿困難 Dysuria	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血尿 Haematuria	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
白血球尿 Leukocyturia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腎不全 Renal failure	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
自動膀胱 Automatic bladder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱憩室 Bladder diverticulum	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱肉柱形成 Bladder trabeculation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
肋骨脊柱角圧痛 Costovertebral angle tenderness	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膜性糸球体腎炎 Glomerulonephritis membranous	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿 Glycosuria	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腎仙痛 Renal colic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外尿道口狭窄 Urethral meatus stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	31 (11.4%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	3 (1.1%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
月経過多 Menorrhagia	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛 Pelvic pain	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
卵巣嚢胞破裂 Ovarian cyst ruptured	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
子宮付属器嚢胞 Adnexa uteri cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮頚部障害 Cervix disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
性器発疹 Genital rash	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
子宮痛 Uterine pain	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
腟嚢胞 Vaginal cyst	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
外陰腟痛 Vulvovaginal pain	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房壊死 Breast necrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
性交出血 Coital bleeding	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳汁漏出症 Galactorrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
出血性卵巣嚢胞 Haemorrhagic ovarian cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血性乳頭滲出液 Nipple exudate bloody	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
月経前症候群 Premenstrual syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺閉塞 Prostatic obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺腫大 Prostatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痙攣 Uterine spasm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮腟脱 Uterovaginal prolapse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腟障害 Vaginal disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67 (24.4%)	84 (31.0%)	73 (26.7%)	14 (5.1%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	15 (5.5%)	21 (7.7%)	26 (9.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	9 (3.3%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	9 (3.3%)	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	6 (2.2%)	11 (4.1%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	4 (1.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.7%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喘息 Asthma	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔咽頭水疱形成 Oropharyngeal blistering	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害 Lung disorder	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害 Nasal mucosal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
咽頭障害 Pharyngeal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
縮小肺症候群 Shrinking lung syndrome	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
無気肺 Atelectasis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥 Dry throat	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺気腫 Emphysema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
アレルギー性喉頭炎 Laryngitis allergic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
器質化肺炎 Organising pneumonia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺動脈高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
いびき Snoring	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
扁桃嚢胞 Tonsillar cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	94 (34.2%)	97 (35.8%)	97 (35.5%)	16 (5.8%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	12 (4.4%)	17 (6.3%)	20 (7.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.6%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	6 (2.2%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	7 (2.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	4 (1.5%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	5 (1.8%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0
ざ瘡 Acne	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
酒さ Rosacea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
丘疹 Rash papular	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
寝汗 Night sweats	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
乾癬 Psoriasis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
休止期脱毛 Alopecia effluvium	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ばら色粃糠疹 Pityriasis rosea	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
過角化 Hyperkeratosis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
痂皮 Scab	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肢端皮膚炎 Acrodermatitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
水疱 Blister	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝斑 Chloasma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
紅色汗疹 Heat rash	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
粘液水腫性苔癬 Lichen myxoedematosus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚疼痛 Pain of skin	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応 Photosensitivity allergic reaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
白色粃糠疹 Pityriasis alba	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚壊死 Skin necrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚小結節 Skin nodule	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
出血性皮膚潰瘍 Skin ulcer haemorrhage	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
丘疹状蕁麻疹 Urticaria papular	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
圧迫性蕁麻疹 Urticaria pressure	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (13.1%)	30 (11.1%)	32 (11.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
高血圧 Hypertension	21 (7.6%)	13 (4.8%)	15 (5.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血管障害 Angiopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腿動脈塞栓症 Femoral artery embolism	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頚静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症 Subclavian vein thrombosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

BEL110751 試験 症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

被験者番号	US014-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00798
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	死亡（死亡［原因不明］）

被験者 US014-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳黒人女性。2007 年 8 月 7 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 3 回投与された。2007 年 10 月 3 日、本事象のためにベリムマブの投与が中止された。最終投与は 2007 年 9 月 4 日。病歴は、好酸球増加症、クロストリジウム菌性胃腸炎、肺炎、上気道感染、喘息であった。継続中の病状は、貧血、心電図 QT 延長、関節痛、関節拘縮、骨粗鬆症、肝臓の血管腫、腎嚢胞、閉経後、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、リシノプリル、prednisone が含まれていた。

2007 年 10 月 1 日、ベリムマブの 3 回目の投与（最終投与）から 27 日後、キャンプ中に脱力、悪心、嘔吐が生じた。被験者の友人が担当のプライマリケアの医師（PCP）に連絡し、医師は友人たちに救急車を呼ぶよう指示した。緊急治療室で、被験者が脱水状態であることがわかり、体液量減少は嘔吐の結果だと考えられ、不特定の胃腸病だと考えられた。蘇生処置を行ったが、被験者は死亡した。緊急治療室の医師は SLE が原因の死亡とみなした。2007 年 10 月 2 日に被験者が死亡したことが PCP に伝えられた。死亡原因は不明。被験者の家族は剖検を断った。本事象のためにベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2007 年 9 月 4 日。治験責任医師は、死亡はベリムマブと関連なし、死亡原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、死亡と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01526
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	卵巣癌（卵巣癌）

被験者 US042-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 52 歳白人女性。2008 年 3 月 14 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 9 回投与された。2008 年 11 月 12 日、治験への参加継続の同意を撤回した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 26 日であった。病歴は、肺炎であった。継続中の病状は、腸憩室、慢性副鼻腔炎、肥満、デュプイトラン拘縮（右第 4 指）、線維筋痛、変形性関節症、骨粗鬆症、うつ病、頻尿、閉経後、高血圧、子宮内膜症の腹腔鏡検査、1985 年の子宮頚管拡張及び掻爬、2008 年 1 月 30 日以来の腟出血（治験登録時に病因不明）、卵巣癌陽性の家族歴であった。併用薬に、ビタミン C、pantoprazole、グルコサミン、メロキシカム、カルシウム、リシノプリル、総合ビタミン剤、プレガバリン、エスシタロプラム、アジスロマイシン、ブラックコホッシュと大豆イソフラボン（OTC 薬）であった。

2008 年 4 月 4 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 7 日後に、被験者は左下腹部の疼痛を報告した。2008 年 5 月 30 日～2008 年 6 月 2 日に軽度の腟出血があったと報告した。月日不明、被験者をパパニコロー（Pap）スメアと婦人科内診を受け、正常だと報告された。2008 年 7 月／8 月までに、被験者は出血を伴う腟痛、骨盤痙攣、下痢を発現した。2008 年 9 月の腹部及び骨盤超音波検査で大網腫瘤と腹水が明らかになり、2008 年 9 月 24 日の CT スキャンで大網の肥厚及び小結節形成が明らかになり卵巣癌が疑われた。2008 年 9 月 25 日、癌抗原 125（CA 125）は 276.9 であった。2008 年 10 月 17 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 21 日後に、被験者は入院して試験開腹を受け、それにより横隔膜右葉の腫瘍、広範な大網病変を伴う小腸腸間膜と溝全域のびまん性腫瘍、膀胱上の大腫瘍が明らかになった。被験者は、腹式子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘除、大網切除術、広範な腫瘍減量手術を受けた。被験者は処置にうまく耐えることができた。2008 年 10 月 17 日の病理報告で、大網の病因不明の低分化癌（CK7 陽性、CK20 陰性）が明らかになった。左右の卵巣は低分化癌に取って代わられていた。子宮漿膜、膀胱漿膜、子宮筋層周囲の構造、両側ファロピウス管の漿膜と卵管間膜、左骨盤側壁に癌浸潤が認められた。加えて、子宮筋層に表在性子宮腺筋症が認められた。2008 年 10 月 21 日、被験者は退院した。卵巣癌は回復しなかった。2008 年 11 月 12 日、被験者は治験への参加同意を撤回した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 26 日であった。2009 年 4 月 10 日、ベリムマブの最終投与から 196 日後に被験者は死亡した。死亡原因は卵巣癌であった。治験責任医師は、卵巣癌（重度）はベリムマブと関連なし、病歴が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵巣癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00767
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（SLE 再燃性胸膜炎） 神経精神ループス（SLE 再燃性神経ループス） 心停止（心停止） 胸水（胸水）

被験者 MX001-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 47 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 6 月 25 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 4 回投与された。2007 年 9 月 10 日、心停止のためにベリムマブの投与が中止となった。最終投与は 2007 年 8 月 20 日であった。病歴は、溶血性貧血、心膜炎、胸水、皮膚嚢胞と嚢胞切除術であった。継続中の病状は、抗リン脂質抗体症候群、糖尿病、滑膜炎（両手及び両膝）、心膜切除、漿膜炎（胸膜炎）、肺高血圧症、心不全であった。併用薬は、アセトアミノフェン、アザチオプリン、葉酸、メトトレキサート、prednisone であった。

2007 年 9 月 4 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 15 日後に、被験者は重度の頭痛と中等度の嘔吐を経験した。治験責任医師が評価し、通常の神経学的検査を実施した。バイタルサインは、血圧 80/50 mmHg、心拍 90 拍/min、呼吸数 22 回/min、体温 36℃であった。被験者は入院し、生理溶液の静脈内投与、メトクロプラミドの静脈内投与、ketorolac の静脈内投与、アセトアミノフェン／コデインによる治療を受けた。治療後、被験者の病状は改善し、同日退院した。頭痛と嘔吐はベリムマブと多分関連なしと判断された。

2007 年 9 月 5 日、被験者の娘が治験責任医師に、被験者がさらに重度の頭痛を経験したと電話で報告した。治験責任医師は被験者に病院に行くように行ったが、被験者は拒否した。2007 年 9 月 6 日、臨床検査結果から、リンパ球 2.4%、グルコース 183 mg/dL、白血球 7.05 miles/ul、総好中球 91%であることがわかった。2007 年 9 月 7 日、被験者は新たに頭痛と嘔吐を経験し、緊急治療室を受診した[1]。脳の MRI で、くも膜嚢胞が明らかになったが、脳腫瘍、脳虚血、出血性脳卒中は除外された。被験者の症状は、中枢神経系ループスに続発したものだと思われた。2007 年 9 月 8 日、発熱（38.5℃）、悪寒、湿性咳嗽が発現した。被験者は入院し、SLE 再燃と診断された。身体検査で胸膜摩擦音が明らかになり、胸腔の X 線フィルムは 30%の両側胸水を示した。血液学的検査の結果から、重度のリンパ球減少症（数値は未入手）が明らかになった。デキサメタゾン、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、ラニチジン、metamizole、メトクロプラミド、ヒドロコルチゾン、マンニトール、メチルプレドニゾロン、メトプロロール、ニフェジピンによる治療を受けた。だが、被験者の病状は改善しなかった。2007 年 9 月 10 日、被験者は心停止となり、同日死亡した。最終診断は神経精神ループス、胸膜炎、及び胸水であった。死因は心停止であった。死亡時、神経精神ループス、胸膜炎、及び胸水は未回復。心停止のためにベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2007 年 8 月 20 日であった。治験責任医師は、心停止、神経精神ループス、胸膜炎、胸水（全て生命を脅かすもの）は、ベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎、神経精神ループス、心停止、及び胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00941
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮膚潰瘍（潰瘍再燃［腕と脚］） 血管炎（血管炎再燃［腕と脚］）

被験者 AT002-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 26 歳の白人女性。2007 年 11 月 15 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 3 回投与された。2007 年 12 月 28 日、本 SAE のためにプラセボの投与が中止となった。最終投与は 2007 年 12 月 12 日。病歴は、甲状腺腫と癜風であった。継続中の病状は、皮膚血管炎、タバコ乱用、胃食道逆流性疾患であった。併用薬は、ミコフェノール酸、プレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウムであった。

2007 年 12 月 25 日、プラセボの 3 回目の投与から 13 日後に、被験者に再燃が生じ始め、腕と脚の皮膚潰瘍と血管炎として現れた。2007 年 12 月 28 日、被験者は評価のために入院した。身体検査で、両側の手と前腕、両側の頸部とエプロン・グリップにも見られることがある播種性紅斑、右手首の腫脹と圧迫時の疼痛が明らかになった。心電図で、SR 99/min、V5 の IT R/S、陰性であることがわかった。臨床検査で、赤血球沈降速度が 40（単位不明）であることがわかった。2007 年 12 月 29 日、ダプソンとリシノプリルの投与が開始され、プレドニゾロンの用量が増量された。2007 年 12 月 31 日、尿蛋白は 780 mg/24hr で、2008 年 1 月 4 日に 438 mg/24hr に減少した。2008 年 1 月 7 日の尿沈渣は正常であった。2008 年 1 月 9 日、被験者は退院した。2008 年 1 月 10 日までに、皮膚潰瘍と血管炎は回復と判断された。血管炎のためにプラセボの投与が中止された。治験責任医師は、皮膚潰瘍（重度）及び血管炎（重度）は、プラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮膚潰瘍及び血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01191
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	血小板減少症（血小板減少症［SLE］） 突発性血腫（突発性皮膚血腫）

被験者 CZ001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳の白人男性。2008 年 2 月 20 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 5 回投与された。2008 年 6 月 24 日、血小板減少症のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 5 月 14 日であった。病歴は、腎盂腎炎、骨減少症、血小板減少症であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、カルシウム、アザチオプリン、エナラプリル、ヒドロクロロチアジド、sulodexide、アセチルサリチル酸、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 4 月 17 日、プラセボの 4 回目の投与日に、被験者の血小板数は 79 GI/L であった。2008 年 5 月 7 日、プラセボの 4 回目の投与から 20 日後に、被験者は脚と胸部の突発性血腫に気付いた。被験者は病院を受診し、血小板数が 2×10^9/L であったため入院した。血小板濃縮物（医薬品の詳細不明）及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療を受けた。翌日、被験者の血小板数は 6×10^9/L に増加した。メチルプレドニゾロンの用量が増量され、2008 年 5 月 10 日までに、血小板数は 72×10^9/L に増加した。血腫の形成以外に重大な出血は見られなかった。血小板数が最初に 72×10^9/L に増加した後、メチルプレドニゾロンを増量し、prednisone を増量し、シクロスポリン A を開始したにもかかわらず、血小板数は再び $7\sim15\times10^9$/L に減少した。2008 年 5 月 14 日、被験者はプラセボの 5 回目の注入（最終注入）を受けた。播種性血管内凝固の徴候は見られず、臨床検査結果から溶血性及び消費性血小板減少症が除外された。10 日後に、シクロスポリン A の投与が中止され、代わりにミコフェノール酸が投与された。2008 年 5 月 16 日から 2008 年 5 月 19 日まで、被験者は高用量の静注免疫グロブリン療法を受けたが、血小板数は低いままであった。さらなる出血は生じず、皮膚血腫は軽快。2008 年 5 月 30 日、被験者はシクロホスファミドの静脈内投与を受けた。シクロホスファミドの投与後、血小板数は 42×10^9/L～53×10^9/L に増加した。2008 年 6 月 6 日、被験者は prednisone とミコフェノール酸を処方されて退院した。

2008 年 6 月 18 日、prednisone の用量が減量され、シクロホスファミドの 2 回目の静脈内投与が実施された。血小板数は、2008 年 6 月 19 日に 10×10^9/L で、2008 年 6 月 20 日に 21×10^9/L[1] であった。2008 年 6 月 24 日までに皮膚血腫は回復と判断され、血小板数は 45×10^9/L[1] であった。2008 年 7 月 11 日、血小板数は、103×10^9/L で、血小板減少症は回復と判断された。2008 年 7 月 21 日の追加情報は、血小板数が 129×10^9/L に増加していることを示した。

血小板減少症のためにプラセボの投与が中止された。治験責任医師は、血小板減少症（生命を脅かす）と突発性血腫（重度）はどちらもプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血小板減少症及び突発性血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01339
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	子宮頚部上皮異形成（子宮頚部異形成）

被験者 CZ002-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2007 年 11 月 26 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 4 月 8 日で、計 20 回投与された。病歴は、虫垂炎と虫垂切除、扁桃炎と扁桃摘出、及び骨減少症であった。継続中の病状は、クッシング様症状であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、オメプラゾール、カルシウム、カリウム、コレカルシフェロール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 5 月 15 日、プラセボの 7 回目の投与から 24 日後に、被験者は子宮頚部病変の生検を受け、重度の子宮頚部異形成が診断された。およそ 2 ヵ月後の 2008 年 7 月 9 日に、被験者は入院し円錐切除術と試験的掻爬術を受けた。被験者は、婦人科的問題はなかったと報告した。身体検査で、膣炎症はなく、子宮頚部に外反と接触時の軽度の出血があることがわかった。触診で、圧痛はなく、後屈状態で子宮が弛緩しており、付属器に病理所見がないことがわかった。2008 年 7 月 10 日、被験者は円錐切除術、子宮頚部及び子宮体の試験的掻爬術を受けた。子宮頚部円錐切除術の組織診断は、グレード 3 の高度異形成（CIN3）と明らかな異型細胞を示した。いくつかの領域の異型上皮は、試験したサンプルの子宮頚膣及び子宮頚管周縁部に触れており、間質への明確な浸潤はなかった。子宮体の組織診断は、浮腫及び間質への出血を伴う機能障害性分泌期子宮内膜を示した。形成異常変化、異型過形成の徴候、悪性腫瘍構造は認められなかった。外科的処置後、入院中に合併症は見られなかった。2008 年 7 月 12 日、子宮頚部上皮異形成は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、子宮頚部上皮異形成（中等度）はプラセボと関連なし、2008 年 8 月 8 日に中止された併用薬（アザチオプリン）が関連していた可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、子宮頚部上皮異形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01523
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	虫垂炎（虫垂炎）

被験者 CZ002-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳の白人女性。2008 年 2 月 27 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 16 日で、計 19 回投与された。病歴は、肝障害、薬物過敏症（セフロキシムに対するアレルギー）、尿路感染、高脂血症、骨壊死（右股関節）であった。継続中の病状は、骨粗鬆症と骨壊死（肩）であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウムが含まれていた。

2008 年 9 月 25 日、プラセボの 9 回目の投与から 10 日後に、被験者は前日から続いている右下腹部痛のために受診した。1 度嘔吐したが、下痢と排尿困難は否定した。自宅で、37.5℃の発熱があった。身体検査時に、腹部は柔らかく、右下腹部の触診で骨盤まで広がる圧痛がみられた。鑑別診断のために鼓音打診を実施すると、右下腹部上で聴取された。蠕動は陽性で、閉塞は認められず、両側の打診は陰性であった。2008 年 9 月 25 日、腹腔鏡下虫垂切除術のために入院した。2008 年 9 月 25 日から 2008 年 10 月 2 日までクリンダマイシンによる治療を受けた。2008 年 9 月 28 日の関連臨床検査値は、白血球（WBC）$2.3\times10^{9}/L^{1}$ であった。2008 年 9 月 29 日、虫垂炎は回復し、被験者は退院した。プラセボの投与は中断された。次回投与は 2008 年 11 月 11 日であった。治験責任医師は、虫垂炎（中等度）はプラセボと関連あるかもしれないが、併存症（虫垂の炎症、非感染）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、術後深部静脈血栓症（DVT）の SAE が発現し、詳細は SAE 報告番号 HFS1006-SL-01547 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01547
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	術後深部静脈血栓症（手術後の左脚の深部静脈血栓症）

被験者 CZ002-011 は、2008 年 9 月 25 日に虫垂炎のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01523 を参照）。それ以降に病歴の追加はなかった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウム、クリンダマイシンが含まれていた。

2008 年 10 月 13 日、プラセボの 9 回目の投与から 28 日後に、被験者 CZ002-01 は左脚に術後深部静脈血栓症（DVT）を発現し、入院した。DVT は、被験者が虫垂切除術を受けてから約 2.5 週間後に発現した。胸痛と息切れは陰性であった。左下肢は腫脹し、青くなり、触るとカサカサしており、ふくらはぎに圧痛があり、ホーマンズ徴候は陽性で、炎症性変化はなかった。右下肢には浮腫や炎症性変化はなかった。ドプラ超音波検査で、左下肢に広範な静脈血栓症が見られ、広範な腸骨大腿骨膝窩血栓症で、総腸骨静脈の血栓を伴い、大静脈には達していないことがわかった。2008 年 10 月 13 日に抗凝固療法（エノキサパリンとワルファリン）を開始した。2008 年 10 月 18 日、エノキサパリンを中止した。広範な静脈血栓症のために、ホルモン剤による避妊を中止するよう推奨された。臨床検査値は、Hb 14.6、血小板 165、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）38.4、aPTT 比 1.25、Quick 値 23.3[1] であった。2008 年 10 月 22 日、術後 DVT が回復し、被験者は退院した。本事象のためにプラセボの投与は中断された。次回投与は 2008 年 11 月 11 日であった。治験責任医師は、術後 DVT（軽度）はプラセボと関連なし、併存症（手術）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、術後深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01749
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右鎖骨下、腋窩、上腕静脈の深部静脈血栓症）

被験者 CZ002-015 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 47 歳の白人女性。2008 年 4 月 30 日にプラセボの初回投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 16 日で、計 18 回の投与を受けた。病歴は、前庭障害、胆嚢炎、胆嚢摘出術、骨痛（背部、頸椎）、良性乳房新生物であった。継続中の病状は、胸郭出口症候群であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、ペントキシフィリン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウムが含まれていた。

2009 年 4 月 28 日、プラセボの 13 回目の投与から 1 日後に、右鎖骨下静脈、腋窩静脈、上腕静脈に深部静脈血栓症が発現し、被験者は入院した。右手に浮腫が見られ、この浮腫は 2009 年 4 月 23 日から存在していた。右上肢の身体検査で、右上肢全体に浮腫が認められた。右腕に重度の明白な皮下側枝があり、チアノーゼが見られ、末梢脈拍が触知可能であった。2009 年 4 月 28 日の血管造影に基づいて、鎖骨下静脈、腋窩静脈、上腕静脈の血栓症が診断された。エノキサパリンとワルファリンによる抗凝固療法が開始され、胃疾患予防のためにオメプラゾールも投与された。凝固検査の結果は、国際標準比（INR）1.0、1.11、1.33；活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）32.3、85.7、112.0、137.0；トロンビン時間 17.5；フィブリノーゲン 3.7、2.8、2.7、3.96；アンチトロンビン III 96.00；D-ダイマー 1317；血小板（Plt）数 118 であった。さらなる凝固検査で、ループス凝固因子 46.0、プロテイン C 132.00、活性型プロテイン C 抵抗性 2.4 であることがわかった。第 VIII 因子とプロテイン S の結果は未入手。プロトロンビン（第 II 因子）（20210 GA）G/G の突然変異は実証されなかった。抗リン脂質抗体 IgG は実証された。

2009 年 4 月 29 日の追跡調査のための右上肢静脈造影は、上腕、腋窩、鎖骨下静脈の開存と、胸郭出口症候群に典型的な局在化した持続的で堅固な偏心性狭窄を示し、バルーン拡張術にうまく反応した。右手の腋窩、上腕、鎖骨下静脈の血栓症は、胸郭出口症候群と関連していた。

2009 年 5 月 1 日、被験者はワルファリンとエノキサパリンを処方されて退院し、深部静脈血栓症は 2009 年 5 月 5 日に回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、深部静脈血栓症（中等度）はプラセボと多分関連なしで、胸郭出口症候群が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01767
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

被験者 CZ002-021 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 54 歳の白人女性。2008 年 6 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 12 回の投与を受けた。2009 年 6 月 4 日、本事象のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は 2009 年 3 月 30 日。病歴は、帯状疱疹、肋骨骨折、子宮平滑筋腫、腺筋症、子宮卵管造影摘出術、耐糖能障害、慢性腎機能不全であった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、緑内障、十二指腸炎、胃炎、慢性腎盂腎炎、高脂血症、骨減少症、多発性関節炎、高血圧、静脈不全であった。併用薬に、アザチオプリン、トラボプロスト、isradipine、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、プレドニゾロン、レボチロキシン、ジオスミン／ヘスペリジン（生薬）、オメプラゾールが含まれていた。

2009 年 3 月 4 日、プラセボの 11 回目の投与日に、被験者はループス腎炎を発現した。同日の臨床検査結果は、被験者に重度の蛋白尿があり、蛋白／クレアチニン比が 116.8 mg/mmol（正常範囲：1.7～24.9 mg/mmol）であることを示した。2009 年 3 月 30 日の蛋白／クレアチニン比は 116.7 mg/mmol で、2009 年 4 月 28 日は 101.3 mg/mmol であった。これらの結果から、2009 年 4 月 29 日、被験者は腎生検のために入院した。身体検査で、下肢の浮腫が明らかになった。2009 年 5 月 4 日に腎生検を実施し、免疫蛍光法の予備的な結論からループス腎炎、グレード III-IV（クラス V ではない）の診断に至った。腹部の超音波検査で、左腎の実質層の減少（10 mm まで）、慢性左腎障害、脂肪肝が明らかになった。腹腔の遊離液体のエビデンスはなかった。プレドニゾロンとシクロホスファミドによる治療が開始された。2009 年 5 月 5 日、被験者は退院した。データからの臨床検査値（単位不明）は、アルブミン 40.6、総蛋白 72.0、尿中クレアチニン 5.3、蛋白尿 1.08、蛋白／クレアチニン指数 0.204、補正クレアチニンクリアランス 1.141、推定クレアチニンクリアランス GFR 1.11、粗蛋白 2.00、血尿 200、尿中白血球 75、尿沈渣中赤血球 494、尿沈渣中白血球 110 であることを示し、血球数測定は、赤血球 3.03 と Hb 99 を示した。他には、尿素産生（PU）1.8 g と培養陰性の併合尿所見が示された。2009 年 6 月 4 日、蛋白／クレアチニン比は 35.3 mg/mmol であった。その時点でループス腎炎は回復（後遺症あり）と判断され（ループス腎炎の安定状態）、プラセボの投与は中止となった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01530
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	半月板病変（左側の半月障害）

被験者 CZ002-022 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳の白人女性。2008 年 6 月 25 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 13 日、計 8 回の投与を受けた。2009 年 2 月 12 日、有効性の欠如のためにプラセボ治療は中止となった。病歴は、鎖骨下静脈血栓症と四肢静脈血栓症であった。継続中の病状は、抗リン脂質抗体症候群、多発性関節炎、脱毛症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、カリウム、炭酸カルシウムとコレカルシフェロール、ワルファリン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 1 日、プラセボの 4 回目の投与から 13 日後に、半月板病変（左）が発現。2008 年 10 月 3 日～2008 年 10 月 14 日、nadroparin で治療した。2008 年 10 月 22 日～2008 年 10 月 24 日、被験者は予定された手術（左膝関節の関節鏡手術）のために入院し、手術は 2008 年 10 月 23 日に実施された。手術に合併症はなく、2008 年 10 月 24 日、半月板病変は回復。2008 年 11 月 3 日、ワルファリンの投与を開始。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、半月板病変（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、半月板病変と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01276
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増加）

被験者 DE001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 53 歳の黒人女性。2008 年 5 月 15 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 7 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、高リポ蛋白血症 [1]、心筋梗塞、腺筋症、リンパ節結核であった。継続中の病状は、乾燥症候群、高コレステロール血症、高血圧（動脈性）であった。併用薬にエナラプリル、メトトレキサート、葉酸、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、pantoprazole、シンバスタチン、アセチルサリチル酸 [1]、テルミサルタン、ヒドロキシクロロキン、ヒアルロン酸、ヒドロコルチゾン、カリウム、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 26 日、プラセボの 3 回目の投与から 14 日後に、被験者は蛋白尿増加のために入院した。2008 年 6 月 12 日の治験来院時に、蛋白尿（4+、グレード 3；ベースライン 1+、グレード 1）が認められた。詳細な診断のために 2008 年 6 月 26 日から 2008 年 7 月 8 日まで入院した。2008 年 7 月 8 日、腎生検のために別の診療所に移された。結果は、クラス V（A）のループス腎炎を示し、スコアは 0/2 であった。2008 年 7 月 9 日、被験者は詳細な診断のために再入院した。2008 年 7 月 11 日、腎生検は、ステージ II に相当するスパイク形成と既知の SLE 患者で見られる蛋白尿の徴候を伴うびまん性膜性糸球体腎炎を示した。2008 年 7 月 17 日、ヒドロキシクロロキンとメトトレキサートの投与が中止された。2008 年 7 月 17 日に prednisone の投与が開始され、2008 年 7 月 18 日アザチオプリンの投与が開始された。2008 年 7 月 19 日、被験者は安定した状態で自宅に退院し、蛋白尿増加は回復と判断された。だが、蛋白尿は持続していた。プラセボに対する処置は取られなかった。9 月に被験者はアザチオプリンを使用していた。2008 年 9 月 3 日、prednisone が減量された。2008 年 9 月 4 日、24 時間尿検査を実施し、蛋白値を測定した。蛋白尿は 4+（グレード 3）であったが、可逆的だと判断された。被験者の状態は安定していた。

2008 年 6 月 26 日の臨床検査値は、以下のとおりであった。Hb 10.6 g/dL（正常範囲：12.3～15.3 g/dL）、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）40.2 U/L（正常値：< 31.0 U/L）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）58.8 U/L（正常値：< 34.0 U/L）、γ グルタミン酸転移酵素（GGT）42.6 U/L（正常値：< 38.1 U/L）、フェリチン 5 ug/L（正常範囲：6.9～282.5 ug/L）、1 時間後の赤血球沈降速度（ESR）（ESR 1 時間）22 mm（正常値：< 8 mm）、2 時間後の ESR（ESR 2 時間）44 mm（正常範囲：5～18 mm）、尿比重 ≥ 1030 g/mL（正常範囲：1002～1030 g/mL）、尿 pH6.5（正常範囲：4.0～7.0）、尿蛋白 802 mg/L（正常範囲：26～150 mg/L）、尿中上皮細胞 4 /uL（正常値：< 3 /uL）、24 時間尿中蛋白 2446.1/24 h（正常値：< 120/24 h）、尿中クレアチニン 0.38 g/L（正常範囲：0.6～1.3 g/L）、Hct 33%（正常範囲：37～47%）、蛋白 1.0 g/L（正常値：陰性）、クレアチニンクリアランス 104 mL/min（正常囲：50～98 mL/min）。2008 年 7 月 9 日の臨床検査値は、Hb 11.6 g/dL、AST37.8 U/L、ALT 38.4 U/L、GGT 38.4 U/L、フェリチン 81 ug/L、ESR 1 時間 76 mm、ESR 2 時間 80 mm、

尿比重 ≥1030 g/mL、尿 pH 6.0、尿中上皮細胞 40 /uL、クレアチニンクリアランス 104 mL/min（正常範囲：50～98 mL/min）、尿中硝子質 2 /uL（正常値：< 1 /uL）、尿中細菌 5271 /uL（正常範囲：< 2500/uL）、尿中白血球 24 /uL（正常値：< 20 /uL）、尿中赤血球 5 /uL（正常値：< 25 /uL）、蛋白≥ 3.0 /L であった。2008 年 7 月 14 日の臨床検査値は、Hb 10.9 g/dL、AST 31.0 U/L、ALT 36 U/L、GGT 38 U/L、尿比重 ≥1030 g/mL、尿中上皮細胞 43 /uL、尿中硝子質 1 /uL、尿中細菌 5301 /uL、尿中白血球 16 /uL、尿中赤血球 18 /uL、蛋白 ≥ 3.0 g/L であった。2008 年 9 月 8 日の臨床検査値は、尿蛋白 389 mg/L（正常範囲：28～150 mg/L）、尿中クレアチニン 0.37 g/L（正常範囲：0.6～1.3 g/L）であった。2008 年 9 月 8 日、蛋白尿は回復。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、蛋白尿（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE003-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01529
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	多神経分節性帯状疱疹（帯状疱疹［TH11/12］左：肋骨レベル 11/12、左側）

被験者 DE003-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳の白人女性。2008 年 1 月 21 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 6 月 9 日、計 17 回の投与を受けた。病歴は、DVT（右脚）と肺塞栓症であった。継続中の病状は、片頭痛、抗リン脂質抗体症候群、プロテイン S 欠乏症であった。併存薬に、アザチオプリン、カルシウムとコレカルシフェロール、ビタミン D3、セレコキシブ、オメプラゾール、phenprocoumon、イブプロフェン、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 11 月 7 日、プラセボの 12 回目の投与から 8 日後に、左 TH11/12 L1 皮膚分節に多神経分節性帯状疱疹が発現した。2008 年 11 月 10 日、被験者は治験部門に連絡した。プライマリケアの医師がアシクロビル経口薬と亜鉛乳剤混合物の局所療法を処方した。2008 年 11 月 11 日、被験者は治験部門を訪れた。アザチオプリンの投与が保留され、プレドニゾロンの用量が減量された。2008 年 11 月 13 日、治療にもかかわらず多神経分節性帯状疱疹が悪化しているため、被験者は治験部門を再訪問した。顕著な局所所見と激痛が依然存在していた。その後、同日に被験者は入院し、アシクロビルを静脈内投与された。入院時に、左腰部と左下腹部に帯状疱疹病変が発生し、骨盤領域に広まっていることが認められた。神経学的検査で、皮膚分節 TH11/12 の帯状疱疹性神経痛と鮮紅色発疹が明らかになった。2008 年 11 月 13 日、トラマドールの投与も開始された。

2008 年 11 月 13 日の臨床検査値は、C 反応性蛋白（CRP）0.34 mg/dL（正常範囲：< 0.5 mg/dL）、Hb 11.6 g/dL（正常範囲：12.0～15.7 g/dL）、Hct 0.35 L/L（正常範囲：0.35～0.47 L/L）、赤血球 3.65 /pL（正常範囲：3.9～5.4 /pL）、血小板 110 /nL（正常範囲：150～400 /nL）であった。2008 年 11 月 14 日、皮膚科を受診した。左腰部と左生殖器鼠径部（皮膚分節 L1）に典型的な紅斑が認められ、小水疱の集まり又は残留物を伴った。多神経分節性帯状疱疹 L1 が診断された。アシクロビルの静脈内投与を継続し、鎮痛薬を増量するよう推奨された。2008 年 11 月 17 日に帯状疱疹性神経痛に対してガバペンチンが開始され、2008 年 11 月 18 日に tilidine が開始された。被験者は顕著な改善を示し、2008 年 11 月 19 日に退院した。退院時にアシクロビル経口薬が処方され、疱疹性発疹が完全に治癒するまで継続するよう推奨された。2008 年 12 月 29 日、多神経分節性帯状疱疹は回復。多神経分節性帯状疱疹のためにプラセボの投与が中断された。次回投与は 2009 年 1 月 12 日であった。治験責任医師は、多神経分節性帯状疱疹（重度）はプラセボと多分関連があり、免疫抑制が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、多神経分節性帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01847
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE 性腎炎の可能性あり）

被験者 DE007-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 48 歳の白人男性。2008 年 8 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 27 日、計 12 回の投与を受けた。2009 年 8 月 24 日、有効性の欠如のためにプラセボの投与が中止となった。病歴は、胸水（1998 年と 2003 年）、白内障と白内障摘出（左眼）、腱断裂であった。継続中の病状は、白内障（右眼）、動揺視、腹部ヘルニア、薬物過敏症（ペニシリンと cotrimoxazole）、足骨折、酒さ、毛細血管拡張症、骨減少症であった。併用薬に、クロロキン、カルシウム、コレカルシフェロール、リセドロン酸、dexpanthenol、モメタゾン、パラフィン、ヒプロメロース、プレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 4 月 27 日、プラセボの 10 回目の投与日に、被験者は蛋白／クレアチニン比がやや増加し、ループス腎炎だと判断された。蛋白／クレアチニン比は 2009 年 4 月 2 日の 0.163 mg/mg から 2009 年 4 月 27 日には 0.260 mg/mg に増加した。さらに、2009 年 6 月と 2009 年 7 月に円板状皮膚病変が増加した。2009 年 5 月 26 日、2009 年 6 月 22 日、2009 年 7 月 27 日の追跡調査時の蛋白／クレアチニン比は、それぞれ 0.341 mg/mg、0.230 mg/mg、0.473 mg/mg であった。2009 年 8 月 3 日、プラセボの最終投与から 8 日後に被験者はループス腎炎に起因する詳細な診断のために入院した。2009 年 8 月 3 日、血清クレアチニンは 65 µmol/L、血清尿素は 5.7 mmol/L、血清蛋白は 67 g/L、血清アルブミンは 35 g/L であった。

入院時に、被験者は、愁訴はないと報告した。身体検査時に、被験者の全身状態は良好であった。全身性エリテマトーデスの初回診断以降、軽度の蛋白尿がみられた。現在の療法下で、蛋白尿と腎機能が悪化していた。残尿があったため、泌尿器科医に相談した。泌尿器科医は、前立腺肥大及びかなりの量の残尿と関連がある精嚢下閉塞を確認した。被験者は膀胱領域に時折圧迫感を感じていたが、それ以外に排尿時の疼痛はなかった。被験者は、残尿に気付いていなかった。発熱や感染の徴候はなかった。2009 年 8 月 4 日、腹部の超音波検査を実施した。腎臓は両側とも、大きさ、形、位置は正常であった。小さな個々の領域の実質石灰化のエビデンスがあった。膀胱は充満しており、小胞傍嚢胞形成のエビデンスがあり、膀胱憩室が関わっている可能性が高かった。2009 年 7 月にクロロキンを開始し、それと併用して 2009 年 6 月 15 日から 2009 年 7 月 30 日まで蛋白尿のためにプレドニゾロンを使用し、現在、ANA 価と抗 DNA 抗体の血清中濃度の増加を伴う臨床活性はなかった。貯留パラメータは正常範囲内であった。重大な蛋白尿がなく、尿中に沈渣がないことから、基礎疾患の経過に腎臓が関わっている可能性は非常に低かった。泌尿器科医は、膀胱を空にすることができない状態と残尿を評価し、これは前立腺肥大と関連していなかった。治験責任医師の考えで、腎生検は適応とならなかった。クロロキンに加えてアザチオプリンが開始された。2009 年 8 月 5 日の臨床検査値は、血清クレアチニン 66 µmol/L、尿蛋白 0.1 g/L、尿蛋白 0.3 g/日、クレアチニンクリアランス 109 mL/min、尿中クレアチニン 4.2 mmol/L、CRP 5 mg/L であっ

た。2009 年 8 月 7 日、被験者は退院した。泌尿器科医と共同の追跡調査を外来ベースで行うことが予定された。2009 年 8 月 24 日、蛋白／クレアチニン比は 50.3 mg/mmol であった。2009 年 9 月 22 日までに被験者はループス腎炎から回復（後遺症あり）。本事象に起因するプラセボへの処置はなかったが、2009 年 8 月 24 日に、有効性の欠如のために治療中止となった。12 回目の投与（最終投与）は、2009 年 7 月 27 日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は胸部不快感の SAE を経験し、本事象は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01776 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01776
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胸部不快感（胸部の圧迫感）

被験者 DE007-004 は、2009 年 5 月 16 日にループス腎炎のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01847 を参照）。それ以降、病歴は追加されなかった。併用薬に、クロロキン、カルシウム、コレカルシフェロール、リセドロン酸、dexpanthenol、モメタゾン、パラフィン、ヒプロメロース、プレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 5 月 16 日、プラセボの 10 回目の投与から 19 日後に、被験者は胸部不快感を経験した。10 日後、心電図（ECG）は、軽減された肺塞栓症が疑われる変化を示し、被験者は入院した。被験者は、2009 年 4 月 2 日～2009 年 4 月 27 日に、疲労が増加したと報告した。2009 年 4 月 15 日以降、重労働の作業をしなくても断続的に発汗が生じた。体重は 94 kg（2009 年 4 月 2 日）から 96 kg（2009 年 5 月 25 日）に増加した。2009 年 2 月 2 日の ECG と比較して、矢状型の変化（SI、QIII）の可能性や不完全右脚ブロックの可能性等の変化がみられた。2009 年 5 月 28 日、ECG を実施し、肥大した左心室は良好な収縮機能を示し、重大な弁不全はなかった。プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（ProBNP）は正常下限内であった。入院中に、胸部 CT スキャンは、最近の肺塞栓症のエビデンスを示さなかった。プレドニゾロンが増量された。本報告時点で、ECG の変化は未回復であった。2009 年 5 月 28 日、被験者は退院した。2009 年 6 月 4 日、胸部不快感は回復と判断された。本事象のためにプラセボの投与が中断され、最終的に 2009 年 8 月 24 日に有効性の欠如のために中止された。12 回目の投与（最終投与）は 2009 年 7 月 27 日であった。治験責任医師は、胸部不快感（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸部不快感と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01685
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

被験者 DE008-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 23 歳の白人女性。2007 年 10 月 11 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 2 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、自己免疫性溶血性貧血、右肘関節の滑膜切除であった。継続中の病状は、脊椎奇形、網膜裂孔（左眼）、メラノサイト性母斑（左足）、高血圧であった。併用薬に、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、ビタミン D、カルシウム、ジエノゲスト／エチニルエストラジオール、硫酸グリシン第一鉄、アムホテリシン B、prednisone が含まれていた。

2009 年 3 月 8 日、プラセボの 20 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、腹痛が発現した。翌日に疼痛は悪化し、痙攣を伴い、2009 年 3 月 9 日、被験者は入院した。発熱、下痢、嘔吐はなかった。当初、虫垂炎が疑われたが、虫垂炎は除外された。婦人科の検査は正常であった。肝酵素値が上昇し、AST 446 U/L、ALT 319 U/L であった。白血球（WBC）値は正常範囲内で、2009 年 3 月 9 日に 8.610/nl、2009 年 3 月 10 日に 5.300/nl であった（正常値：< 10.000/nl）。metamizole の静脈内投与、ブチルスコポラミン、オキシブチニンで治療を開始した。腹部超音波検査は正常であった。2009 年 3 月 10 日、ALT は 250 U/L に低下し、腹痛は回復し、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、腹痛（中等度）はプラセボと関連があるかもしれないが、ウイルス感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01571
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	2 型糖尿病（2 型糖尿病）

被験者 DE010-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳の白人女性。2008 年 4 月 21 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 14 日、計 19 回の投与を受けた。病歴は、後天性鉤爪趾、骨切り術、変形性関節症（変形性股関節症）、脊髄炎、膀胱修復、股関節形成術であった。継続中の病状は、大動脈弁閉鎖不全症、甲状腺機能低下症、白内障、無力症、肥満、脳血管炎、変形性関節症（左膝関節）、骨粗鬆症、睡眠の質低下、うつ病、切迫性尿失禁、高血圧であった。併存薬に、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、アレンドロン酸、レボチロキシン、metamizole、カルシウム／ビタミン D3、プレドニゾロン、アセチルサリチル酸、エソメプラゾール、ミコフェノール酸、tilidine、ロルメタゼパム、ミノキシジル、ミルタザピン、複合ビタミン B 剤、硫酸グリシン第一鉄、セレコキシブ、ヒドロクロロチアジド、ナトリウムが含まれていた。

2008 年 7 月 18 日、プラセボの 5 回目の投与から 2 日後に、被験者は 2 型糖尿病と診断された。糖尿病と関連のある臨床症状はなかった。2008 年 7 月 16 日の血糖値は 8.0 mmol/L（正常範囲：3.9～6.4 mmol/L）。治験開始時以降、血糖値がやや上昇していた。2008 年 7 月 18 日、メトホルミンによる治療を開始。2008 年 8 月 13 日、血糖値は 6.1 mmol/L であった。2008 年 8 月 26 日、グリコヘモグロビン（HbA1C）は 5.8 であった。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、2 型糖尿病（中等度）はプラセボと多分関連なし、併用薬（コルチゾン）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 7 月 20 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録。本情報は、2 型糖尿病は回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた。

別の機会に、被験者は関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SLE 再燃）を経験し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411 に詳述されている。変形性関節症と滑液包炎の SAE については、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691 に詳述されている。呼吸困難の SAE については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 型糖尿病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01411
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	関節痛（SLE 再燃：関節痛） 筋肉痛（SLE 再燃：筋肉痛） 呼吸困難（SLE 再燃：呼吸困難） 疲労（SLE 再燃：疲労） 筋骨格系胸痛（SLE 再燃：筋骨格系胸痛）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病と診断された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571 を参照）。それ以外に追加報告された病歴はなかった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、メトホルミン、カルシウム／ビタミン D3、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、硫酸グリシン第一鉄、レボチロキシン、ミルタザピン、ロルメタゼパム、複合ビタミン B 剤、プレドニゾロン、tilidine、ミノキシジル、セレコキシブ、ナトリウム、リドカイン／プリロカイン、ラミプリル、デキサメタゾン、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 8 月 25 日、プラセボの 6 回目の投与から 12 日後に、被験者は関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SLE 再燃）のために入院した。入院中、被験者はコルチゾンの短期クールを受けた。ダリフェナシン、エソメプラゾール、マグネシウム、metamizole、メトホルミン、トラセミドも投与された。入院時の臨床検査結果は、Hct 36.7%（正常範囲：37.0～52.0%）、尿酸 7.5 mg/dL（正常範囲：3.4～7 mg/dL）であった。2008 年 8 月 26 日の臨床検査結果は、ESR 62 mm/h（正常値：< 10 mm/h）、CRP 1.6 mg/dL（正常範囲：≤ 0.5 mg/dL）、リウマイド因子（RF）6.8 IU/mL（正常範囲：0～14 IU/mL）、抗環状シトルリン化蛋白抗体比（抗 CCP 比）1.93（正常範囲：0.8～1.1）、抗核抗体（ANA-AB）1:280（正常範囲：< 1:80）、二本鎖 DNA 抗体（ds-DNA-AB）1.0 IU/mL（正常範囲：0～0.94 IU/mL）であった。2008 年 9 月 2 日の結果は、ESR 66 mm/h と CRP 1.2 mg/dL、2008 年 9 月 8 日の結果は、ESR 58 mm/h と CRP 1.4 mg/dL であった。2008 年 9 月 4 日、プレドニゾロンが増量され、2008 年 9 月 5 日から 2008 年 9 月 16 日までもう一度漸減された。2008 年 9 月 12 日、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（全て中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は関変形性関節症と滑液包炎の SAE も経験し、これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691 に詳述されている。呼吸困難の SAE も生じ、これは SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、及び筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01691
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝関節の変形性関節症） 滑液包炎（左肘頭の滑液包炎）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571 を参照）、2008 年 8 月 25 日に関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411）と診断された。病歴として、外陰腟真菌感染及び尿路感染が追加された。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、ロルメタゼパム、レボチロキシン、コレカルシフェロール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、リドカイン／プリロカイン、ラミプリル、オメプラゾール、イブプロフェン、プレガバリン、シプロフロキサシン、アレンドロン酸、ヒドロクロロチアジド、tilidine、ミノキシジル、ミルタザピン、複合ビタミン B 剤、セレコキシブ、metamizole、鉄、エソメプラゾール、メトホルミン、トラセミド、ダリフェナシン、マグネシウム、プレドニゾロン、炭酸カルシウム＋ビタミン D が含まれていた。

2009 年 3 月 9 日、プラセボの 12 回目の投与から 43 日後に、被験者は変形性関節症（左膝関節）と滑液包炎（左肘頭）のために入院した。2009 年 3 月 10 日、膝関節の関節鏡検査及び関節鏡下フラッシング、左肘関節の嚢胞切除術が実施された。2009 年 3 月 4 日から 2009 年 3 月 16 日まで、ミコフェノール酸モフェチル、メトホルミン、アセチルサリチル酸の投与が中断された。理学療法及び歩行訓練が開始された。これらの愁訴は徐々に改善した。若干の愁訴が残っていたが、変形性関節症と滑液包炎は 2009 年 3 月 11 日までに回復（非炎症性創傷変化あり）と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、変形性関節症（中等度）と滑液包炎（軽度）はプラセボと関連なしとの見解を示した。さらに、治験責任医師は、変形性関節症は被験者の変形関節症の病歴が原因であった可能性が最も高く、滑液包炎は併存症が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

変形性関節症の事象が 2009 年 3 月 11 日時点で回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

別の機会に、被験者は呼吸困難の SAE も経験し、本事象は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、変形性関節症及び滑液包炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01741
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸困難（大動脈弁及び僧帽弁閉鎖不全に起因する呼吸困難）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571)を参照）、2008 年 8 月 25 日に関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411）、2009 年 3 月 9 日に変形性関節症と滑液包炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691）を診断された。追加の病歴は報告されなかった。併用薬に、ロルメタゼパム、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ミノキシジル、ミルタザピン、リドカイン／プリロカイン、トラセミド、ラミプリル、ダリフェナシン、プレドニゾロン、マグネシウム、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、メトホルミン、エノキサパリン、シプロフロキサシン、イベロガスト、プレガバリン、コレカルシフェロール、アレンドロン酸、オメプラゾール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、metamizole、イブプロフェンが含まれていた。

2009 年 3 月 17 日、プラセボの 12 回目の投与から 51 日後に、被験者は労作性呼吸困難を発現した。大動脈弁閉鎖不全の検査のために 2009 年 4 月 15 日に入院。ドプラ及びカラードプラ心エコーは、大動脈弁の異常（最大 2 度）、及び最小の僧帽弁閉鎖不全、正常な左心室機能、右心室過負荷の徴候なしを示した。胸部 X 線写真で、胸水、うっ血、融合性浸潤の徴候は見られなかった。肺機能検査で、軽度の閉塞と重度の拡散障害が明らかになった。以前の検査と比較して心肺所見に変化はなく、したがって、被験者の薬物療法に変更はなかった。2009 年 4 月 22 日までに呼吸困難は回復、同日被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、呼吸困難（中等度）はプラセボと関連なしで、大動脈弁閉鎖不全が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01887
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎（急性腎盂腎炎） 尿路感染（急性尿路感染）

被験者 010-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳の白人女性。2008 年 8 月 13 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 2 日、計 19 回の投与を受けた。病歴は、メラノサイト性母斑と女性不妊手術であった。継続中の病状は、造影剤アレルギー、高コレステロール血症、片頭痛、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン、プレドニカルベート、テルミサルタン、ラミプリル、トラセミドが含まれていた。

2009 年 9 月 10 日、プラセボの 16 回目の投与から 1 日後に、被験者は急性尿路感染を発症した。被験者は発熱を報告し、家族医を受診し、家族医は治験責任医師に相談し、2009 年 9 月 11 日にスルファメトキサゾール／トリメトプリムを開始した。2009 年 9 月 23 日、プラセボの 16 回目の投与から 14 日後に、被験者は急性腎盂腎炎を発症して入院した。被験者は発熱と左下腹部及び右腎臓基部の疼痛を報告した。身体検査は、右腎臓基部及び右上腹部の打診時の圧痛を示した。上腹部超音波検査で、病理所見は示されなかった。心電図（ECG）は重大な再分極障害を示さなかった。心拍数は 91 拍/min（bpm）であった。2009 年 9 月 23 日の関連臨床検査値は、白血球（WBC）12.3/nl（正常範囲：4.0～9.0/nl）、C 反応性蛋白 126 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）で、尿検査は細菌 3+（正常範囲：陰性）、赤血球（RBC）15～20（正常範囲 0～1）、WBC 20～25（正常範囲：1～4）、蛋白 4+（正常範囲：陰性）、亜硝酸塩陽性（正常範囲：陰性）であった。2009 年 9 月 28 日の関連臨床検査値は、WBC 5.3/nl で、尿検査は、細菌(+)、RBC < 60、WBC 40～50 であることを示した。2009 年 9 月 23 日から 2009 年 9 月 27 日のシプロフロキサシンの静脈内投与によって症状が改善し、発熱が治まった。2009 年 9 月 28 日、急性腎盂腎炎と尿路感染は回復と判断され、同日被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、急性腎盂腎炎（中等度）と尿路感染（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性腎盂腎炎及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01330
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非感染性膀胱炎（慢性濾胞状膀胱炎） 尿路感染（尿路感染）

被験者 GB001-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳の白人女性。2008 年 5 月 9 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 15 日、計 6 回の投与を受けた。2008 年 11 月 26 日、被験者からの依頼と有効性の欠如のためにプラセボの投与が中止となった。6 回目の投与（最終投与）は 2008 年 10 月 15 日であった。病歴は、再発尿路感染、月経過多、子宮摘出であった。継続中の病状は、リンパ節腫脹（頚部）、甲状腺機能低下症、骨壊死、構語障害、末梢性感覚ニューロパチー、うつ病であった。併用薬に、ミルタザピン、トラマドール、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、プレドニゾロン、シクリジンが含まれていた。

2008 年 5 月 10 日、プラセボの初回投与から 1 日後、被験者は非重篤な重度の尿路感染を発現し、2008 年 5 月 13 日から 2008 年 5 月 31 日までセフロキシムによる治療を受け、2008 年 5 月 28 日から 2008 年 6 月 16 日まで、トリメトプリムによる治療を受けた。

2008 年 7 月 19 日、プラセボの 3 回目の投与から 44 日後に、被験者は再発尿路感染に対して腹部超音波検査を受けた。報告は、被験者の膀胱の複数の点状病変を示した。2008 年 8 月 1 日、プレドニゾロンの投与が開始された。その後被験者は入院し、2008 年 8 月 22 日に膀胱生検を受け、生検から非感染性膀胱炎（慢性濾胞状膀胱炎）と一致する特徴が明らかになった。病理組織学的報告から、これらの病変が SLE に起因する炎症が原因であることが明らかになった。2008 年 8 月 25 日、被験者は退院した。2008 年 8 月 29 日、セファレキシンによる治療を開始し、2008 年 11 月 1 日プレドニゾロンの用量が増量され、その後 2008 年 12 月まで漸減された。2008 年 11 月 26 日、非感染性膀胱炎は回復と判断された。治験責任医師は、尿路感染のためにプラセボの投与が中断されたと述べているが、本事象の発現中被験者はプラセボの投与を継続した。ただし以下を除く。プラセボによる治療は、膀胱炎の重篤事象のために中断された。Day 56（2008 年 7 月 1 日）と Day 84（2008 年 7 月 31 日）に投与が保留となり、2008 年 9 月 5 日に再開された。治験責任医師は、非感染性膀胱炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。非重篤事象の尿路感染は未回復だった。再発尿路感染の病歴があるにもかかわらず、治験責任医師は、尿路感染（重度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非感染性膀胱炎及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01613
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	月経過多（重い月経） 処置合併症（子宮摘出に起因する腎閉塞）

被験者 GB001-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳の白人女性。2008 年 7 月 31 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 8 回の投与を受けた。2009 年 4 月 16 日、細菌性関節炎のためにプラセボの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01663）。最終投与は 2009 年 1 月 15 日。病歴は、腎結石症であった。継続中の病状は、子宮平滑筋腫、右側水腎症、右水尿管症、突発性後腹膜出血であった。併用薬に、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、リセドロン酸、プレドニゾロン、フィルグラスチム、ビタミン E と脂肪酸が含まれていた。

2008 年 9 月 18 日、プラセボの 4 回目の投与日に、被験者は中等度の月経過多を経験した。2008 年 10 月 15 日にプラセボの 5 回目の投与、2008 年 11 月 20 日に 6 回目の投与を受けた。ルーチンの来院（日付不明）中に、2008 年 12 月 3 日にまた重い月経が始まったと報告した。2008 年 12 月 11 日の臨床検査結果から、Hb 9.0 g/dL であることがわかった。2008 年 12 月 18 日の追跡調査来院の臨床検査で、WBC 2.2×109/L、Hb 7.4 g/dL、血小板 642×109/L であることがわかった。月経過多に起因する Hb 低値のために入院した。骨盤の超音波検査で、51×37×38 mm の子宮頸部筋腫の存在が明らかになった。これ以外の付属器の異常は認められなかった。血液 3 単位、ミコフェノール酸、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、ノルエチステロン、硫酸鉄が投与された。加えて、プレドニゾロンの用量が増量された。2008 年 12 月 18 日にプラセボの 7 回目の投与が実施された。2008 年 12 月 19 日、追跡調査のための臨床検査で、WBC 1.5×109/L、Hb 9.7 g/dL であることがわかった。2008 年 12 月 19 日に退院し、ノルエチステロンを継続した。2008 年 12 月 21 日、新たに膣出血が生じた。臨床検査結果は、Hb 7.3 g/dL であることを示した。被験者は再入院し、さらに血液 3 単位を投与され、トラネキサム酸による治療を開始した。出血は完全に止まり、Hb は 9.4 g/dL に増加した。2008 年 12 月 22 日に退院した。

2009 年 1 月 15 日、8 回目のプラセボが投与された。2009 年 2 月 5 日、被験者は疼痛、発熱（38.5℃）、熱を持って赤くなった腫脹した関節（右肘関節、左肘関節、左母指、右肩）を呈して来院した。2009 年 2 月 5 日、被験者は細菌性関節炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01663 を参照）のために入院した。その時点で prednisone が増量された。重度の膣出血が続き、2009 年 2 月 9 日、腹式子宮全摘出術両側付属器摘出術を受けた。組織学的検査でポリープ状の平滑筋腫が明らかになり、悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。2009 年 2 月 10 日の臨床検査値は、WBC 18.0×109/L、Hb 9.3 g/dL、好中球 16.9×109/L、リンパ球 0.5×109/L、C 反応性蛋白 77 mg/L であった。2009 年 2 月 9 日までに月経過多は回復と判断された。

2009 年 2 月 10 日、クレアチニン値は 110 µmol/L であった（ベースライン値は 54～66 µmmol/L）。腎臓の超音波検査と IV CT 尿路造影で、右腎臓の灌流が明らかになり、仙腸関節レベルの遠位右尿管セグメントの閉塞と右側の後腹膜貯留を伴う右水腎症が確認された。右水腎症の大きさは 2006 年の CT の大きさと同様であったが、尿管末端の造影剤の流れの障害のエビデンスはなかった。急性左後腹膜血腫の明白なエビデンスはなかった。右腎は閉塞しており、尿管が骨盤に向かって拡張していた。2009 年 2 月 11 日、外科的充填が原因の腎閉塞と診断された。2009 年 2 月 11 日、クレアチニン値は 113 µmol/L であった。右腎管閉塞を軽減するために CT ガイド下で腎瘻チューブが挿入された。クレアチニン値と右側水腎症はベースライン所見に戻った。2009 年 2 月 12 日、被験者は膀胱鏡検査を受け、両側を逆行性に検査し、右尿管移植を伴う回復手術を受けた。2009 年 2 月 12 日、腎閉塞から回復。2009 年 2 月 25 日、退院。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、月経過多（中等度）は、プラセボと多分関連なし、子宮筋腫が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、処置合併症（中等度）はプラセボと関連なし、子宮摘出が原因であった最も可能性が高いとの見解も示した。

別の機会に、被験者は細菌性関節炎の SAE のためにプラセボを中止し、本事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01663 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、月経過多及び処置合併症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01663
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	細菌性関節炎（敗血症性関節炎の疑い）

2009 年 2 月 5 日、被験者 GB001-010 は、月経過多及び処置合併症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01613 を参照）のために入院した。併用薬は、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、リセドロン酸、フィルグラスチム、ビタミン E と脂肪酸、ノルエチステロン。

2009 年 2 月 3 日、プラセボの 8 回目の投与（最終投与）から 19 日後に、被験者は関節の腫脹に気付いた。被験者はプレドニゾロンを増量したが、腫脹は軽減されなかった。2009 年 2 月 5 日、疼痛、発熱（38.5℃）、熱を持って赤くなった腫脹した関節（右肘関節、左肘関節、左母指、右肩）を呈して地域の救急治療部を受診した。検査で、胸部はクリア、心音は正常、関節が腫脹し、触診で圧痛が認められたが、熱力学的には安定していた。細菌性関節炎と診断された。2009 年 2 月 5 日、被験者は入院し、クリンダマイシンの静脈内投与とジクロフェナクが開始された。プレドニゾロンは継続された。入院中に、重い月経も経験し、2009 年 2 月 9 日、腹式子宮全摘出術両側付属器摘出術を受けた（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01613 を参照）。2009 年 2 月 3 日の臨床検査値は、WBC 12.1×10^9/L（正常範囲：4.0～11.0×10^9/L）、RBC 3.41×10^{12}/L（正常範囲：3.80～5.80×10^{12}/L）、Hb 11.3 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、Hct 0.332（正常範囲：0.370～0.470）、好中球 11.2×10^9/L（正常範囲：2.0～7.5×10^9/L）、リンパ球 0.3×10^9/L（正常範囲：1.0～4.0×10^9/L）、C 反応性蛋白 256.7 mg/L（正常範囲：< 10.0 mg/L）、アルブミン 27 g/L（正常範囲：35～50 g/L）、赤血球沈降速度 103 mm/h（正常範囲：0～20 mm/h）であった。細菌性関節炎は 2009 年 2 月 16 日までに回復と判断された。

2009 年 2 月 25 日、被験者は退院。2009 年 4 月 16 日、左母指関節に依然炎症があった。2009 年 4 月 16 日、左母指の X 線写真は、中手指節関節の亜脱臼を示し、びらん性の損傷は認められなかった。細菌性関節炎のためにプラセボは中止となった。治験責任医師は、細菌性関節炎（中等度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00718
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化） 自己免疫性肝炎（自己免疫性肝炎の悪化） 尿路感染（尿路感染） SLE 関節炎（ループス関節炎の悪化） 好中球減少症（好中球減少症） 肺炎（院内肺炎） ヘリコバクター性胃炎（H. Pylori に起因する濾胞性胃炎） 胆石症（胆嚢結石症） 口腔カンジダ症（口腔カンジダ症）

被験者 MX001-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアン女性。2007 年 6 月 5 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 7 月 4 日で、計 3 回の投与を受けた。2007 年 8 月 6 日、被験者の依頼でプラセボ投与が中止された。病歴は 2007 年 7 月 4 日以来の SLE 再燃、脂肪腫（頚部）及び摘出、白血球破壊性血管炎、うつ病、多発性単ニューロパチー、A 型肝炎であった。継続中の病状は、不眠症、無月経、自己免疫性肝炎、薬物過敏症（クリンダマイシン）、閉経後であった。ベースライン（Day 0）の好中球数は 3.04 GI/L であった。併用薬に、prednisone、アザチオプリン、ジクロフェナク、トラマドール、オメプラゾール、アミトリプチリンが含まれていた。

2007 年 7 月 14 日、プラセボの 3 回目の投与（最終投与）から 10 日後に、被験者は悪心と嘔吐、無力症、筋無力、関節痛、筋肉痛、高熱を発現した。被験者は、7 回嘔吐した後、緊急治療室を受診した。オメプラゾールの静脈内投与、メトクロプラミド、ラニチジン、metamizole による治療を受けた。prednisone とアザチオプリンの用量が増量された。白血球数（WBC）1300 /µL、好中球 950 /µL、リンパ球 280 /µL、Hb 10.9 g/L、尿素 91 mg/dL、クレアチニン 1.9 mg/dL、ALT 115 U/L、AST 98 U/L、アルカリホスファターゼ（ALP）217 U/L、ナトリウム 131 mmol/L、カリウム 5.44 mmol/L であった。ループス腎炎及び自己免疫性肝炎の悪化に水電解質障害併発と診断された。2007 年 7 月 15 日、ループス活性のために経口 prednisone が増量された。尿検査で、蛋白 100 mg/dL、亜硝酸塩陽性、白血球 8～10、赤血球 18～20、顆粒円柱、中等度の細菌が明らかになった。同日に実施した心電図で洞性頻脈が明らかになり、心拍数は 106 bpm であった。胸部 X 線写真は正常であった。

2007 年 7 月 16 日、治験責任医師は、被験者の症状は改善したが、両側の中手指節関節、指節間関節、手根関節、膝関節の関節痛及び滑膜炎があると報告した。トラマドール液剤による治療を受けた。不安に対してジアゼパムが開始され、メトクロプラミドとアセトアミノフェンも投与された。血圧は 112/68 mmHg、呼吸数 24 拍/分、心拍数 80 bpm、体温 37℃であった。臨床検査で Hb 8.42 g/L、白血球 1600 /µL、尿素 79 mg/dL、クレアチニン 1.3 mg/dL、ALT 59 U/L、ナトリウム 139 mmol/L、カリウム 4.0 mmol/L、CRP 2.4 mg/L、ESR 55 mm/h で

あることがわかった。24 時間蓄尿検査で、尿中蛋白 1.47 g、補体成分 3（C3）42.1 mg/dL、補体成分 4（C4）12.9 mg/dL であることがわかった。心エコー図から、軽度の心嚢液貯留が明らかになった。2007 年 7 月 17 日、被験者は発熱（39° C）、悪心、継続的な嘔吐を経験した。尿培養は陰性であったが、尿検査で膿尿と硝酸縁が認められ、好中球が減少していたため、依然 UTI があると判断された。さらに、肺炎（院内肺炎）が診断された。イミペネムの静脈内投与による治療を受けた。ループ腎炎（悪化）（SLE 再燃）に対しては経口 prednisone からメチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替えられた。2007 年 7 月 18 日、被験者はヘリコバクター性胃炎を診断された。濾胞性胃炎と非出血性胃潰瘍の診断が、内視鏡検査で確定された。血圧は 118/76 mmHg、心拍 110 bpm、呼吸数 18 回/分、体温 38℃であった。身体検査で、右肺のラ音、無力症、筋無力、頻脈、持続的滑膜炎、脚の軽度の浮腫が明らかになった。ジフェニドール、metamizole、アセトアミノフェン、パロキセチンによる治療を受けた。2007 年 7 月 19 日、肝エコーで、胆管閉塞のない胆嚢結石症が明らかになった。2007 年 7 月 19 日に metamizole による治療を受け、2007 年 7 月 20 日に metamizole とメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2007 年 7 月 20 日までに、自己免疫性肝炎の悪化は悪心と嘔吐が止まったために回復したと判断された。2007 年 7 月 23 日までに、UTI、ループス腎炎の悪化、SLE 関節炎の悪化、好中球減少症、肺炎、ヘリコバクター性胃炎、胆嚢結石症は回復したと判断された。ヘリコバクター性胃炎の主要原因は胃生検で確認された H. pylori 感染であった。2007 年 7 月 24 日、口腔カンジダ症の発現が認められ、経口イトラコナゾールで治療された。2007 年 7 月 23 日にアザチオプリンと prednisone も投与され、2007 年 7 月 24 日に prednisone が再び投与された。治験責任医師は、悪心及び嘔吐は胃炎及び胆嚢結石症に続発する症状だと判断した。AST 及び ALT の上昇は、ループス再燃に続発した。2007 年 7 月 25 日、被験者は prednisone、メトクロプラミド、metamizole、アザチオプリンを処方されて退院した 1。2007 年 8 月 6 日、口腔カンジダ症は回復。被験者は、治験への参加の同意を撤回することに決めた。2007 年 8 月 21 日、臨床検査から、Hb 9.91 g/dL、白血球 2220/µL、尿素 41 mg/dL、クレアチニン 1 mg/dL、ALT 23 U/L、AST 29 U/L、ALP 182 U/L であることがわかった。治験責任医師は、どの併存症が胆嚢結石症の主要原因であったか、あるいは胆嚢結石症及びヘリコバクター性胃炎の最初の症状が発現したのがいつかを決定することはできないと述べた。本報告時点で、被験者は早期中止／終了来院のため、又は他の治験実施手順のために治験実施施設に行くことを拒んでいた。

被験者が同意を撤回したため、これらの事象のためにプラセボに対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、自己免疫性肝炎（中等度）及びループス腎炎（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。また、治験責任医師は、SLE 関節炎（重度）及び好中球減少（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。ヘリコバクター性胃炎（中等度）、肺炎（中等度）、UTI（中等度）、口腔カンジダ症（軽度）は、プラセボと関連なし、好中球減少が原因であった可能性が最も高いと治験責任医師から報告された。胆嚢結石

症（中等度）は、プラセボと関連なし、不特定の併存症が原因であった可能性が最も高いと治験責任医師から報告された。治験責任医師は、本症例の追加情報は未入手であることも示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、尿路感染、SLE 関節炎、好中球減少症、肺炎、ヘリコバクター性胃炎、胆石症、口腔カンジダ症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX001-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01630
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛） 高血圧（コントロール不良の高血圧） 尿路感染（尿路感染）

被験者 MX001-012 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2008 年 1 月 9 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 14 回の投与を受けた。2009 年 2 月 23 日、尿路感染のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は 2008 年 12 月 15 日であった。病歴は、貧血、子癇前症、帝王切開であった。継続中の病状は、心膜摩擦音、洞性頻脈、心雑音、中心性肥満、高血圧であった。併用薬に、クロロキン、ジクロフェナク、葉酸、メトトレキサート、アセトアミノフェン、prednisone、ニフェジピン、メトプロロール、エナラプリル、プラゾシンが含まれていた。

2008 年 12 月 31 日、プラセボの 14 回目の投与（最終投与）から 16 日後に、被験者は左腕に放散する肩甲下及び前胸部疼痛を経験した。「鋭い痛み」で疼痛尺度の 10 中 10 と評価された。安静後は疼痛が軽減され、労作に伴って増悪した。2009 年 1 月 1 日、被験者は緊急治療室を受診し、心電図で ST セグメントの非特異的変化を伴う洞性頻脈が認められた。加えて、血圧は 160/100 mmHg であった。高血圧（コントロール不良）と診断され、入院した。同日の臨床検査結果（単位不明）は、血糖値 163、尿素 29、CPK-MB 9.2、乳酸脱水素酵素 166、Hb 11.1、Hct 35.2、平均血球体積 72.7、平均赤血球ヘモグロビン量 23、血小板 397、白血球 10.3 で好中球 83%、プロトロンビン時間 11.9/12.8、部分トロンボプラスチン時間 24.4/30.7 であった。尿検査で pH 6.5、赤血球 200 cells/mcL、ヘモグロビン（3+）、亜硝酸塩（+）、白血球 15 cells/mcL、多数の細菌、分離した硝子円柱が明らかになった。蛋白は陽性で 300 mg/dL、糖、ケトン、ビリルビンは陰性であった。非心臓性胸痛に対して ketorolac の静脈内投与を開始し、疑われる尿路感染に対してはセフォタキシムを開始した。

2009 年 1 月 5 日、臨床検査で、Hb 8.83 g/dL、平均血球体積 72.44、平均赤血球ヘモグロビン量 22.58、血小板 348、白血球 3.78、リンパ球 870、好中球 2610 であることがわかった。24 時間尿中蛋白は 475 mg であった。クレアチニンは正常範囲内であった。2009 年 1 月 6 日、臨床検査結果から、C4 7.21、C3 71.9、赤血球沈降速度 48、C 反応性蛋白 0.7、Hb 9.32、平均血球体積 72.88、平均血球ヘモグロビン量 23.23、血小板 326、白血球 4310 であることがわかった。尿培養は蛋白陽性 100 mg/dL、赤血球 80 cells/mcL、白血球高倍率視野（hpf）当たり 8〜10、顆粒円柱 3〜5 hpf であった。2009 年 1 月 6 日、ketorolac の投与が中止され、2009 年 1 月 7 日までに、非心臓性胸痛は回復と判断された。高血圧をよりうまくコントロールするためにプラゾシンの用量を増量した。2009 年 1 月 8 日、血圧がコントロールされた。

2009 年 1 月 9 日、尿培養は Enterococcus gallinarum 及び Enterococcus faecalis 陽性であった。2009 年 1 月 10 日、尿検査は蛋白 30 mg/dL、赤血球 80 cells/mcL、白血球 45～70 hpf、白血球円柱 hpf であった。尿検査はグルコース及びビリルビン陰性であった。2009 年 1 月 14 日、イミペネムとアンピシリンによる治療を開始した。2009 年 1 月 15 日、バンコマイシンが追加された。被験者はバンコマイシンに対する薬物過敏症を示し、ヒドロコルチゾンの静脈内単回投与による治療を受けた。バンコマイシン治療は中断されず、その後も投与されアレルギー反応は生じなかった。2009 年 1 月 20 日の尿検査の結果は、白血球が 8～10 hpf であることを除くと正常であった。

2009 年 1 月 23 日、バンコマイシンが原因の表在性静脈炎に続発する軽度の発熱を生じた。2009 年 1 月 26 日の臨床検査結果は蛋白尿、血尿、中等度の細菌、白血球 25～30 hpf を示し、亜硝酸塩、酵母菌、顆粒円柱が陽性であることがわかった。同日に実施した尿培養は *Pseudomonas aureginosa* 陽性であった。2009 年 1 月 27 日、発熱は回復した。全血球数は、Hb 8.47 低色素／大球性貧血、血小板 204,000、白血球減少症、リンパ球 420、好中球 2260 であることを示した。2009 年 1 月 29 日、バンコマイシンの投与が中止され、被験者は 21 日クールのレボフロキサシンを処方されて退院した。2009 年 5 月 7 日、尿培養は陰性で、尿路感染は回復と判断された。尿路感染のためにプラセボの投与は中止となった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）及び高血圧（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、尿路感染（中等度）はプラセボと多分関連があると思われるが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛、高血圧、及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01704
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 感染性下痢（感染性下痢） 敗血症（敗血症） 電解質失調（水電解質失調） 急性膵炎（急性膵炎）

被験者 MX002-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 28 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 8 月 30 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 13 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、クッシング症候群と複合性局所疼痛症候群であった。SLE 以外に継続中の病状はなかった。併用薬に、メトトレキサート、ferranina、prednisone、ヒドロキシクロロキン、インドメタシンが含まれていた。

2009 年 3 月 23 日、プラセボの 20 回目の投与（最終投与）から 69 日後に、発熱（39～40℃）、全身倦怠感、湿性咳嗽、胸痛、多呼吸、下痢、悪心、嘔吐が発現した。2009 年 3 月 24 日、脱水と呼吸困難のために被験者は入院した。白血球数は 24.3×103 /μL であった。感染性下痢と肺炎が診断されたが、感染病原体は検出されなかった。クラリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、オメプラゾールの投与が開始された。下痢は改善してきたが、加水分解に問題があり、集中輸液療法による治療を受けた。2009 年 3 月 26 日、感染性下痢は回復した。被験者は呼吸困難を呈し、敗血症と診断された。監視のために ICU に移された。2009 年 3 月 27 日、prednisone の用量が増量された。2009 年 3 月 29 日、臨床検査結果はアミラーゼ 1965 UI とリパーゼ 2005 UI を示した。腹部 CT で急性膵炎が認められ、Balthazar スコアに照らしてグレード B と評価された。2009 年 3 月 31 日、リパーゼ値は 2007 UI であった。2009 年 4 月 7 日、クラリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、オメプラゾールの投与が中止され、レボフロキサシンの投与が開始された。肺炎、敗血症、水電解質失調は回復と判断され、被験者は 2009 年 4 月 7 日に退院した。2009 年 4 月 14 日、レボフロキサシンの投与が中止された。2009 年 9 月 8 日までに、急性膵炎は回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、肺炎、感染性下痢、敗血症（全て重度）はプラセボと多分関連あり、感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、水電解質失調（重度）及び急性膵炎（重度）はプラセボと多分関連なし、不特定の併存症が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎、感染性下痢、敗血症、電解質失調、急性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	NL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01989
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	回転性めまい（回転性めまい）

被験者 NL003-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 30 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2008 年 8 月 7 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2010 年 1 月 6 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、胆嚢炎と胆嚢摘出術であった。SLE 以外に継続中の病状はなかった。併用薬に、テルミサルタン、アセトアミノフェン、フロセミド、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、炭酸カルシウムとコレカルシフェロール、パントプラゾール、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。

2009 年 12 月 4 日、プラセボの 19 回目の投与から 1 日後に、回転性めまいが発現した。被験者は回転性めまい／めまいのために入院し、めまいは左耳の軽度の疼痛と関連していた。38.7℃までの発熱もあり、発熱は非重篤だとみなされた。身体検査で異常は認められなかった。臨床検査結果は、感染の徴候を示さなかった（C 反応性蛋白< 5）。鑑別診断に、ウイルス感染、血栓症、又はループス再燃が含まれていた。バルガンシクロビルの投与が開始され、翌日には被験者の体調はかなり良くなった。ウイルス血清学的検査／ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法で、重度の感染（サイトメガロウイルス感染等）の存在が除外された。一般的なライノウイルスなどの病原性の低いウイルスの関与を除外することはできず、検査は実施されなかった。回転性めまいは 2009 年 12 月 5 日に回復と判断され、同日、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、回転性めまい（軽度）はプラセボと多分関連なし、併存症（ウイルス感染の可能性）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、回転性めまいと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00964
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸困難（重度呼吸困難）

被験者 PL002-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2008 年 1 月 3 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 3 月 27 日、ループス腎炎のためにプラセボの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01091 を参照）。最終投与は 2008 年 3 月 4 日であった。病歴は、心室瘤と乾癬であった。継続中の病状は、甲状腺腫であった。併用薬に、prednisone、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸、ケトプロフェン、カリウム、カルシウム、スピロノラクトン、コレカルシフェロールが含まれていた。

2008 年 1 月 17 日、プラセボの 1 回目の投与から 14 日後に、被験者は予定された Day 14 の治験来院のために診療所を訪れた。被験者に重度の呼吸困難があることがわかった。X 線フィルムと心エコー検査で確定しなかったため、被験者は精密検査（高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT））のために入院した。エノキサパリンの投与が開始され、prednisone の用量が増量された。全ての診断検査（心エコー検査、X 線フィルム、肺の高分解能コンピュータ断層撮影）で肺塞栓症は確定されなかった。治験責任医師は、被験者の呼吸困難は SLE 再燃が原因だと判断した。2008 年 1 月 17 日の臨床検査から、赤血球沈降速度 67 mm/h、C 反応性蛋白 7.0 mg/L（正常範囲：< 10 mg/L）、D-ダイマー598 ng/mL（正常範囲< 255 ng/mL）、フィブリノーゲン 620 mg/dL（正常範囲：170～400 mg/dL）、Hb 10.9 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、WBC 7.3×109/L（正常範囲：4～10×109/L）であることがわかった。2008 年 1 月 18 日の臨床検査から、D-ダイマー285 ng/mL、フィブリノーゲン 596 mg/dL、尿蛋白 235 mg/dL（正常範囲：陰性）、Hb 10.7 g/dL、WBC 4.6×109/L であることがわかった。2008 年 1 月 23 日の臨床検査から、赤血球沈降速度 58 mm/h、C 反応性蛋白 10.0 mg/L、D-ダイマー363 ng/mL、フィブリノーゲン 640 mg/dL、抗核抗体 1/1280、Hb 10.8 g/dL、WBC 5.4 ×109/L であることがわかった。2008 年 1 月 24 日までに、労作時の呼吸困難はわずかになった。呼吸困難は回復と判断され、被験者は同日退院した。呼吸困難のためにプラセボの投与は中断された。次回の投与は 2008 年 3 月 4 日であった。治験責任医師は、呼吸困難（重度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、ループス腎炎の SAE のためにプラセボの投与が中止となり、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01091 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01091
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE の悪化―ループス腎炎）

被験者 PL002-005 は呼吸困難のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-009643 を参照）。併用薬に、prednisone、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸、ケトプロフェン、カリウム、カルシウム、スピロノラクトン、アセチルサリチル酸、コレカルシフェロールが含まれていた。

2008 年 3 月 27 日、プラセボの 3 回目の投与から 23 日後、被験者の尿中蛋白レベルは 3500 mg/24hr であった。ループス腎炎と診断され、入院した。メチルプレドニゾロンが静脈内投与され、prednisone の用量が増量された。その時点でプラセボの投与は中止された。2008 年 3 月 28 日に被験者は退院し、本事象は回復（後遺症あり）と判断された。2008 年 5 月 6 日、8 週追跡調査来院中の臨床検査で、蛋白尿はほとんど改善していないことが明らかになった。腎生検後のシクロホスファミド静脈内投与の開始が推奨され、被験者は担当のリウマチ専門医に送られた。2008 年 6 月、腎生検が実施され、2008 年 7 月にシクロホスファミドの静脈内投与が開始された。シクロホスファミドの最終投与は 2009 年 8 月であった（累積投与量 9600 mg）。被験者の状態は安定しており、蛋白尿は 0.2～0.5 g/24hr であった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01045
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	閉経後出血（閉経後出血）

被験者 PL005-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 55 歳の白人女性。2007 年 10 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 5 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、四肢損傷（左ふくらはぎ）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、高血圧（動脈性）であった。継続中の病状は、胆石症、骨粗鬆症、脳血管不全、メラノーシス、閉経後 8 年であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、prednisone、ビタミン B12、アレンドロン酸、アルファカルシドール、カリウムが含まれていた。

2007 年 11 月 17 日、プラセボの 3 回目の投与から 2 日後、被験者は閉経後出血を経験した。当初出血は軽度であったが、強度が増し、2007 年 11 月 22 日、出血がひどくなったため被験者は緊急治療室を受診した。検査が行われ、最終的に子宮掻爬術が実施され、その後出血が止まった。被験者は数時間観察下に置かれ、その後退院した。2007 年 11 月 22 日、閉経後出血は回復と判断された。被験者は、それ以外の治療を受けなかった。病理組織学的検査の結果は、子宮内膜の欠如、上皮異形成又は悪性新生物の欠如、パパニコロー分類グループ II を示した。膀胱出血は確認されず、閉経後出血が出血の唯一の原因であった。患者はこれ以外にも 2 度子宮出血（斑状出血）のエピソードがあった（2008 年 1 月 4 日と 2008 年 1 月 7 日）。プラセボに対して措置は取られなかった。治験責任医師は、閉経後出血（中等度）はプラセボと多分関連なし、最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

別の機会に、被験者は膀胱乳頭腫と非感染性膀胱炎の SAE を経験し、これらの SAE は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114 と HGS1006-SL-01711 にそれぞれ詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、閉経後出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01114
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	膀胱乳頭腫（膀胱の尿路上皮乳頭腫）

2007 年 11 月、被験者 PL005-003 は閉経後出血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01045 を参照）の治療を受け、治験責任医師は、本事象は医学的に重大だと判断した。それ以降に追加報告された病状は、腹部膨満と背部痛（腰痛）であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、prednisone、ビタミン B12、アレンドロン酸、アルファカルシドール、カリウム、drotaverine が含まれていた。

2008 年 4 月 3 日、プラセボの 8 回目の投与から 2 日後に、被験者は膀胱乳頭腫と診断され、2008 年 4 月 3 日から 2008 年 4 月 5 日まで入院した。膀胱感染と臨床診断されたため予定された膀胱鏡下処置を受けるために泌尿器科に入院した。本処置の経過で合併症は生じなかった。入院中に血尿が認められ、膀胱の生検が実施された。膀胱の尿路上皮乳頭腫が検出され、高度に発達した血管領域を伴うかなりの充血が見られた。病理組織検査の結果は、尿路上皮乳頭腫と粘膜充血を示した。2009 年 4 月 3 日の臨床検査結果は、グルコース 126.0 mg/dL（正常範囲：70.0～115.0 mg/dL 空腹時）、ナトリウム 146 mmol/L（正常範囲：135.0～145.0 mmol/L）、リンパ球 9.4%（正常範囲：18.0～50.0%）、好中球 83.5%（正常範囲：45.0～75.0%）であることを示した。2008 年 4 月 5 日から 2008 年 4 月 10 日までオフロキサシンを投与され、膀胱感染の予防のために 2008 年 4 月 11 日にトリメトプリムの投与が開始された。膀胱乳頭腫に対する特別な治療についての報告はなかったが、2008 年 4 月 5 日に膀胱乳頭腫は回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、膀胱乳頭腫（中等度）はプラセボと多分関連なし、併用薬（ステロイドとシクロホスファミド）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は非感染性膀胱炎の SAE を経験し、それについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01711 に詳述している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、膀胱乳頭腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01711
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非感染性膀胱炎（慢性膀胱炎）

2007 年病歴は、背部痛（腰痛）と白血球減少症であった。2009 年 3 月 5 日、WBC は 11 月に、被験者 PL005-003 は閉経後出血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01045 を参照）の治療を受け、治験責任医師は、本事象は医学的に重要だと判断した。2008 年 4 月 3 日、被験者は膀胱乳頭腫（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114）のために入院した。それ以降報告された追加 2.8 GI/L であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、ビタミン B12、アレンドロン酸、カリウム、drotaverine、カルシウム、コレカルシフェロール、スピロノラクトンが含まれていた。

2009 年 3 月 9 日、プラセボの 20 回目の投与から 4 日後に、被験者に非感染性膀胱炎があることが報告された。2009 年 3 月 9 日に新たな予定膀胱鏡検査のために入院し、検査で重大な変化は認められなかった。膀胱鏡検査は膀胱の慢性感染のために実施された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114 を参照）。膀胱鏡検査中に、病理組織学的検査は実施されなかった。被験者は予防のために入院中にノルフロキサシンの静脈内投与（2009 年 3 月 10 日～2009 年 3 月 11 日）、退院後はノルフロキサシンの経口薬を投与された（2009 年 3 月 12 日～2009 年 3 月 21 日）。2009 年 3 月 11 日、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、非感染性膀胱炎（軽度）はプラセボと多分関連なし、同時に行われた免疫抑制治療が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

非感染性膀胱炎は 2009 年 3 月 11 日までに回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非感染性膀胱炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01539
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食道静脈瘤（食道静脈瘤） 喉頭炎（喉頭炎）

被験者 PL005-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳の白人女性。2007 年 10 月 25 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 17 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、脾腫、脾摘（2006 年にリンパ腫が疑われたため実施）、溶血性貧血、出血性胃炎、鼡径ヘルニアと修復、線維筋痛、免疫グロブリン血症、認知症、扁桃肥大、扁桃摘出、不正子宮出血、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬であった。継続中の病状は、僧帽弁逸脱、黄色板腫、うつ病、毛細血管拡張症、閉経、静脈瘤であった。併用薬に、オメプラゾール、アルファカルシドール、カルシウム、カリウム、ジクロフェナク、メトプロロール、ジオスミン／ヘスペリジン（ハーブ製品）、ミアンセリン、フルオキセチン、ルトシド、アスコルビン酸、硫酸鉄、葉酸、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 7 月、被験者が嘔吐に苦しみ、併存症及び併用薬に起因する胃腸障害のリスクが高いため、家族医は内視鏡検査を実施することにした。2008 年 8 月 1 日、プラセボの 11 回目の投与から 17 日後に、被験者は内視鏡検査と生検を受け、食道静脈瘤と診断された。その時点で、被験者は真菌性食道炎、胃炎、真菌性消化管感染、胃食道逆流性疾患にも罹患していた。フルコナゾール、ナイスタチン、スクラルファートによる治療を受けた。2008 年 9 月 26 日の B 型肝炎表面抗原（HBS）検査及び抗 C 型肝炎ウイルス（aHCV）検査は陰性であった。2008 年 9 月 30 日、予定された処置のために入院した。2008 年 10 月 1 日、3 つの結紮ゴムバンドを用いた内視鏡下静脈瘤除去を実施した。2008 年 10 月 3 日、被験者は退院し、合併症はなかった。2008 年 11 月 5 日、食道静脈瘤のために 2 回目の入院となった。造影剤を用いた標準的な内視鏡検査を実施し、検査中に医師は、3 つの結紮ゴムバンドを用いた内視鏡下静脈瘤除去を実施することに決めた。翌日、被験者は退院し、合併症はなかった。

2008 年 11 月 30 日、被験者は非重篤事象の喉頭炎を発現し、咽頭炎は 2008 年 12 月 6 日までに回復と判断された。喉頭炎に関してプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、喉頭炎（重度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

2009 年 2 月 12 日、新たに造影剤を用いた内視鏡検査を実施し、食道静脈瘤は 2009 年 2 月 11 日までに回復と判断された。食道静脈瘤に関してプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、食道静脈瘤（重度）は、プラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、食道静脈瘤及び喉頭炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01199
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	骨粗鬆症（ステロイド誘発性骨粗鬆症）、病的骨折［（骨粗鬆症性骨折）脊椎圧迫骨折］

33 歳の白人女性被験者（PL005-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 7 月 3 日で、合計 9 回の投与を受けた。プラセボの投与は、プロトコル違反（プロトコルによる禁止薬剤：アザチオプリンの投与を受けた）により、2008 年 7 月 24 日に終了した。病歴には、長期コルチコステロイド療法（1999 から）、真菌性食道炎、尿路感染症、外陰腟真菌感染、及び声帯不全麻痺が含まれていた。合併症には、関節痛、筋肉痛、肢端硬化症、脱毛症、網状皮斑、毛細血管拡張症、及びレイノー現象が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、アルファカルシドール、カルシウム、nimesulide、オメプラゾール、カリウム、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

プラセボ投与開始から 2～3 ヵ月後の 2008 年 3 月に、背部痛が発現した。鎮痛剤の服用が奏功した。2008 年 3 月 3 日～2008 年 3 月 9 日、口腔真菌症に対して、フルコナゾールの投与も受けていた。さらに、メチルプレドニゾロンの投与も継続されていた。2008 年 4 月 30 日、腰椎 X 線検査にて、第 4 腰椎椎体の椎弓板上部が折れている（骨折疑い）ことが分かった。2008 年 5 月 12 日、ターゲット X 線検査にて、第 4 腰椎椎体の椎弓板上部が滑らかではなく、軟骨下の不透明化を伴っていることが分かった。骨折の明確な徴候は認められなかった。同日、被験者は入院した（2008 年 5 月 14 日まで）。治療薬には、非ステロイド性抗炎症薬及びビスフォスフォネート系薬剤、ビタミン D 及びカルシウムの継続投与が含まれていた。2008 年 5 月 15 日、アレンドロン酸の投与も開始された。2008 年 6 月 18 日、骨密度測定法が実施された。2008 年 6 月 19 日、核磁気共鳴（NMR）スペクトル測定法で、第 5 腰椎骨の扁平椎、第 2 腰椎椎体の椎弓板上部の高さ減少及び圧迫骨折、第 4 腰椎椎体前方側の椎弓板上部の骨折、及び L3/L4、L4/L5 間の椎間板の高さ減少が認められた。最終診断は、骨粗鬆症（進行型、ステロイド治療後）であり、これが第 2 腰椎椎骨の病的骨折を誘発したと考えられた。臨床検査では、重大な病変は認められなかった。2008 年 6 月 19 日、骨粗鬆症は安定した状態であり、病的骨折は第 2 腰椎椎骨の変性を伴っており、両事象は、後遺症を残して回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、骨粗鬆症（中等度）及び病的骨折（中等度）とプラセボとは関連なく、併用薬のコルチコステロイドと関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、骨粗鬆症及び病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01210
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

40 歳の白人女性被験者（PL005-009）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 12 月 27 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2008 年 6 月 16 日、プラセボは本事象のため中止となった。最終投与日は 2008 年 4 月 22 日で、合計 6 回の投与を受けた。病歴には、回転性めまい、肺炎、及び血管浮腫が含まれていた。合併症には、関節痛、うつ病、及びループス腎炎が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、カルシウム、nimesulide、カリウム、amiloride/ヒドロクロロチアジド、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

プラセボの 6 回目投与から 27 日後の 2008 年 5 月 19 日に、被験者は疲労を感じ始め、両腕に浮腫が発現した。さらに臨床検査にて蛋白尿が認められた。2008 年 5 月 20 日、被験者は入院し、メチルプレドニゾロン静注投与、経口エナラプリル、ロサルタン、及びアルファカルシドールにて治療を受けた。同日の臨床検査では、血清総蛋白 56.7 g/L 及びアルブミン 30 g/L が認められた。2008 年 5 月 21 日、24 時間蓄尿蛋白は、3.01 g/24h であった。2008 年 5 月 23 日、24 時間蓄尿蛋白は、1.39 g/24h であった。2008 年 5 月 26 日、24 時間蓄尿蛋白は、2.91 g/24h であった。2008 年 5 月 28 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 6 日、シクロホスファミド静注投与による治療が開始された。2008 年 7 月 3 日、ヘモグロビン（Hb）10.5 g/dL、平均赤血球ヘモグロビン 25.1 pg、平均赤血球容積 78.2 fL、血清鉄 3.8 µmol/L、総蛋白 57.1 g/L、アルブミン 34 g/L、尿素 6.4 mmol/L、及びクレアチニン 90 mol/L であった。2008 年 7 月 4 日、2 回目のシクロホスファミド静注投与が実施された。被験者の腎機能は改善傾向にあった。2008 年 7 月 10 日、血清総蛋白 59g/L、アルブミン 39 g/L、及び蛋白質定量（尿検査） 0.44 g/L であった。この日までに、ループス腎炎は回復したとみなされた。しかしながら、シクロホスファミドによる治療は継続された。プラセボの投与は、ループス腎炎により中止された。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）とプラセボとは多分関連なく、ループス再燃によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SK001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01678
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	背部痛（背部痛増悪）

48 歳の白人女性被験者（SK001-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 10 月 27 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、胃炎、軟骨炎（膝半月板疾患）、及び半月板手術が含まれていた。合併症には、甲状腺炎、背部痛、及び閉経後が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、メトトレキサート、葉酸、及び nimesulide が含まれていた。

プラセボの 11 回目投与から 3 日後の 2009 年 3 月 1 日に、被験者は、背部痛が増悪していることに気づいた。背部痛は継続し、2009 年 3 月 4 日に被験者は入院した。リハビリテーション療法、磁気療法、経皮的末梢神経電気刺激法（TENS）、及び mesocaine 及びグアイフェネシン[1]静注投与（5 回）の治療が実施された。2009 年 3 月 16 日、被験者は退院した。同日、背部痛は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、背部痛（中等度）とプラセボは関連なしとし、合併症によるものである可能性が高いと述べた。2009 年 9 月 21 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに背部痛は回復したと記録された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、背部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00894
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎球菌性敗血症（肺炎球菌性敗血症）、急性腎不全（急性腎不全）、胃腸出血（胃腸出血）、溶血性貧血（溶血性貧血）、血小板減少症（血小板減少症）、可逆性後頭葉白質脳症（可逆性後頭葉白質脳症）、膣出血（膣出血）、皮膚壊（足趾皮膚壊死）、骨壊死（足趾骨壊死）

33 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US001-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの静脈内投与を 2007 年 10 月 8 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2008 年 3 月 5 日、プラセボは肺炎球菌性敗血症のため中止となった。最終投与日は 2007 年 11 月 5 日で、合計 3 回の投与を受けた。病歴には、口腔カンジダ症、脳炎、及び小脳虚血が含まれていた。

合併症には、貧血、心雑音、骨壊死（右股関節）、高血圧、及び 2 型糖尿病が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、fosinopril、ニフェジピン、グリベンクラミド、ミコフェノール酸、及び硫酸鉄が含まれていた。

2007 年 10 月 8 日、ベースラインの臨床検査にて、カルジオリピン抗体（aCL IgG）が 13 μ/mL（正常値＜10 μ/mL）であることが分かった。2007 年 11 月 29 日、悪心、嘔吐、及び腹部疝痛を伴う下痢が発現し始めた。被験者は、経口薬剤を服用することが出来なくなった。プラセボ投与開始から 25 日後の 2007 年 11 月 30 日に、失神症状を発現後、救急医療室へ搬送された。失神することによって、顔面擦過傷を引き起こした。救急医療室では、患者は嗜眠状態で、体温 38.5 度、血圧 80/触知可能値、腹部は軟で圧痛はないことがわかった。当初、酸素飽和度は、95%（室内気）であったが、突然、70%まで下がった。血圧は、4L の輸液を実施したにもかかわらず、70/触知可能値まで下がった。挿管し、血圧が 130 まで上昇したが、その後、再度 70/触知可能値まで減少した。フェニレフリンの投与を開始した。胸部 X 線検査では、右胸水が認められた。同日、被験者は、集中治療室（ICU）に入院した。胸部チューブが留置され、血の混じった体液が排出された。臨床検査では、WBC 15.9、杆状核球 12%、ヘモグロビン 9.7、血小板数 216、ナトリウム 136、カリウム 2.9、クロール 99、重炭酸 21、血中尿素窒素 15、クレアチニン 2.2、乳酸 5.4 であった（いずれも単位の特定なし）。尿検査では、蛋白（2+）が認められた。広域抗生物質（詳細不明）による治療が開始された。

2007 年 12 月 3 日、尿量が 100 cc/hr に増量し軽快傾向にあった。肺機能も改善していた。同日の臨床検査結果では、重炭酸値 8 でアニオンギャップアシドーシス及び腎機能の増悪が認められた。腎機能の増悪は、クレアチニン値 3.2 と急性腎不全をもたらした。昇圧剤による腸間膜虚血が疑われたが、歯科新柄、腹部 CT スキャンでは、腸虚血のエビデンスは得られなかった。血液培養検査が 2 回実施され、いずれも、肺炎レンサ球菌が陽性であった。胸水培養検査では、陰性であった。持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）が開始され、24 時間内にアシドーシスは良好に管理された。依然として無尿状態は継続していた。急性腎不全

は、敗血症性ショック及び低血圧に関連しているのではないかと思われた。抗生物質（詳細不明）及びステロイド点滴が継続された。肺の状態は改善傾向にあった。2007 年 12 月 5 日及び 2007 年 12 月 6 日の臨床検査では、IgG 1260、IgA 507、C3<26.3、C4<7.9 であった。2007 年 12 月 7 日、被験者の足趾が斑状で紫色になっていたが、壊疽のエビデンスは認められなかった。2007 年 12 月 10 日、CVVH から血液透析に変更された。抜管され、被験者の状態は良好であった。肺炎球菌性敗血症はこの日までに回復したとみなされた。

両足とも数本の足趾が斑状で紫色のままであった（皮膚壊死、骨壊死）が、血管外科医は、これは回復するであろうと考えた。同日、クームステストが陽性となり、溶血性貧血及び血小板減少症の増悪が認められた。血小板数低値は、当初、ヘパリン誘発性血小板減少症が原因であると考えられたため、ヘパリン治療は bivalirudin[1] に変更されたが、血小板減少症は改善しなかった。末梢スメア検査では、多数の球状赤血球が認められたが、微小血管症のエビデンスは得られなかった。さらに輸血が実施された。2007 年 12 月 13 日、溶血性貧血及び血小板減少症は、SLE の活性化によるものであると考えられ、ヒドロコルチゾン [1] の投与量が増量された。

2007 年 12 月 13 日、直腸からの鮮血が認められ、これは原因不明の下部消化管出血と一致しており、輸血を要した。Bivalirudin は中止された。2007 年 12 月 14 日、胃腸出血は回復したとみなされた。2007 年 12 月 15 日、血液透析中、左顔面下垂、傾眠状態、及び失語症が認められ、その後、痙攣発作が 2 回発現した。被験者は、挿管された。頭部 CT スキャンでは、両側性の部分梗塞が認められた。2007 年 12 月 17 日時点で、挿管は継続されていたが、血液動態は良好で、意識清明であった。メチルプレドニゾロン [1] の静注投与が実施された。同日の磁気共鳴画像（MRI）/磁気共鳴血管造影（MRA）では、可逆性後頭葉白質脳症（PRES）が判明し、これが高血圧及び急性腎不全の原因であった。この時には、これまで卒中は発現しておらず、左顔面下垂及び痙攣発作は PRES によるものであると判断された。2007 年 12 月 18 日、結腸内視鏡検査にて、S 字結腸から近位下行結腸にかけて多数の紅斑性膨隆病変が認められた。生検で虚血性疾患が認められたが、血管炎のエビデンスはなかった。

2007 年 12 月 19 日、抜管された。同日、重度の膣出血が認められ、追加で濃厚赤血球輸血を何度も要した。出血原因は不明であった。2007 年 12 月 24 日、膣出血は止まった。精神状態は浮き沈みがあり、目を覚ますことはできたが、2007 年 12 月 26 日からずっと言葉を発することはなかった。メチルプレドニゾロンの投与が実施された。血小板減少症は継続しており、毎日血小板輸血が実施された。

2007 年 12 月 28 日時点で、網状赤血球数は 4%と安定していた。血圧は、140/80 mmHg と管理良好であった。皮膚壊死は継続していた。2007 年 12 月末以降は血液透析は不要となった。

2008 年 1 月 5 日、痙攣発作が発現した。この痙攣発作発現時、血圧はとても高かったと報告された。2008 年 1 月 6 日、MRI が実施され、PRES が続いていることが分かった。新た

に亜急性側頭葉梗塞も認められた。しかしながら、これに関連する明らかな臨床症状はなかった。急性腎不全は、2008 年 1 月 10 日までに回復したとみなされた。PRES は 2008 年 1 月 15 日までに回復したとみなされた。2008 年 1 月 18 日時点で、被験者の精神状態は正常であり、溶血性貧血及び血小板減少症は回復した。同日、被験者は退院してリハビリテーション施設へ移り、2008 年 2 月 1 日に退院して自宅に戻った。足趾は壊死状態のままであり、外科医は、腐れ落ちるがままにしておいてよいと述べていたが、切断術のため 2008 年 2 月 8 日に再入院した。2008 年 2 月 11 日、壊疽を起こした右足の 3 本の足趾及び左足の 2 本の足趾が切断された。2008 年 2 月 13 日、被験者は退院してリハビリテーション施設へ移った。皮膚壊死及び骨壊死は、2008 年 11 月 12 日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、肺炎球菌性敗血症のため、中止された。

治験責任医師は、肺炎球菌性敗血症（生命を脅かすもの）とプラセボとは関連あるかもしれないと述べた。膣出血（重度）は、プラセボと多分関連ないが、主原因は不明であるとした。急性腎不全（重度）は、プラセボと多分関連なく、肺炎球菌性敗血症によるものである可能性が高いとした。血小板減少症（重度）及び溶血性貧血（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いとした。胃腸出血（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE 及び併用して使用した bivalirudin によるものである可能性が高いとした。可逆性後頭葉白質脳症（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いとした。皮膚壊死（重度）及び骨壊死（重度）は、プラセボと多分関連なく、肺炎球菌性敗血症によるものである可能性が高いとした。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎球菌性敗血症、急性腎不全、胃腸出血、溶血性貧血、血小板減少症、可逆性後頭葉白質脳症、膣出血、皮膚壊、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01385
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱［発熱増悪（SLE 再燃）］、嘔吐（嘔吐）、脳血管炎（SLE 増悪、中枢神経系血管炎）

33 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US001-010）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 8 月 11 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2009 年 1 月 16 日、プラセボは、発熱のため中止された。病歴には、尿路感染症、関節リウマチ、及びシェーグレン症候群が含まれていた。合併症には、心膜炎、発熱、及び脳血管炎が含まれていた。病院記録では、被験者にはアルコール及びマリファナ乱用があると記載されていたが、スクリーニング時[1]には、被験者は薬物やアルコール乱用はないとされていた。併用薬には、prednisone 及びイブプロフェンが含まれていた。

2008 年 7 月 4 日、被験者は、発熱、口唇潰瘍、関節痛、及び頭痛にて救急医療室を受診した。このことは、治験登録まで治験実施施設に報告されなかった。ほぼ同時期に、被験者の息子が感冒に罹患し、被験者は、彼に接触後、気分が悪くなったと報告した。被験者は、高熱や悪寒が断続的に続いていたが、体温は測らなかったと述べた。また、極度の疲労のため、ベッドから起き上がるのが困難であった。時々、胸部圧迫感及び湿性咳嗽が認められていた。

2008 年 8 月 10 日、被験者は、うっ血がいくらかあり、月経期間が始まったと報告した。2008 年 8 月 11 日、被験者は、割付のためにクリニックを受診した。体温は、約 37.1 度であった。被験者は、プラセボの初回投与を受けた。その日の後に、腹痛、悪心、及び嘔吐が発現し、食べ物を吐いてしまうようになった。下痢はなかった。被験者は、前頭部痛も訴えた。前頭部痛は、刺すような痛みで、断続的に発現するもので、朝に増悪し、イブプロフェンで緩和された。被験者は、頭痛は、痛みスケールで 4/10 と評価した。プラセボの初回投与から 5 日後の 2008 年 8 月 16 日に、被験者は、発熱、頭痛、悪心、嘔吐、及び腹痛のため救急医療室を受診した。さらに、被験者は時折起こる胸部圧迫感も訴えた。胸部圧迫感は、労作とは関係なかった。また、被験者は、この 3 週間で体重が 10 ポンドも減少したと報告した。救急医療室でのバイタルサインは、体温 39.4 度、心拍数 110bpm、血圧 110/60 mmHg、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 99%（室内気）であった。身体検査では、皮膚は触れると温かく、びまん性の腹部圧痛が認められた。腹部超音波検査では、胆石、マーフィー潮紅や遊離腹水は認められなかった。心嚢膜貯留も認められなかった。臨床検査では、WBC 2.6、好中球数 80%、ヘモグロビン 8.4、及びヘマトクリット 26.6%であった（単位の報告がない項目あり）。肝機能テストは正常範囲内であった。アミラーゼは 53 であった。尿検査では、蛋白(+)、白血球 3、赤血球 5 が認められた。便検査では、グアイアク法で異常は認められなかった。生食 2L にて水分補給[1]を受け、アセトアミノフェンが投与された。

2008 年 8 月 16 日、経過観察及び精査のために入院した。胸部 X 線検査及び X 線検査では、腎、両尿管、及び膀胱に異常は認められなかった。被験者は、対症療法及び水分補給により、一晩で軽快した。嘔吐することなく、食事を摂ることが出来た。2008 年 8 月 17 日、腹部 X 線検査で、閉塞の徴候や遊離ガスは認められず、腹部超音波検査は正常であった。頭部 CT スキャンでは、頭蓋内出血、腫瘍効果や大脳皮質梗塞のエビデンスは認められなかった。入院してから熱はなく、バイタルサインは安定していた。咳嗽や鼻漏もなかった。検査にて、肺は清明であった。わずかに心窩部圧痛が認められたが、腹部は軟であった。同日、さらなる臨床検査では、WBC 5.2、ヘモグロビン 8.2、血小板数 308、血中尿素窒素 16、クレアチニン 0.9、乳酸脱水素酵素 287、CRP 10、アルブミン 3.4、血沈 62、フェリチン 210.0、C3 81、C4 23、アミラーゼ 69、リパーゼ 108 であった。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。2008 年 8 月 18 日、被験者は気分がずいぶん良くなったと報告した。心窩部痛は消失し、清澄流動食を摂れるようになってきていた。同日の胸部 X 線検査では、右肺の板状無気肺がわずかに認められたが、肺は清明であった。

2008 年 8 月 19 日、38.3 度の発熱が再発した。身体検査結果に変化はなかった。同日、血液培養が実施されたが、何も検出されなかったが、尿検査では、大腸菌の増殖が認められた。被験者は、頻尿や排尿困難はなかったと報告した。複数回の腹部及び骨盤部 CT スキャンでも異常はなかった。尿培養が陽性であったのは、恐らく、汚染されたからであろうと考えられた。2008 年 8 月 21 日、腹部及び骨盤部 CT スキャンで、脾臓に 5 mm 大の低濃度域が認められた。小さすぎて、特徴づけることが出来なかったが、嚢胞の可能性があった。骨盤部スキャンでは特筆すべき所見はなかった。2008 年 8 月 22 日、被験者は、約 38.8 度の発熱と同時に筋肉痛が増悪したと報告した。発熱は、既存の SLE によるものではないかと疑われた。Prednisone が増量された。経口セファレキシン[1]による治療が開始された。2008 年 8 月 23 日、解熱 24 時間後、安定した状態で、被験者は退院した。被験者へのフォローアップの電話で、被験者は、まだ熱っぽいが、体温は測っていないと報告した。嘔吐は、2008 年 8 月 17 日に回復したとみなされた。

2008 年 8 月 27 日、被験者は、Day14 にて受診し、セファレキシンによる治療や prednisone の増量をもってしても、発熱が毎日続いており、頭痛もすると訴えた。受診時の体温は、約 38.4 度であり、具合が悪そうに見えた。身体検査には変化は認められなかった。2 回目のプラセボ投与は中止され、潜在感染や脳疾患について精密検査を受けるために、病院を紹介された。しかしながら、被験者は、次の日まで病院の救急医療室には報告しなかった。そこで、被験者は、継続する発熱、後眼窩痛を伴う右側の頭痛を訴えた。2008 年 8 月 29 日、被験者は、発熱のため、再入院した。骨盤部及び歯の検査は正常であった。同日の経胸壁心エコー検査では、少量の心嚢膜貯留が認められたが、弁は「比較的良好」な状態であることが分かった。胸部 CT スキャンでは、少量の心嚢膜貯留以外は正常であった。血液検査では、慢性疾患の貧血がわかった。フェリチン高値（1450）、鉄低値（24）、総鉄結合能低値（181）、ハプトグロブリン高値（477）も認められた。血清/尿中蛋白電気泳動テスト（SPEP/UPEP）では、多発性骨髄腫は否定されたが、2 型クリオグロブリン血症が陽性で

あった。末梢フローサイトメトリーでは、悪性の血液疾患は否定された。被験者の核型は、正常であり、血液スメアテストは陰性であった。血液培養で、細菌/真菌/寄生生物は検出されなかった。尿検査や尿培養が再度実施されたが、異常はなかった。精製ツベルクリンタンパク体（PPD）皮膚テストは陰性、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、及び肝炎関連項目の検査も全て陰性であった。

同日のリウマチ検査では、抗 dsDNA 抗体陽性（5）、C3 正常（105）、C4 正常、リウマチ因子（RF）陰性、CRP（43.3）、血沈（ESR）（111）、及び ANA 1:1280 であった。血清学的検査では、クリプトコッカス抗原、エプスタインバー（EBV）IgM、コクサッキー（Cox）A 群、アスペルギルス、アデノウイルスポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、サイトメガロウイルス（CMV）、リケッチア、ヒストプラスマ症、及びパルボウイルスは全て陰性であった。血清ライム力価は二度とも曖昧な値であった（0.92、0.98）。

2008 年 9 月 3 日、経食道心エコー検査（TEE）にて、心嚢膜貯留が認められたが、弁に異常は認められなかった。2008 年 9 月 6 日、24 時間蓄尿にて、蛋白尿 372 mg/24hr が認められた。2008 年 9 月 8 日、腰椎穿刺が実施され、蛋白 103、グルコース 48、RBC 1、多形核細胞 84%を伴う WBC 13 がわかった。脳液髄液（CSF）では、VRDL/ライム、PCR/EBV、PCR/CMV/クリプトコッカスは全て陰性であった。グラム染色及び培養検査も真菌も含めて陰性であった。ライム抗体（Ab）は 0.147（ボーダーラインカットオフ値は 0.128、活性時は 0.160）、CSF ライムウエスタンブロット法検査では、IgM が 2 バンド（23、41）、IgG が 3 バンド（18、66、93）であった。2008 年 9 月 11 日、脳磁気共鳴画像（MRI）では、橋病変の強調が認められ、これは、とても小さな出血巣か石灰化巣を表している可能性があった。フレア画像での散在する白質の高信号は特筆すべきものではないと考えられ、既存の SLE の血管炎と関連している可能性があった。神経放射線科医を受診し、神経放射線科医は、得られた所見は比較的何でもないもので、活動性疾患を表しているものではないと考えた。入院中ずっと被験者は、38.3 度以上の発熱が再発しており、疲労、悪寒、及び関節痛を伴っていた。発熱の原因は不明のままであった。治験責任医師は、原因は脳血管炎であると考えた。2008 年 9 月 12 日、被験者は退院し、帰宅した。発熱は続いていたが、prednisone は減量された。

2008 年 9 月 12 日に退院してから、少しずつ気分が良くなっていき、食欲も戻ってきた。被験者は、発熱記録を付けており、2008 年 9 月 15 日には 40 度、2008 年 9 月 25 日に 38.9 度の発熱が 1 回ずつあった。その後は、発熱は発現しなかった。被験者は、いくらか改善していたが、胸部痛や時々の頭痛はまだあったが、悪寒の再発は否定した。治験責任医師は、感染潜伏の懸念があるため、精査を受けるように、また、骨髄生検や再度の腰椎穿刺を受けるために病院に戻るように勧めた。2008 年 10 月 2 日、被験者は救急医療室を受診し、発熱の原因を調べるために再入院した。入院時の身体検査では、体温約 37.7 度、血圧 110/82 mmHg、心拍数 109 bpm、呼吸数 16 回/分、及び酸素飽和度 100%であった。検査では、重大な所見は認められなかった。臨床検査では、WBC 7.7、ヘモグロビン 10.2、ヘマトクリット 33%、及び血小板数 338 であった。生化学検査や肝機能検査では特筆すべき所見はなかった。

心エコーでも、前回の報告と比較して、特に重大な変化は認められなかった。2008 年 10 月 7 日、蛍光透視下で腰椎穿刺が実施された。開口圧力は、29～30 であった。脳脊髄液検査では、蛋白質 81、グルコース 48、RBC 1、WBC 30、リンパ球数 77%、及び単球 23%であった。CMV、EBV、ヒストプラスマ抗原、クリプトコッカス抗原、及び細菌培養は全て陰性であった。ライム抗体は非活性状態であり、抗酸菌は陰性であった。結論の出ない臨床検査結果及び神経学的ライム疾患に対する懸念がぬぐえないことから、同日、セフトリアキソンの静注投与による治療が開始された。中枢神経の血管造影では、後大脳動脈（PCA）の遠位皮質枝に中等度～重度の血管炎が認められ、脳槽部分では比較的少ないが、中大脳動脈（MCA）遠位及び前大脳動脈（ACA）にも軽度血管炎を併発していた。頭痛が継続しており、MRI での所見が脳血管炎の可能性と一致していることから、脳生検が考えられたが、被験者がこれ以上の検査を拒否した。2008 年 10 月 13 日、ライム関連血管炎が懸念されたため、ステロイドパルス療法が実施された。メチルプレドニゾロン静注投与が実施され、その後は経口投与で漸減されていった。2008 年 10 月 19 日、安定した状態で、被験者は退院し、帰宅した。2008 年 11 月 1 日、メチルプレドニゾロンが減量された。2008 年 11 月 3 日、セフトリアキソンの 28 日間投与が完了した。2008 年 11 月 4 日、被験者は、クリニックを受診した。まだ毎日頭痛はあったが、発熱、発疹や関節痛はなくなっていた。治験責任医師は、これらすべての症状は、脳血管炎（2008 年 7 月 4 日の関連症状を含む）に関連していると考え、シクロホスファミドが勧められた。2008 年 11 月 6 日、シクロホスファミド 800 mg の投与が実施された。メチルプレドニゾロンは減量された。被験者は、2009 年 1 月 16 日の治験終了時受診まで再診予約に来院しなかった。被験者は、自己判断でステロイドの投与量を決定し、実際の 1 日投与量を報告することは出来なくなっていた。頭痛や発熱は発現しなくなった。治験終了時受診後、医師を変えたため、これ以上の情報は入手不可となった。脳血管炎は、2009 年 1 月 16 日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、発熱のため中止された。治験責任医師は、発熱（中等度）及び嘔吐（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。また、脳血管炎（重度）とプラセボとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、発熱、嘔吐、脳血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00893
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	プリンツメタル狭心症［心臓性胸痛（プリンツメタル狭心症）］

45 歳の白人女性被験者（US004-006）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 19 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 6 日で、合計 18 回の投与を受けた。病歴には、唾液腺嚢胞及び切除、胆石症及び胆嚢切除、足部骨折（内固定にて処置）、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、狭心症（2006 年 12 月から、冠攣縮による）、全身性浮腫、背部痛、筋痙縮、片頭痛、うつ病、内膜症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、ベラパミル、デキサメタゾン、ヒドロキシクロロキン、indapamide、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ゾルミトリプタン、エスシタロプラム、ブラック・コホッシュ、ジフェンヒドラミン、及び griseofulvin が含まれていた。

プラセボの初回投与から 9 日後の 2007 年 11 月 28 日に、プリンツメタル狭心症が発現した。被験者は、狭心症は 2 回発現し、数分続いたが、その他に症状はなかったと報告した。プリンツメタル狭心症は、良くはなっていたが、ニトログリセリン舌下投与でも回復はしなかった。2007 年 11 月 29 日、プリンツメンタル狭心症は、3 回発現した。被験者は、救急医療室を受診し、入院した。重度の頭痛及び中等度の悪心及び嘔吐も発現していた。入院時の心電図（ECG）は正常で、胸部 X 線画像では、心臓の大きさは正常であり、急性期の異常所見はなかった。当初、トロポニン I は正常（0.1 ng/mL）であった。心カテーテルにて、90%の左前下行枝（LAD）が閉塞するような顕著な冠攣縮が認められた。冠動脈内ニトログリセリン投与にて緩和した。心カテーテルの結果、左主冠動脈、左回旋枝、及び右冠動脈は正常であることが分かった。左心室造影にて、壁運動は正常であることが分かった。駆出率は、65%であった。持続性の経口ニトログリセリンによる治療が開始された。イソソルビド及びシンバスタチンの投与も開始された。悪心及び嘔吐に対しては、プロメタジンが投与された。2007 年 11 月 30 日までにプリンツメンタル狭心症は回復し、同日、被験者は、安定した状態で退院した。最終診断は、LAD 中間でのプリツメンタル狭心症であった。退院後、イソソルビドに関連する重度の頭痛が発現した。イソソルビドは、2～3 回服用した後に中止した。2 回ほど胸痛が発現したが、ニトログリセリン舌下投与にて緩和された。プラセボの投与は、本事象により休止された。次回投与は、2007 年 12 月 17 日の予定であった。

治験責任医師は、プリンツメンタル狭心症（重度）とプラセボとは、関連あるかもしれないが、合併症の冠攣縮によるものである可能性が高いと述べた。被験者は、プリンツメンタル狭心症の本エピソードとプラセボとの関連性を否定することはできないと感じた。別症例で、被験者は、重篤な有害事象である、また別のプリンツメンタル狭心症を発現した。それについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01097 に詳細を記載している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、プリンツメンタル狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01097
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	プリンツメタル狭心症（プリンツメタル狭心症）

2007 年 11 月 29 日、被験者（US004-006）は、プリンツメタル狭心症（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00893 参照）のため、入院した。発現時に報告された状態に、頭痛、全身性そう痒症、便秘、腹痛、背部痛、卵巣腫瘍、尿路感染症、嘔吐、痔核、耳痛、ほてり、耳鳴り、及びプリンツメタル狭心症（2008 年 1 月 11 日）が追加された。併用薬には、ベラパミル、ヒドロキシクロロキン、indapamide、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ゾルミトリプタン、エスシタロプラム、ブラック・コホッシュ、ジフェンヒドラミン、ニトログリセリン、マクロゴール、エストラジオール、及び ranolazine が含まれていた。

プラセボの 5 回目の投与から 17 日後の 2008 年 3 月 27 日に、再度プリンツメタル狭心症が発現した。ニトログリセリン舌下投与後、寛解した。

2008 年 4 月 1 日、被験者は、治験実施施設に電話し、もっと頻回にニトログリセリンを服用する必要があると述べた。同日、医療救急室を受診し、プリンツメタル狭心症のため入院した。胸部 X 線検査にて心臓の大きさや肺血管系が正常であり、肺が清明であることが分かった。急性期の胸郭内疾患やその他の変化は 2007 年 11 月 29 日以来認められなかった。

2008 年 4 月 2 日、心エコーが実施された（経過未入手）。併用薬の ranolazine 及びベラパミルの投与量が増加された。同日、被験者の状態は良好で、退院となった。プリンツメタル狭心症は、回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、プリンツメタル狭心症（中等度）とプラセボとは多分関連なしとし、合併症/病歴のプリンツメタル狭心症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、プリンツメタル狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01081
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

50 歳の白人女性被験者（US008-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 6 月 27 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 3 月 5 日で、合計 9 回の投与を受けた。プラセボは 2008 年 6 月 23 日に有害事象である湿疹により中止された（セクション 14.3 参照）。病歴には、白内障及び白内障手術、胃腸出血、痔核及び手術、胆嚢炎及び胆嚢切除、虫垂炎及び虫垂切除、気管支炎、糖尿病、子宮出血、及び子宮摘除が含まれていた。合併症には、クッシング様症状、乾燥症候群、胃食道逆流性疾患、疲労、末梢性浮腫、足部骨折、肋骨骨折、背部痛、線維筋痛、骨粗鬆症、認知障害、注意力障害、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、下肢静止不能症候群、不安、気分変化、卵巣機能不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、アレルギー性鼻炎、皮膚脆弱性、全歯欠損者、長期ステロイド療法（2004）、及びほてりが含まれていた。併用薬には、サルブタモール、イプラトロピウム、ヒドロキシクロロキン、prednisone、アルプラゾラム、クロルフェニラミン、ペチジン、クロベタゾール、イブプロフェン、プロメタジン、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、セチリジン、エスシタロプラム、アゼラスチン、シクロベンザプリン、クロナゼパム、ammonium lactate、ジフェンヒドラミン、ナブメトン、ガバペンチン、クロベタゾール、ヒドロキシジン、トリアムシノロン、Eucerin 1%、カリウム、エソメプラゾール、及びアセトアミノフェン/トラマドールが含まれていた。医薬品安全性データベースに追加された併用薬には、fluoxetine、セファレキシン、cortisporin、doxepin、及び在宅酸素療法が含まれていた。

プラセボの 9 回目投与から 4 日後で最終投与の 2008 年 3 月 9 日に、起き上がれなくなっているのを被験者の娘が発見した。被験者の娘は、被験者を救急医療室へ連れて行った。被験者は、数日前から拡散痛及びそう痒性発疹があると感じていたと述べた。2007 年 3 月 9 日、1 日の大半をやや嗜眠状態で過ごしていた。咳嗽や上気道症状はなかった。救急医療室では、白血球数（WBC）上昇及び発熱 1 があることが分かった。胸部 X 線画像では、右下葉に点状浸潤があり、左肺基底部に亜区域性無気肺がわずかにあることが分かった。2008 年 3 月 10 日の早朝に、被験者は、肺炎の診断を受けて入院した。入院時の身体検査では、口腔内計測体温が 38.6 度であることが分かった。両肺の中肺野から下肺野にかけて捻髪音が認められた。上肺野は清明であったが、I/VI 収縮期雑音が認められた。心電図（ECG）では、洞性頻脈（120 bpm）、拍動誘発性と思われる ST-T 波変化、及び V2 での Q 波疑いが認められた。同日の臨床検査では、WBC 35.3 x103/µL（左方移動あり）[1] であった。血液培養は陰性であった。抗生剤（セフトリアキソン、モキシフロキサシン、及びアジスロマイシン）の静注投与による治療が実施され、早急に奏功が認められた。メチルプレドニゾロンの負荷用量も投与された。2008 年 3 月 11 日、経口抗生剤（アジスロマイシン及びセフロキシム）に変更され、メチルプレドニゾロンは中止された。さらに、prednisone 漸減投与が開始

された。2008 年 3 月 12 日、被験者は退院して、帰宅した。抗生剤投与は継続された。2008 年 3 月 15 日、prednisone の投与量が減量された。2008 年 3 月 19 日、症状が消失し、肺炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、肺炎（中等度）とプラセボとは関連あるかもしれないが、慢性閉塞性肺疾患及び喘息によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01353
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（左胸部の肺炎）

36 歳の白人女性被験者（US013-005）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 23 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 9 月 8 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴の報告なし。合併症には、関節痛、片頭痛、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ミコフェノール酸、prednisone、リシノプリル、プレガバリン、ヒドロキシクロロキン、ビタミン B 複合体、葉酸、マルチビタミン、及びカルシウムが含まれていた。

プラセボの 5 回目投与から 18 日後の 2008 年 8 月 2 日に、被験者は、息切れ及び中等度の左胸痛を訴えて、救急医療室を受診した。さらに、発熱、悪寒、疲労、背部痛、頭痛、浮動性めまい、発汗、及び全身性脱力も発現していた。体温は、約 39.4 度であった。被験者は入院した。心電図（ECG）では、洞性頻脈（心室拍動数 104 bpm）、R 波増高不良、極度の非特異的 T 波変化、及び前胸部誘導での QRS 低電位と評価された。胸部 X 線画像にて、浸潤が認められたため、肺炎と診断された。臨床検査では、WBC 11.4、ヘモグロビン 10.5、ヘマトクリット 31、血小板数 194、血中尿素窒素（BUN）21、及びクレアチニン 1.3 であった（いずれも単位の報告なし）。胸部 CT スキャンにて、左肺上葉の胸膜を中心とした限局的な気腔陰影を含む、多数の限局的な気腔疾患が両肺に認められたほか、両肺基底部及び左肺小舌にも同様の所見が認められた。その中には円状で腫瘤のように見えるものもあった。少量の左側胸水や胸膜肥厚に関連した部分も認められた。気胸のエビデンスはなかった。肺胞換気量/肺血流量検査では、左肺下葉上区の内側面に少量から中程度の量の血流欠損の不均一域が認められた。所見からは肺塞栓症とは確定できなかった。当初の治療には、静注輸液、セフェピム、バンコマイシン、ペチジン、プロメタジン、及び ketorolac が含まれていた。その他に、アジスロマイシンやメチルプレドニゾロンによる治療も実施された。入院中、急性腎尿細管壊死（ATN）も発現した。尿検査で、WBC 2～5/hpf、中程度の量の潜血、及び大量の蛋白が検出された。腎臓専門医を受診し、被験者は退院できるようになった。

2008 年 8 月 9 日、肺炎は回復したと見なされ、被験者は退院した。退院時処方薬には、モキシフロキサシン、及びトリメトロプリム/サルファメトキサゾールが含まれていた。しかしながら、治験責任医師によると、被験者はこれらの処方薬を服用しなかったとのことである。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、肺炎（中等度）とプラセボとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01163
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃のカルチノイド腫瘍（胃のカルチノイド腫瘍）

53 歳の Mixed race の女性被験者（US016-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 10 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 4 月 15 日で、合計 9 回の投与を受けた。2008 年 5 月 27 日、本重篤な有害事象のため、プラセボは中止された。病歴には、子宮摘除及び大腸腺腫性ポリープ切除[1]が含まれていた。合併症には、甲状腺機能低下症、胃炎、高コレステロール血症、2 型糖尿病、ビタミン D 欠乏症、線維筋痛、片頭痛、うつ病、睡眠時無呼吸症候群、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、amiloride、アムロジピン、アトルバスタチン、bupropion、カンデサルタン、葉酸、プラミペキソール、ロシグリタゾン、メトトレキセート、prednisone、アセトアミノフェン/オキシコドン、カルシウム、ビタミン D、レボチロキシン、メトプロロール、カルベジロール、フェキソフェナジン、ガバペンチン、オキシコドン、及びラニチジンが含まれていた。

頻回な下痢（3～4 回/日）を伴う鮮血の直腸出血がずっと発現しており、関連して直腸痛も認められていた。2008 年 3 月 13 日、被験者は、胃腸専門医を受診した。腹部膨満及び心窩部の焼けつくような不快感を伴う上腹部痛を訴えた。プラセボの 9 回目投与から 8 日後の 2008 年 4 月 23 日に、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）が実施され、胃体部近位後壁に 5 mm 大のポリープが認められた。ポリープは切除され、生検に出された。小さな滑脱型裂肛ヘルニア及び異常に拡張している幽門も認められた。胃ポリープに対する病理報告書には、低分化腺癌と書かれていた。ヘリコバクターピロリ菌の染色検査は陰性であり、アルシアンブルー染色で腸上皮化生は認められなかった。更なるレビューにて、組織学的には、胃のカルチノイド腫瘍であるとされた。無作為な結腸生検に対する病理報告書では、結腸粘膜は正常であり、重大な炎症や悪性のエビデンス、異型性はなかったとされていた。2008 年 5 月 1 日、心窩部痛は続いており、食べ物を飲み込んでも変わらなかった。胃腸科クリニックでの身体検査では、心窩部痛を深く押してみると、軽度腹部圧痛が認められた。同日の臨床検査結果は、グルコース 144 mg/dL（正常範囲：70～105 mg/dL）、ヘモグロビン 11.8 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、ヘマトクリット 35.7%（正常範囲：36～45%）、血小板数 441 x109/L（正常範囲：130～400 x10^9/L）、CEA 1.2 ng/mL1。その他の結果も全て正常範囲内であった。2008 年 5 月 6 日、造影剤使用の腹部/骨盤部の CT スキャンで、転移性疾患の確固たるエビデンスが認められなかった。食道遠位の肥厚を伴う小さな裂肛ヘルニアが認められたが、これは食道炎か腫瘤から変化したものである可能性があった。腎内の 1 cm に満たない減衰傾向にある病変も認められたが、小さすぎて、特徴づけることはできなかった。胃肝隔膜靭帯、腹腔内リンパ節症や後腹膜リンパ節症のエビデンスは認められなかった。

2008 年 5 月 23 日、被験者は、心窩部痛が 2 日間続き、悪心、腹部膨満、及び食事困難も伴っていたと報告した。2008 年 6 月 11 日、EGD 及び生検が、残存新生物を評価するために、

再度実施された。胃腔/胃底の軽度紅斑、小さな滑脱型裂肛ヘルニア、及び幽門拡張が認められた。食道や十二指腸の粘膜は正常であった。胃腔/胃体部、及び胃体部近位の後壁の生検では、悪性や異形成のエビデンスは認められなかった。全てのアルシアンブルー染色検査で、腸上皮化生は否定された。胃体部の生検では、萎縮性胃炎と一致する慢性胃炎が認められた。胃体部後壁の生検では、萎縮性胃炎と一致する慢性炎症が認められ、残存神経内分泌癌は否定された。空腹時血清ガストリン値が計測された（結果未入手）。この日までに、胃のカルチノイド腫瘍は回復したとみなされた。2009 年 6 月 15 日、フォローアップで EGD が実施された。胃体部遠位の後壁に 3～4 mm 大のポリープを 3 つ認めた。胃ポリープは切除され、生検の結果、軽度で慢性的な活動性胃炎を伴う胃体部のポリープの断片であることが分かった。悪性や異形成のエビデンスはなかった。ヘリコバクターピロリ菌染色検査は陰性であった。しかしながら、アルシアンブルー染色検査では、腸上皮化生陽性となったところがわずかにあった。プラセボは、本事象により中止となった。治験責任医師は、胃のカルチノイド腫瘍（中等度）とプラセボとは多分関連ないが、より関連性が高いその他の原因は不明であると述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃のカルチノイド腫瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00862
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃炎（胃炎）

35 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US019-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボ投与を 2007 年 6 月 21 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 2 月 7 日で、合計 9 回の投与を受けた。プラセボは、破裂性脳動脈瘤のため、2008 年 4 月 23 日に中止された（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042 参照）。病歴には、複視、眼痛、霧視、異常な体重減少及び食欲減退、多発性関節炎、良性な肺の新生物、卵巣嚢胞、及び鼻潰瘍が含まれていた。合併症には、貧血、先天梅毒、良性乳房新生物、子宮平滑筋腫、うつ病、ヘモグロビン尿、全身性掻そう痒症、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、硫酸鉄、リシノプリル、ジクロフェナク、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、メドロキシプロゲステロン、レボフロキサシン、prednisone、カリウム、及びプロメタジンが含まれていた。

プラセボの 6 回目投与から 17 日後の 2007 年 10 月 28 日に、悪心、嘔吐、及び下痢が発現し始めた。それからの 2 週間、悪心が定期的に発現し続け、食後の嘔吐が続いた。被験者は、少ししか食べなくても、食後の腹部膨満感や早期満腹感があると述べた。被験者は、食後、5～10 分内に食べ物を吐いていた。さらに、便通がベースライン時には 1 回/日であったのが、4～5 回/日の軟便に変化していた。被験者は、これに関連するような明らかな食べ物や増悪因子を思いつかなかった。被験者は、曖昧な下腹部不快感も訴えていた。この定期的な腹部不快感は便通があっても変化しなかった。この期間に約 13 ポンドの体重が減ったとのことであった。2007 年 11 月 9 日、問題のある吐血を 1 回発現した。被験者は、約 1/4 カップの量の鮮血のように見えるものを吐いたと報告した。その時から、数回嘔吐があったが、吐血やコーヒー残渣様吐物はなかった。下血や血便排泄も一度もなかった。悪心及び嘔吐により、薬を飲むことが出来なかった。

2007 年 11 月 10 日、発熱、悪心、嘔吐、下痢、及びびまん性の腹痛、特に下腹部を訴えて、救急医療室を受診した。腹痛は、痛くて、痙攣するような断続するものであった。被験者は、さらに、ここ数日間増悪している関節腫脹や関節痛についても報告した。同日、被験者は入院した。臨床検査では、WBC 3.4 x10^3、好中球 41%、ヘモグロビン 8.0 g/dL、ヘマトクリット 24.0%、カリウム 3.1 mmol/L、アミラーゼ 79 IU/L、及びリパーゼ 19 IU/L であった。貧血に対して輸血が実施された。2007 年 11 月 11 日、胃腸専門医を受診した。身体検査で、深く触診すると左下腹部に曖昧な圧痛が認められた。反跳や硬直、あるいは防御はなかった。閉塞にかんする一連の検査からは、軽度心隆起、非特異的な腸内ガスパターンを認め、遊離ガスや閉塞の明らかな徴候は認められなかった。胸部 X 線画像では、心肥大及び右肺基底部の点状浸潤影が認められた。胃腸専門医は、被験者がステロイド剤と共に非ステロイド性抗炎症薬をずっと服用していることから、恐らく消化性潰瘍があるのではないかと

考えた。パントプラゾールが継続された。2007 年 11 月 12 日便潜血が陰性となった。同日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）及び無作為的胃生検が実施され、わずかな限局性の非特定性胃炎が認められた。腹部/骨盤部 CT スキャンにて、腸閉そくや虫垂炎の徴候は認められなかった。卵巣嚢腫と思われるものが認められ、脾臓に非特定な低吸収域を認めた。脾臓の所見は、嚢胞か、或は小さな血管腫で良性であり、脾臓膿瘍の特色は表していなかった。被験者は、非ステロイド性抗炎症薬を避けるように忠告された。リウマチ専門医が関節腫脹及び関節痛を診察し、ヒドロコルチゾンの静注投与を勧めた。併用薬の prednisone は減量された。入院中、血圧高値も発現した。2007 年 11 月 13 日、臨床検査で、ヘモグロビン 10.9 g/dL、及びヘマトクリット 32.6 であった。被験者の状態は安定しており、被験者は退院した。胃炎は回復したとみなされた。プラセボ投与は継続した。治験責任医師は、胃炎（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE 及び併用薬のイブプロフェンによるものである可能性が高いと述べた。

他の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症を発現した。またその他にも重篤な有害事象である発熱を発現した。詳細については、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症に関しては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042、発熱に関しては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01772 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01042
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	破裂性脳動脈瘤（破裂性脳動脈瘤）、くも膜下出血（くも膜下出血）、鎖骨下静脈血栓症［末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）周辺の非閉塞性右鎖骨下静脈血栓症］、菌血症（菌血症）

2007 年 11 月 10 日、被験者（US019-002）は胃炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00862 参照）。それ以降の合併症には、低カリウム血症、上腹部痛、関節痛、食欲減退、腱鞘炎。及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、硫酸鉄、ジフェンヒドラミン、リシノプリル、prochlorperazine、アセトアミノフェン、ニフェジピン、hydrocodone/アセトアミノフェン、及び prednisone が含まれていた。

プラセボの 9 回目投与から 17 日後の 2008 年 2 月 24 日に、被験者は、急にひどい頭痛に襲われた。頭を動かしたり、眼を開けたりすることが出来なくなった。2008 年 2 月 25 日、救急医療室を受診した。頭部 CT スキャンで、右シルビウス裂に大量の血液が溜まっているくも膜下出血が認められた。2008 年 2 月 26 日の夜に、被験者は他院へ移送され、神経科の集中治療室に入院した。入院時の血圧は、158/105 mmHg であった。2008 年 2 月 27 日、造影剤未使用で頭部 CT スキャンが再度実施され、右前頭葉及び脚間窩に沿ってくも膜下出血があり、それは、右シルビウス裂に最も顕著に認められた。この結果は、右中大脳動脈（MCA）瘤があることを示していた。同日の診断的脳血管造影では、右 MCA 分岐に 3.3 mm のネックを持った 6.1 mm × 2.5 mm × 2.5 mm の細長い動脈瘤があり、動脈瘤の根元から MCA 分岐がある状態であった。そして、左 MCA 分岐には、2.5 mm × 1.7 mm × 3.2 mm 大の動脈瘤があった。同日、血腫除去のため、右前側頭葉開頭術が実施された。施術中及び施術後に、アセチルシステイン、アルブミン、bacitracin、docusate、エスモロール、フェンタニル、ヘパリン、ヒドロコルチゾン、hydromorphone、イオジキサノール、リドカイン/エピネフリン、マンニトール、ミダゾラム、nafcillin、nimodipine、パパベリン、プロポフォール、ロクロニウム、トロンビン、エノキサパリン、ジフェンヒドラミン、ビサコジル、prednisone、フルドロコルチゾン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、インスリン、ラベタロール、及びマグネシウム/アルミニウム/simethicone の投与を受けた。術後、被験者の状態や良好で、意識清明、見当識あり、全ての四肢を良好に動かせることが出来た。神経学的機能に損傷はなかった。

2008 年 3 月 3 日、頭部 CT スキャンにて、術後 collection の軽度右側頭葉ヘルニアが認められた。残存する小さな動脈瘤が存在したが、重大な痙攣はなかった。2008 年 3 月 4 日頃から弛緩熱が認められるようになった。同日の血液培養で、黄色ブドウ球菌が検出され、尿カテーテルから採取した尿の培養にてコリネバクテリム属の増殖が認められた。同日の左上肢超音波検査では、深部静脈血栓症（DVT）のエビデンスはなかった。血栓は、左尺側皮静脈に認められた。2008 年 3 月 6 日に実施された血液培養でグラム陽性株の増殖があった事

が速報に記録されていた。2008 年 3 月 7 日に右鎖骨下カテーテルチップの培養検査では、細菌や酵母の増殖は認められなかった。菌血症（非重篤事象）に対して、バンコマイシン及び nafcillin による治療が実施された。2008 年 3 月 9 日、発熱が続いていた。両下肢のカラードップラー超音波検査では、調べた所にはどこにも DVT のエビデンスは認められなかった。

2008 年 3 月 10 日、中心静脈ラインは除去された。カテーテルチップの培養では増殖は認められなかった。同日、長期経静脈療法のため、末梢静脈挿入式中心静脈用カテーテル（PICC）が右鎖骨下静脈に留置された。2008 年 3 月 13 日、右上肢腫脹の増加が認められた。右上肢超音波検査にて、PICC ライン周辺に非閉塞性の血塊があることが分かった。右鎖骨下静脈に留置された PICC ラインは除去され、新たな PICC ラインが右内頸静脈に留置された。2008 年 3 月 18 日、被験者は退院した。退院時処方薬には、エノキサパリン皮下、経口ワーファリン、及び nafcillin 静注が含まれていた。破裂性脳動脈瘤及びくも膜下出血は、2008 年 2 月 27 日までに回復したとみなされた。菌血症は、2008 年 3 月 11 日までに回復したとみなされた。そして、鎖骨下静脈血栓症は、2008 年 3 月 22 日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、破裂性脳動脈瘤のため、中止された。治験責任医師は、破裂性脳動脈瘤及びくも膜下出血（いずれも生命を脅かすもの）とプラセボとは多分関連なく、偶発的なものであるか、高血圧によるものである可能性が高いと述べた。また、鎖骨下静脈血栓症（中等度）とプラセボとの関連はなく、既存の SLE かあるいは入院延長によるものである可能性が高いと述べた。菌血症（重度）とプラセボとは多分関連なく、入院中の侵襲的施術によるものである可能性が高いと述べた。

他の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、発熱を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01722 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、菌血症、及び鎖骨下静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01722
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱（発熱–ループス再燃）

2007 年 11 月 10 日、被験者（US019-002）は、胃炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042 参照）。また、2008 年 2 月 26 日、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症にて入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00862 参照）。2008 年 2 月 27 日以降に追加された合併症には、菌血症、低マグネシウム血症、高血糖、及び表在性血栓性静脈炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、オキシコドン/アセトアミノフェン、ファモチジン、マグネシウム、モルヒネ、オンデサルタン、カリウム、シンバスタチン、docusate、インスリン、マグネシウム/アルミニウム /simethicone、nimodipine、ビサコジル、エノキサパリン、prednisone、メトクロプロミド、フェンタニル、ミダゾラム、バンコマイシン、硫酸鉄、nafcillin、ヒドララジン、ラベタロール、アテノロール、リシノプリル、ワーファリン、ゾルピデム、セファゾリン、及び dicloxacillin が含まれていた。

プラセボの 9 回目投与から 43 日後で、前回入院の退院 3 日後の 2008 年 3 月 21 日に、約 38.9 度の熱が発現した。さらに、いくらかの悪心を伴う湿性咳嗽も発現していた。咳込み後の嘔吐はなかった。2008 年 3 月 22 日、救急医療室を受診した。被験者は、38.3 度の発熱、心拍数 111 bpm、呼吸数 16 回/分、血圧 127/78 mmHg、及び酸素飽和度 98%（室内気）を呈していた。身体検査では、頭部右側の開頭手術痕に軽度浮腫（紅斑や分泌物なし）が認められた。末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）部の圧痛はなかった（留置部周囲紅斑なく、清潔で乾燥しており、包帯も完全な状態）。胸骨左縁下部に 3/6 の収縮期駆出性雑音を伴う頻脈が認められたが、胸部は清であった。関節滲出液や関節圧痛はなかった。そして、特に顔面にびまん性円板状皮疹が認められた。初回の臨床検査では、貧血（ヘモグロビン 8.6 g/dL、ヘマトクリット 24.7%）、WBC 7.8、顆粒球 74%、低カリウム血症（カリウム 2.7）、アルブミン 2.6、及びクレアチニン増加（1.5 mg/dL）が認められた。カリウム補給が実施された。胸部 X 線画像では、当初、左肺下葉の浸潤が認められた。バンコマイシン、レボフロキサシン、及びタゾバクタム/ピペラシリンが開始された。しかしながら、その X 線画像の更なるレビューで浸潤のエビデンスはないと判断された。複雑な病院での経過があったため、感染源は、菌血症に続発するものであると考えられた。同日、被験者は精査のため入院した。尿検査では、蛋白尿（≥ 300 mg）、及び大量の潜血（RBC 40 /hpf）、及び WBC 10～15/hpf が検出された。全ての血液培養及び尿培養検査では陰性であった。クロストリジウム・デフィシレ毒素テストも陰性であった。頭部 CT スキャンでは、右脳脳実質外貯留液内に高吸収域が依然として認められ、開頭術痕を覆う組織の腫脹増悪が認められた。しかしながら、急性期疾患や髄膜炎徴候は認められなかった。2008 年 3 月 24 日、腎超音波検査で、左腎に軽度腎盂腎杯拡張症が認められた。水腎症はなかった。両腎とも軽度エコー輝度増強が認められ、これは臨床的な腎疾患と一致するものであった。両上肢の超音波検査では、深部静脈血栓症（DVT）のエビデンスは認められなかった。2008 年 3 月 25 日、臨床検査結果

は、血沈（ESR）増加（92 mm/hr）、抗 dsDNA 175 IU/mL、C3 低値（45 mg/dL）、C4 低値（11 mg/dL）、及び CRP 高値（17.58 mg/dL）であった。2008 年 3 月 26 日、心エコーで、少量の心嚢膜貯留及び左胸水が認められたが、心内膜炎は否定された。リウマチ専門医は、補体値低下、発疹の増悪、貧血、急性腎不全、胸水、及び心内膜貯留から、発熱はループス再燃に続発するものであると考えた。治療として、prednisone が増量された。併用薬のヒドロキシクロロキンは継続された。2008 年 3 月 28 日、被験者は、安定した状態で退院した。同日、発熱は回復したとみなされた。腎機能については、外来にてフォローを受けることとなった。既にプラセボの投与は中止されていたため、プラセボに対する処置はなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01378
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	筋骨格不快感（右頚部不快感）、筋骨格系胸痛（非定型胸壁痛）

43 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンの女性被験者（US026-013）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 1 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、血便排泄、全身性浮腫、胆嚢炎、胆石症及び胆嚢切除、肝脾腫大、ツベルクリン反応陽性、及び結核に対する予防治療が含まれていた。合併症には、2 型糖尿病 [1]、びらん性胃炎、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、脂肪肝、薬物過敏症（trilisate）、季節性アレルギー、肥満、関節炎、背部痛、筋痛、変形性関節症、下肢静止不能症候群、及び閉経が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ノルトリプチリン、オキシブチニン、カルビドパ、オメプラゾール、ガバペンチン、メトホルミン、phenazopyridine、及びサルファメトキサゾール/トリメトロプリムが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 29 日後の 2008 年 8 月 5 日に、筋骨格系胸痛、筋骨格（頚部）不快感、及び呼吸困難にて救急医療室を受診した。被験者は、運転中に急に刺すような前胸部痛が発現したと報告した。痛みは、右頚部から始まり、顎や胸骨中線区域まで放射状に広がり、圧迫感があった。また、左手にピリピリ感も発現していた。筋骨格系胸痛は、約 55 分続いた。救急医療室到着時、被験者は不安げで涙目になっていた。そして、息切れを訴えていた。救急医療室で、ニトログリセリン錠の舌下投与が実施されたが、完全に緩和を得ることはできなかった。入院時の体温は、約 37.2 度であった。血圧は、150/101 mmHg、心拍数 79bpm、呼吸数 16 回/分、酸素飽和度（SaO2）100%（室内気）であった。心電図（ECG）は正常であった。腹部は軟であったが、心窩部を横切って右上腹部にかけてわずかであるが圧痛が認められた。さらに、左側よりも右側にびまん性の前胸部圧痛も認められた。被験者は、精査のために入院した。入院時の臨床検査は、トロポニン I 0.02 ng/mL、クレアチンキナーゼ（CK）MB 1.0 ng/mL であった。胸部 X 線画像では、異常所見はなかった。入院後、筋骨格系胸痛は 1 回再発したが、ニトログリセリンの舌下投与後 5 分以内に落ち着いた。メトプロロール 1 及びエノキサパリンの投与が開始された。2008 年 8 月 6 日、心臓専門医を受診した。インプレッションは、急性心筋梗塞のエビデンスはなく、筋骨格系胸痛であった。2008 年 8 月 7 日、胸部コンピュータ断層血管撮影（CTA）では、肺塞栓や急性期の心肺変化のエビデンスは認められなかった。2-D 心エコーでは、少量の後心嚢膜貯留及び軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流が認められたが、その他は正常範囲内の所見であった。ジピリダモール負荷心検査では、可逆性虚血のエビデンスは認められなかった。

トリグリセリド、コレステロール、及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールはいずれも正常範囲内であった。2008 年 8 月 7 日、頸椎 MRI では、変性変化による C3～4 の左側神

経椎間孔狭窄が認められた。2008 年 8 月 8 日、被験者は、安定した状態で退院した。最終診断は、筋骨格系胸痛（肋軟骨炎）及び筋骨格不快感であった。この日までに、筋骨格系胸痛及び筋骨格不快感は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、筋骨格系胸痛（中等度）及び筋骨格不快感（中等度）とプラセボとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、筋骨格不快感及び筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01718
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

71 歳の白人女性被験者（US026-015）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 3 月 18 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 8 月 4 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、鉄欠乏性貧血、肺結核、ロッキー山紅斑熱、及び乳房嚢胞（良性）が含まれていた。合併症には、高血圧、高トリグリセリド血症、胃食道逆流性疾患、食道炎、薬物過敏症（コデイン、ペチジン、ノルトリプチリン、ペンタゾシン、プロポキシフェン、及びサルファ剤）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、変形性関節症、側弯症、滑膜炎、うつ病、睡眠時無呼吸、苔癬様角化症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、シンバスタチン、メトトレキセート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アルミニウム/マグネシウム、イルベサルタン、タクロリムス、glucosamine、総合マルチビタミン、salmon、ロラタジン、コエンザイム Q10、エソメプラゾール、カルシウム/ビタミン D、エトドラク、レボセチリジン、サリン、サルブタモール、及びフルチカゾンが含まれていた。

プラセボ投与開始から 23 日後の 2009 年 2 月 12 日に、被験者は、右腰部に鈍痛を覚えて目が覚めた。発熱、悪寒、及び排尿時灼熱痛も発現していた。夜の間に、痛みは耐え難いほどになった。悪心、嘔吐及び下痢も発現した。2009 年 2 月 13 日、救急医療室を受診し、同日のその後に入院した。造影剤使用での腹部及び骨盤部の CT スキャンにて、右腎全体に不均一強調部分が多数認められた。左腎と比べて、右腎は肥大していた。右腎内に 11 mm の丸い貯留液体が高密度で存在し、単純な嚢胞を呈していた。また、3 mm の非閉塞性の腎結石も認められた。最終的なインプレッションは、限局性の膿瘍を伴わない右腎盂腎炎である可能性が高かった。臨床検査では、クレアチニン 1.23 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）21 mg/dL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）62 IU/L、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）42 U/L であった 1。クレアチンホスホキナーゼ、トロポニン、及びリパーゼは正常範囲内であった。入院中、メトトレキセートによる治療は休止され、セフトリアキソン静注投与及び輸液による治療が実施された 1。同日の早い時間には、セフロキシム、bnzonatate、及びオメプラゾールの投与も受けた。被験者の状態は改善し、解熱した。2009 年 2 月 16 日、臨床検査では、WBC 8.0 x10^3/μL、顆粒球 68.9%、RBC 3.88 x106/μL、ヘモグロビン 11.9 g/dL、ALT 43 IU/L、及び AST 18 U/L であった。被験者は、腰痛は著しく回復し、自分で飲食できるようになったと報告した。同日、被験者は退院した。退院時処方薬には、メトトレキセート[1]、及び経口セフロキシムが含まれていた。2009 年 2 月 22 日、腎盂腎炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、腎盂腎炎（中等度）とプラセボとは関連なく、細菌感染によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎盂腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01501
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息（喘息増悪）

38 歳の白人女性被験者（US028-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボ投与を 2008 年 2 月 19 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 6 月 29 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、尿路感染症、悪性黒色腫、尿意切迫、腎結石症、及び女性の不妊手術が含まれていた。合併症には、喘息、耳鳴り、回転性めまい、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、末梢性浮腫、季節性アレルギー、線維筋痛、筋骨格硬直、筋肉痛、骨減少症、シェーグレン症候群、手根管症候群、感覚鈍麻、錯感覚、不安、うつ病、及び頻尿が含まれていた。被験者は、1985 年[1]から喫煙（1½箱/日）している。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、メトトレキセート、アセチルサリチル酸、サルブタモール、イプラトロピウム、アセトアミノフェン/hydrocodone、フロセミド、アルプラゾラム、オメプラゾール、シタロプラム、プレーンなマルチビタミン、ジフェンヒドラミン、葉酸、及びセチリジンが含まれていた。

プラセボの 10 回目投与から 26 日後の 2008 年 10 月 28 日に、気管支炎の症状が発現し始めた。咳嗽に対して、hydrocodone/homatropine、及びグアイフェネシンによる治療が開始され、気管支炎疑いに対して、経口アジスロマイシンが開始された。

症状は徐々に悪化し、2008 年 10 月 31 日、呼吸困難のため、救急医療室に搬送された。両側性喘鳴、咳嗽、労作時呼吸困難、脱力、及び浮動性めまい等の症状を呈していた。同日、精査及び喘息治療のため、入院した。入院時のバイタルサインは、発熱なし、血圧 110/66 mmHg、脈拍 72bpm、呼吸数 18 回/分、酸素飽和度 100%（酸素 2L 補給下）であった。被験者は、中等度の呼吸窮迫状態にあった。胸部身体検査では、良好な呼気交換、肺胞呼吸音、呼気延長、及び両側性呼気喘鳴が全ての肺野で認められた。いびき音及びラ音は認められなかった。臨床検査では、カリウム 3.3 であった。全血算（CBC）では特筆すべき所見はなかった。血液ガスでは、pH 7.45、pCO2 66、pO2 66、酸素飽和度 94%であった。胸部 X 線画像では、急性の病態や異常は認められなかった。抗生剤（被験者によればレボフロキサシンとのことである）[1]の静注投与による治療が実施された。メチルプレドニゾロン静注投与が実施され、その後、経口 prednisone が漸減投与された。

2008 年 11 月 2 日、状態が安定し、被験者は退院した。退院時処方薬には、レボフロキサシン、prednisone、ブデソニド、及び hydrocodone/chlorphenerimine[1]が含まれていた。日常的に服用している薬剤が再開された。2008 年 11 月 9 日までに喘息は回復した。プラセボの投与は、喘息のため休止され、2008 年 12 月 1 日に再開された。治験責任医師は、喘息（重度）とプラセボとは関連あるかもしれないが、合併症の喘息によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01879
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	HIV 感染（HIV 感染）

37 歳の白人男性被験者（US037-010）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 13 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 08 月 14 日で、合計 17 回の投与を受けた。2009 年 9 月 28 日、プラセボは、本重篤な有害事象により中止された。病歴には、膝蓋骨骨折及び左肘骨折が含まれていた。SLE 以外の合併症はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、カルシウム/ビタミン D、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、及びイブプロフェンが含まれていた。

2008 年 5 月 19 日（スクリーニング期中）、被験者の HIV-1/HIV/2 抗体はスクリーニングでは非活性であった。プラセボの 17 回目投与から 18 日後の 2009 年 9 月 1 日に、被験者の HIV-1 のウェスタンブロット法による検査では、P17/18、P24、GP41、P55、GP120 及び GP160 のバンドに活性化が認められた。被験者は、ライフスタイルに基づき、定期的に 6 ヵ月毎に HIV 検査を受けていたが、2 ヵ月前にコンドームを使わない性交渉を持った時に感染した可能性があると報告した。それ以上の臨床検査は実施されず、被験者は、感染症専門医のフォローを受けることとなった。2009 年 12 月 22 日、被験者は、当時、感染症専門医に高活性抗レトロウイルス療法（HAART）は受ける必要はないと言われたと報告した。2009 年 12 月 22 日、HIV 感染は、後遺症（HIV 疾患進行が発現する可能性がある）を残して回復したと報告された。被験者は、疾患進行について注意深く観察されることとなった（頻度についての情報なし）。2009 年 9 月 28 日、プラセボは、本事象のため、中止された。最終投与日は、2009 年 8 月 14 日であった。治験責任医師は、HIV 感染（軽度）とプラセボとは関連なく、コンドームを使わない性交渉によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、HIV 感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US038-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01203
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎（左前腕の蜂巣炎）、蜂巣炎（右足の蜂巣炎）

22 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US038-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの静脈内投与を 2007 年 9 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 1 月 22 日で、合計 18 回の投与を受けた。SLE 症状以外に報告された病歴はなかった。併用薬には、フルコナゾール、葉酸、ガバペンチン、オメプラゾール、エルゴカルシフェロール、cyclobenzaprine、モルヒネ、ナプロキセン、ミコフェノール酸、prednisone、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

9 回目のプラセボ投与から 28 日後の 2008 年 5 月 6 日に、右足背に疼痛及び腫脹を認めた。翌日、左手及び前腕にも疼痛及び腫脹を認めた。自宅で熱を測ると、約 40 度であった。

2008 年 5 月 9 日、被験者は、これらの部位の顕著な痛みと腫脹にて治験責任者のクリニックを受診し、その後、蜂巣炎か或は筋膜炎の疑いにて入院した。救急医療室で、バイタルサインは、体温 約 38.7 度、脈拍 105 bpm、及び血圧 140/68 mmHg であった。臨床検査では、WBC 10.52 $x10^3$/μL、絶対好中球数 6.8 $x10^3$/μL、及びヘモグロビン 11.3 g/dL であった。同日の及び右足の X 線画像では、骨折や脱臼は認められなかったが、びまん性の軟組織腫脹が認められた。Prednisone の投与は継続されたが、ミコフェノール酸は中止された。そして、バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、及びヘパリンの静注投与が開始された。ペチジンの自己調節鎮痛（PCA）ポンプも使用された。2008 年 5 月 11 日、整形外科医を受診した。検査で、39 度の熱があった。紅斑及び腫脹/浮腫が左前腕の遠位 2/3 及び左手に認められた。中手指節に痛みはなく、手関節部可動時の痛みもなかった。触診にて、筋肉は軟であった。右足背に腫脹及び紅斑が認められた。コンパートメント症候群のエビデンスはないように感じられた。温湿布及び肢挙上が勧められた。感染性疾患専門医の診察では、左手の圧痛、腫脹、温感、及び第 1 指～第 3 指の可動域減少が認められた。感染性疾患専門医は、バンコマイシン両方を継続しつつ、クリンダマイシン[1]を追加するように勧めた。同日の左手及び左前腕の MRI スキャンでは、蜂巣炎、筋膜炎、筋炎、及び腱鞘炎が認められた。壊死性筋膜炎、骨髄炎、膿瘍、あるいは化膿性筋炎の明らかなエビデンスはなかった。手関節部の屈筋腱や伸筋腱に沿って続く深指屈筋に沿って液体貯留があった。抗生物質が奏功し、解熱、腫脹及び疼痛の顕著な減少が認められた。

2008 年 5 月 14 日までに、WBC が 6.24 $x10^3$/μL、絶対好中球数 5.0 $x10^3$/μL、ヘモグロビン 9.7 g/dL まで減少した。整形外科医の診察で、抗生剤が奏功していることから、外科的診査は必要ないとされた。推定されている深部組織のメシチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染に対してバンコマイシン[1]の静注投与が続けられた。2008 年 5 月 15 日、血液培養で、5 日間何の増殖も認められなかった。2008 年 5 月 19 日、被験者は退院した。退院時処方には、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、経口モルヒネ、hydromorphone、ナプロキセン[1]が

含まれた。同日、蜂巣炎（左前腕及び右足）は回復したとみなされた。プラセボの投与は、本事象により休止された。2008 年 6 月 18 日、Day280 の受診にて、プラセボの投与が再開された。治験責任医師は、左前腕及び右足の蜂巣炎（共に中等度）とプラセボとは関連あるかもしれないと述べた。しかしながら、本事象は、併用薬のミコフェノール酸及び prednisone による可能性が高かった。

別症例で、被験者は、重篤な有害事象である胃炎にて入院した。それについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01586 に詳細を記載している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US038-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01586
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃炎（胃炎）

被験者 US038-001 は、2008 年 5 月 9 日から 2008 年 5 月 19 日まで、蜂巣炎のために入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01203 を参照）、蜂巣炎は回復した。本事象以降に追加された病歴は、気管支炎と胃食道逆流性疾患であった。併用薬に、フルコナゾール、ガバペンチン、葉酸、オメプラゾール、ヒドロキシクロロキン、エルゴカルシフェロール、シクロベンザプリン、ミコフェノール酸、モルヒネ、prednisone、カルシウム／ビタミン D、ナプロキセンが含まれていた。

2008 年 11 月 28 日、プラセボの 16 回目の投与から 8 日後に、被験者は持続性の悪心と嘔吐を発現した。2008 年 12 月 1 日、被験者は ER に行き、ER で脱水と左側腹痛を呈し入院した。入院時に、体温 37.2℃、血圧 130/73 mmHg、脈拍 78 bpm であった。被験者は自分の疼痛を 10 ポイント疼痛尺度の 7 だと評価した。入院時の臨床検査に特に目立った所見はなかった。造影剤なしの腹部及び骨盤の CT スキャンは、両側の複数の非閉塞性の腎結石を示し、最大の結石は左上腎極にあり、5～6 mm で、右中骨盤に 2 mm 未満の石灰化が認められた。泌尿器科を受診し、その時点では泌尿器学的介入は必要ないと判断された。被験者は鎮痛薬と制吐薬による治療を受けた。2008 年 12 月 2 日に実施した上部消化管内視鏡検査は、軽度の遠位食道炎と胃噴門の軽度の紅斑性粘膜を示した。生検が実施されたが、本報告時点では病理報告は未入手であった。プロトンポンプ阻害薬療法が開始された。2008 年 12 月 4 日、被験者は退院した。プラセボに対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、胃炎（重度）はプラセボと多分関連なし、胃炎の最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

2008 年 12 月 4 日までに、胃炎事象は回復（悪心と嘔吐の後遺症あり）と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01293
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	B 型肝炎（急性 B 型肝炎感染）

被験者 US039-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳黒人女性。2008 年 2 月 20 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 5 回投与された。2008 年 9 月 3 日、本 SAE のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 6 月 11 日。病歴は、リンパ球減少症、胆石症、肝腫大、β2 免疫グロブリン増加、直接クームス試験陽性、白血球抗原 B-27 陽性、体重減少、多発性関節炎、子宮平滑筋腫、膀胱脱、胆嚢摘出術、膀胱固定、子宮摘出、心膜切除であった。継続中の病状は、頻脈、クッシング様症状、網膜滲出物、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、中心性肥満、体液貯留、高脂血症、2 型糖尿病、不眠症、間質性肺疾患、高血圧であった。被験者は薬物の注射又は静脈内投与を否定した。4 年前、血小板減少症のために血小板輸血を受けた。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、フェノフィブラート、メトホルミン、アセチルサリチル酸、ニコチン酸、インスリン、インスリンイソフェン、エソメプラゾール、アレンドロン酸、レギュラーインスリン、メトプロロール、フロセミド、ゾルピデム、prednisone が含まれていた。

スクリーニング期間中の B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）はすべて陰性であった。2008 年 7 月 1 日、プラセボの 5 回目の投与から 20 日後に、倦怠感が生じ始めた。2008 年 7 月 3 日、被験者は発熱し、その後数日間エネルギー喪失を訴えた。腹部不快感があったが、嘔吐せずに食べることができた。2008 年 7 月 7 日、被験者は気分がすぐれず、強膜黄変が認められた。被験者は、疲労、中腹部の疼痛、右側腹部痛を訴えて受診した。胃腸科医が診察を行った。診察時に、黄疸と腹部圧痛が認められた。臨床検査の結果、総ビリルビン 15.7 mg/dL、アルカリホスファターゼ（ALP）377 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 2580 IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）2418　IU/L、リパーゼ 77 U/L、アミラーゼ 57 U/L であった。B 型肝炎パネルは、B 型肝炎コア抗体 IgM 及び HBsAg 陽性であった。A 型肝炎と C 型肝炎検査及び HIV 検査は陰性であった。経口造影剤を用いた腹部 CT スキャンで、肉眼的胆管拡張及び閉塞は認められなかった。だが、静脈内造影剤を使用していないため、肝内胆管拡張を除外することはできなかった。肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓に肉眼的異常は認められなかった。治療は行われなかった。2008 年 7 月 9 日、被験者は良くなっていると報告した。その時点で被験者はプラセボを中止したが、追跡調査は継続した。当初、被験者の肝機能検査は低下傾向を示した。だが、2008 年 8 月 22 日までに、臨床検査結果で、ALT、AST、ALP、総ビリルビンは正常範囲内になった。B 型肝炎感染は 2008 年 8 月 22 日までに回復と判断された。本事象のためにプラセボの投与は中止された。治験責任医師は、B 型肝炎（重度）はプラセボと多分関連なしとの見解を示した。伝播は被験者の夫との性交が原因であった可能性が高く、夫は B 型肝炎コア抗体 IgM に対して血清学的陽性であった。被験者の夫は、被験者の症状が発現する 3 週間前から倦怠感があったことが報告された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、B 型肝炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01361
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	貧血（貧血の悪化）

被験者 US039-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳白人女性。2008 年 4 月 16 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2009 年 1 月 21 日、胸水（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01588 を参照）のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 10 月 29 日。病歴は、虫垂炎と虫垂切除術であった。継続中の病状は、貧血、僧帽弁閉鎖不全、クッシング様症状、網膜滲出物、自己免疫性肝炎、多発性関節炎、肺高血圧症、高血圧症、肺塞栓症であった。併用薬に、総合ビタミン剤、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、アムロジピン、ワルファリン、prednisone、シルデナフィル、アンブリセンタン、ロサルタン、ニソルジピン、センノシド、フロセミドが含まれていた。

本事象前、被験者は 28 日毎に月経があり、6～7 日間続くと報告した、月経を「正常」と記述した。2008 年 6 月 1 日、プラセボの 3 回目の投与から 17 日後に、重度の月経過多が始まり、これはプラセボと多分関連なしと判断された。2008 年 7 月 23 日、臨床検査で、Hb 8.4 g/dL、Hct 27.1%であることがわかった。2 日後、2008 年 7 月 25 日に、月経期が始まり、2008 年 7 月 28 日までに、重度の膣出血が生じた、診療所で検査を受け、Hb 7.1 g/dL であることがわかった。2008 年 7 月 30 日の骨盤の超音波検査で、2.3 cm 大の左卵巣嚢胞と骨盤の遊離液体が確認された。2008 年 7 月 31 日、プラセボの 5 回目の投与から 8 日後に、被験者は追跡調査のために緊急治療室に移された。到着時に、Hb 5.8 g/dL、Hct 25%、部分トロンボプラスチン時間 37 s であった。それ以外に重大な婦人科症状はなく、被験者は子宮痙攣を否定した。被験者は月経過多に続発する貧血のために入院した。ワルファリンの投与は中止され、輸血を受けた。同日、婦人科の診察が行われた。身体検査時に、気分がすぐれないように見え、血圧 136/90 mHg、心拍数は 84 bpm であった。骨盤検査は、正常な外陰部を示し、双合診も正常であった。膣に中等度の水様血液が見られ、3 cm 大の血餅の通過が認められた。出血の増加は多分抗凝結薬が原因だと思われた。2008 年 8 月 2 日の骨盤超音波検査で骨盤内腹水と大きな単純な外観の左卵巣嚢腫が認められ、他に異常はなかった。被験者は安定しており、プロトロンビン時間は正常になった。アジスロマイシンの投与が開始され、2008 年 8 月 5 日に退院し、さらなる出血は認められなかった。その時点で貧血の悪化は回復と判断されたが、Hb と Hct は基準範囲を下回ったままであった。2008 年 8 月 6 日、非重篤事象の貧血（重度）が報告された。貧血の悪化のためにプラセボの投与が中断された。次回投与は 2008 年 9 月 3 日であった。2008 年 9 月 3 日、臨床検査値は、Hb 8.5 g/dL、Hct 25.8%であった。プラセボの投与が再開された。2008 年 10 月 1 日、Hb 7.6 g/dL、Hct 24.2%で、プラセボが再び中断された。2008 年 10 月 29 日、Hb と Hct はそれぞれ 6.7 g/dL と 21.2%に低下した。同日、被験者は最後のプラセボを投与された。2009 年 1 月 23 日（最終来院）、Hb 9.7 /L、Hct 29.5%であった。最終来院時点で、貧血（重度、非重篤）は未回復であった。治験責任医師は、貧血（重度、非重篤）はプラセボと多分関連なし、肺塞栓症に対

する長期抗凝固療法の合併症だと考えられる月経過多が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は肺炎、心嚢液貯留、胸水の SAE を経験し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01588 に詳述している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01588
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 心嚢液貯留（心嚢液貯留） 胸水（両側性胸水）

2008 年 7 月 31 日、被験者 US039-008 は貧血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01361 を参照）のために入院した。それ以降追加された病状は、卵巣嚢腫、貧血、骨盤内液貯留、関節腫脹、便秘であった。被験者は重度の AE の末梢性浮腫（2008 年 6 月 14 日～2008 年 10 月 1 日）、胸水（2008 年 10 月 29 日～2008 年 11 月 18 日）、上気道感染（2008 年 9 月 29 日～2008 年 10 月 28 日）も発現した。併用薬に、総合ビタミン剤、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、アムロジピン、prednisone、シルデナフィル、アンブリセンタン、グアイフェネシンが含まれていた。

事象発現の約 2 週間前に、被験者はインフルエンザにかかったと報告した。その時点で、約 1 週間にわたって乾性咳嗽を伴わない胸部圧迫感を経験しており、発熱も 1 度生じた（体温不明）。2008 年 11 月 19 日、7 回目のプラセボ投与から 21 日後に、重度の息切れと急性胸痛が生じ、救急医療科に電話した。被験者は病院に移された。緊急治療室で、胸部 X 線フィルムから、境界域の心拡大、両側性浸潤、及び高可能性左胸水が明らかになった。造影剤を用いた胸部 CT スキャンから、小から中の両側性胸水、浸潤影領域、両肺底の圧迫性無気肺が明らかになった。中等度の心嚢液貯留は、以前の CT（年月日不明）で見られたよりも大きかった。脾腫、肺高血圧症の徴候、心房拡大の可能性が認められた。安定した拡大腋窩リンパ節及び少数の縦隔リンパ節も認められた。肺塞栓症のエビデンスはなかった。胸痛のさらなる検査及び管理のために被験者は入院した。

入院の身体検査で、体温 37.4 度、血圧 116/74 mmHg、心拍数 95 bpm、呼吸数 22～23 拍／分、ルームエアで酸素飽和度 96～98%であることがわかった。両側肺底で呼吸音の低下が認められ、時折いびき音が聞かれ、喘鳴はなかった。頻脈があり、2/6 収縮期雑音を伴った。腹部は柔らかかったが、やや膨張しており、脾腫及び肝臓の拡大がみられた。臨床検査で、WBC 5.4、Hb 8.1 であることがわかった。被験者は気管支炎／肺炎の可能性があり、メチルプレドニゾロンの静脈内投与及び抗生物質（詳細不明）の静脈内投与による治療を受けた。2008 年 11 月 22 日、胸部 X 線フィルムで、持続的な心拡大、肺門周囲／間質性浮腫、胸水が明らかになった。2008 年 11 月 24 日、超音波ガイド下胸腔穿刺で胸水吸引を行い、淡い黄色の液体 500 cc が吸引された。その後同日に行った胸部 X 線フィルムで、両側肺門周囲及び下葉の斑状の陰影が明らかになった。浮腫又は肺臓炎が疑われた。多層の胸水が認められた。同日の前回検査と比較して、肺容積が減少し、右下葉がやや改善していた。2008 年 11 月 26 日の胸部 X 線フィルムで重大な変化は認められなかった。入院中に被験者の全体的な病状は改善し、胸水が減少し、胸痛が緩和され、呼吸困難が改善したが、若干咳嗽が残っていた。2008 年 11 月 27 日、被験者は安定した状態で退院した。退院時、体温 36.8℃、心

拍数 79 bpm、呼吸数 18 拍／分、ルームエアで酸素飽和度 96%であった。肺低の呼吸音が減弱し、喘鳴やラ音はなかった。prednisone、フロセミド、モキシフロキサシンが処方され、自宅に退院した。

退院後、咳が悪化し、湿性咳嗽となった。下肢の浮腫、軽度の低悪性度の発熱（体温は未測定）、耳痛の愁訴もあった。2008 年 11 月 30 日、息切れの増加及び左胸膜炎性胸痛のため再入院した。身体検査で、軽度の呼吸窮迫があり、血圧は 134/95 mmHg、脈拍 108 bpm、呼吸数 25 拍／分、体温 37.2℃であることがわかった。鵞口瘡が特に舌に認められた。両側の呼吸音が低下し、右肺底に断続性ラ音があり、右肺底よりも左肺底で打診濁音が認められた。心音は正常であった。1+の浮腫が両側に見られた。臨床検査で、ナトリウム 128、カリウム 4.7、塩素 102、二酸化炭素 20、血中尿素窒素 12、クレアチニン 0.5、グルコース 89、アルブミン 2.0、アラニントランスアミナーゼとアスパラギン酸トランスアミナーゼは 59 と 62、アルカリホスファターゼ 165 であった。クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）-MB は正常（CK 253、CK-MB 11.5、CK-MB 指数 4.6）、トロポニンは 0.046 であった。WBC は 13,600、HB 9.7、Hct 29.7、血小板数 286,000、INR 1.3 であった、胸部 X 線フィルムは胸部が比較的安定していることを示し、心拡大と心嚢液貯留、両側胸水（左が右より大）と両側肺底部の圧迫性無気肺が見られた。肺血管系は正常範囲上限のようであった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、ネブライザー治療、抗生物質（詳細不明）及び必要に応じた酸素による治療が開始された。2008 年 12 月 1 日、被験者は超音波ガイド下左側胸腔穿刺で透明な薄黄色の液体 300 cc が吸引された。2008 年 12 月 1 日、胸水の細胞病理は、グルコース 157、蛋白質 2.6、乳酸脱水素酵素 159、WBC 3160 と多染性 81%、RBC 1720 であることを示し、これは滲出物と一致していた。胸水の培養は、抗酸菌、真菌、悪性腫瘍陰性であった。2008 年 12 月 1 日の経胸壁心エコー図は、心タンポナーデのエビデンスがないことを示した。軽度の求心性左室肥大が観察され、左室駆出率は 60～65%だと推定された。中等度の心嚢液貯留と胸水が認められた。心嚢液貯留増加のために、心膜開窓術が推奨された。2008 年 12 月 2 日の胸部 X 線フィルムで、肺炎を示唆する間質基部陰影とエアーブロンコグラムが明らかになった。

2008 年 12 月 3 日、中心右頸静脈ラインが留置された。処置後 X 線フィルムは、斑状のもやがかかったような肺底の陰影、及び非特異的な小左胸水を示した。同日、被験者は心膜開窓術を受けた。被験者は本処置に十分耐えることができた。1.8×1.1×0.4 cm の心膜組織を病理に送った。組織は慢性線維性心膜炎と一致する特徴を示した。微生物は同定されなかった。心嚢液約 15 mL の細胞病理検査を行った。標本は基本的に血液又は血液成分で構成されていた。反応に適した軽度異型のまれな細胞があった。悪性腫瘍のエビデンスはなかった。2008 年 12 月 7 日、被験者は腹部膨満と軽度の腹部不快感を発現し、時折悪心と嘔吐を伴った。被験者は非常にお腹が張っている感じがすると報告したが、毎日便通があり、下痢やガス、おくびはなかった。2008 年 12 月 9 日の身体検査で、腹部は軽度に膨張し、柔らかく圧痛はなく、液体波の可能性があることがわかった。2008 年 12 月 9 日の胸部 X 線フィルムで、左下葉の浸潤と小さな左右の胸水が明らかになり、前回の検査からやや改善していた。2008

年 12 月 10 日の腹部超音波検査で、中等度の量の腹水、門脈圧亢進症を伴う肝疾患、その後の臍帯静脈の再開通が明らかになった。両側胸水、軽度の脾腫、胆嚢の萎縮も認められた。腹部の X 線フィルムで、中腹部内の空気液体レベルと最小限に拡張した単一小腸ループが明らかになり、これは小腸の部分的閉塞ではなく麻痺性イレウスが原因だと思われた。左胸水、円形無気肺、わずかな右胸水に変化はなかった。入院中徐々に、被験者の胸痛は治まった。胸部 X 線フィルムから胸水の改善がわかり、利尿薬は継続した。2008 年 12 月 12 日、被験者は無熱で、血圧 106/64 mmHg、心拍数 82 bpm、呼吸数 18～20 拍／分、ルームエアでの酸素飽和度は 97%であった。胸部は、聴診で肺中部に雑音はなく、肺底の呼吸音がわずかに低下していた。喘鳴やラ音はなく、心音は規則正しかった。四肢の浮腫は 1+で、改善中であった。2008 年 12 月 12 日に安定状態で自宅に退院し、常用薬に加えてフロセミド、カリウム、モキシフロキサシンを継続した。心嚢液貯留、胸水、肺炎は 2008 年 12 月 12 日までに回復と判断された。胸水のためにプラセボの投与は中止となった。最終投与は 2008 年 10 月 29 日であった。治験責任医師は心嚢液貯留（重度）、胸水（重度）、肺炎（重度）はプラセボと関連なし、3 つの事象はすべて被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎、心嚢液貯留、胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01182
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肋軟骨炎（肋軟骨炎の増悪）

被験者 US042-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳白人女性。2008 年 4 月 23 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 9 日、計 18 回投与された。病歴は、ステージ II 慢性腎疾患、失神エピソード、一過性の視力喪失と関連のある一過性脳虚血発作（TIA）、高コレステロール血症（治療の必要なし）のかなり以前の病歴、僧帽弁閉鎖不全症、間質性膀胱炎、睡眠時無呼吸症候群、乳房の良性新生物、良性乳房腫瘤除去、人工乳房使用と人工乳房除去、胆石症、胆嚢切除、子宮平滑筋腫、子宮摘出、腸閉塞、小腸切除、扁桃摘出であった。注目すべきは、被験者は 2000 年に核ストレステストや陽性ティルトテーブルテストなどの広範な心臓精密検査を受けていた。継続中の病状は、大動脈弁硬化症、僧帽弁閉鎖不全、耳鳴、甲状腺機能低下症、便秘、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、口腔ヘルペス、尿路感染、肋軟骨炎、筋痙縮、変形性関節症、骨粗鬆症、大発作痙攣、片頭痛、異常感覚、うつ病、不眠症、頻尿、アレルギー性副鼻腔炎、喘息、皮膚炎、閉経後、高血圧であった。併用薬に、レボチロキシン、クロピドグレル、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、prednisone、ビタミン D、フェキソフェナジン／プソイドエフェドリン、モンテルカスト、フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、アルブテロール、デュロキセチン、ゾニサミド、ファムシクロビル、フェナゾピリジン、エストラジオール膣リング、シクロピロクス、エスゾピクロン、総合ビタミン剤、ビタミン B12、カルシウム、エソメプラゾール、レベチラセタム、ステロイドクリーム、イバンドロン酸、センナ、アシクロビル、フルオシノニド、葉酸が含まれていた。

2008 年 5 月 1 日、被験者は頚動脈超音波検査を受け、重大な異常は認められなかった。2008 年 5 月 5 日、プラセボの 1 回目の投与から 12 日後に、被験者は胸部不快感を経験し、右脚腫脹に気付き、右脚に血餅があるのではと心配した。2008 年 5 月 5 日の夕方、呼吸困難、発汗、右脚不快感と関連のある胸部不快感（不規則及び／又は安静時）を主訴として ER に移され、胸部 X 線フィルムは急性疾患を示さず、右下肢の超音波検査は深部静脈血栓症のエビデンスを示さなかった。ECG は正常な洞調律を示した。臨床検査結果は、BUN レベル 16、クレアチニン 1.0、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値 106 と 74、トロポニン値 0.01 未満（全て正常範囲内）であった。電解質、WBC 数、Hct、Hb、Plt 数、PT、PTT はすべて正常であった。被験者は心臓の診察を受け、左胸部に軽度から中等度の鈍痛性不快感と圧痛があり、時に胸骨後領域と右胸骨縁領域に放散した。この不快感は前 2 週間に平均 1 日 1 回又は 2 回生じ、各エピソードは 20～30 分持続し、その後自然に回復した。これらのエピソードは摂食と関連がなく、エピソードによって夜間に目を覚ますことはなかった。右足に間欠的な不快感も生じた。ヘパリンの静脈内投与が開始され、2008 年 5 月 6 日、症候性冠動脈疾患を除外するための心カテーテル留置のために別の病院に移された。心カテーテル検査で、冠動脈の解剖学的構造は正常で、左心室機能も正常、駆出率は 70%であることがわかった。2008 年 5 月 6 日のさらなる検査で、コレステロール値は 157、高比重リポ蛋白

（HDL）51.5、低比重リポ蛋白（LDL）91、トリグルセリド 36、CK MB 1、CPK 71、CK-MB%指数 1.4、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）159.2 であることがわかった。2009 年 5 月 7 日、被験者は自宅に戻り、再入院することはなかった。さらなる評価で、治験責任医師は、肋軟骨炎が被験者の胸痛の原因であると判断した。試験期間を通して両側肋軟骨炎が常に存在していた。ストレスを受けると不安によって症状が増大した。慢性肋軟骨炎の増悪は 2008 年 5 月 7 日に回復と判断された。プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、肋軟骨炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、脂肪腫の SAE が発現し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01387 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肋軟骨炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01387
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脂肪腫（右殿部の脂肪腫）

被験者 US042-008 は、2008 年 5 月 5 日から 2008 年 5 月 7 日まで、肋軟骨炎の SAE を経験し、治験責任医師は、本事象は医学的に重大だと評価した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01182 を参照）。本事象以降、付加的な病歴や併用薬の変更は報告されなかったが、医療記録は長期高用量ステロイドの使用歴を示していた。

2008 年 6 月 5 日、プラセボの 3 回目の投与から 15 日後に、被験者は右殿部の重度の座骨神経痛を経験し、虚血性骨壊死（AVN）の評価のために MRI スキャンを受けた。右股関節の MRI で、深在性の、比較的均一な大きな脂肪腫瘤が右股関節領域の後方に認められた。腫瘤は中殿筋と大殿筋の真ん中に位置し、座骨神経側面と近位ハムストリング腱に隣接していた。右股関節は中等度の関節症が顕著であった。滲出液、AVN、骨折は検出されなかった。手術が予定された。2008 年 7 月 11 日、プラセボの 4 回目の投与から 18 日後に、被験者は切除生検のために入院した。被験者は全身麻酔下で、右殿部腫瘍切除術と座骨神経切除術の処置を受けた。感染予防のためにセファゾリンが静脈内投与された。8.0×13.0×2.5 cm の骨を包む脂肪腫が切除され生検に送られた。術後の状態は安定していた。24 時間の予防的セファゾリン、神経痛に対するプレガバリン、静脈内及び経口鎮痛薬による治療も行われた。被験者の病状は改善した。右殿部の脂肪腫は 2008 年 7 月 13 日までに回復と判断され、同日退院した。病理報告で、褐色がかったピンク色の半透明の薄い膜でほぼ完全に覆われた柔らかく黄色の脂肪組織腫瘤が確証された。生検による最終診断は脂肪腫であった。プラセボの投与は中断された。プラセボの注入は 2008 年 8 月 18 日の Day 112 の来院日に再開された。治験責任医師は、脂肪腫（重度）はプラセボと関連なし、良性増殖が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、脂肪腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01495
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	気管支炎（急性気管支炎）

被験者 US046-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 62 歳黒人女性。2007 年 10 月 1 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 2 月 17 日、計 19 回投与された。病歴は肺炎と大発作痙攣であった。継続中の病状は、カンジタ性間擦疹、高血圧、痛風、閉経後であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、バルプロ酸、prednisone、アザチオプリン、総合ビタミン剤、カルシウム／ビタミン D、アレンドロン酸、エソメプラゾール、フロセミド、ロサルタン、コルヒチン、メトプロロール、エナラプリル、ニフェジピンであった。

2008 年 10 月 26 日、プラセボの 15 回目の投与から 31 日後に、呼吸困難と咳嗽が発現し始めた。2008 年 10 月 30 日、被験者はこれらの愁訴を呈して施設を訪れ、ER に送られ、その後入院した。臨床検査結果は、WBC 数 4.6 $\times 10^3/\mu L$、好中球 70%、リンパ球 20%、Hb 10.6 g/dL、クレアチニン 1.5 mg/dL であった。胸部 X 線フィルムで、局所浸潤や胸水のエビデンスは認められなかった。最小限の肺底の無気肺が認められた。左中肺野の 1 cm の円形小結節は、2007 年 4 月 2 日に実施された以前の検査と比較して安定しているように見えた。胸部 CT を実施し、軽度の胸膜下網目、すりガラス様弱陰影、牽引性細気管支拡張症、後下葉、特に肺底の蜂巣状像が明らかになり、軽度の肺線維症と一致していた。冠動脈の石灰化とともに、非特異的な結節状陰影が認められた。急性浸潤、急性肺うっ血、滲出液のエビデンスはなかった。2008 年 10 月 30 日～2008 年 10 月 31 日のトロポニン試験は、< 0.02 ng/mL の値を示し、心筋梗塞は除外された。尿検査の結果は正常範囲内であった。急性気管支炎が診断された。レボフロキサシンと気管支拡張薬による治療が行われた [1]。気管支炎は 2008 年 10 月 31 日に回復と報告され、被験者は同日退院した。本事象のためにプラセボの投与は中断された。2008 年 11 月 25 日、投与が再開された。治験責任医師は、気管支炎（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01254
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）

被験者 US052-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 51 歳黒人女性。2007 年 7 月 27 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 5 月 30 日、計 13 回投与された。2008 年 8 月 22 日、心臓バイパス手術からの回復中に被験者からの依頼でプラセボの投与が中止された。病歴は、冠動脈疾患、三尖弁閉鎖不全症、2004 年 10 月 13 日の非 ST 上昇型心筋梗塞の既往とその後の冠動脈形成、白血球減少症、霧視、胆石症、胆嚢摘出術、子宮平滑筋腫、注意力障害、記憶障害、不眠症、腎不全、子宮摘出であった。継続中の病状は、僧帽弁閉鎖不全、薬物過敏症（モルヒネに対するアレルギー）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、低カリウム血症、高血圧であった。併用薬に、fosinopril、エゼチミブ／シンバスタチン、ミコフェノール酸、prednisone、ヒドロキシクロロキン、カリウム、アセチルサリチル酸、魚油、鉄、アムロジピン、イブプロフェン、リドカイン、メチルプレドニゾロン、ヒドロクロロチアジド／バルサルタンが含まれていた。

2008 年 6 月 11 日、プラセボの 13 回目の投与から 12 日後の夕食時に、胸骨下胸痛が発現した。夕食後、教会に行くために通りを渡っているときに、胸骨下胸痛が発現した。胸痛は放散せず、悪心や発汗は生じなかった。胸膜炎性の疼痛ではなく、場所によって変化することはなかった。それ以外の症状はなかった。急性冠動脈症候群のために ER に入院した。ER で、胸痛は治まった。最初のトロポニンと CPK は比較的低かった（結果は不明）。2008 年 6 月 12 日の心電図検査で、外側リードの T 波逆転（外側虚血と判断）及び QT 間隔の延長が明らかになった。2008 年 6 月 12 日の早朝、ER での観察中に、トロポニン、CPK、CK-MB がそれぞれ 28.92 ng/mL、902 U/L、90.1 ng/dL に上昇した。被験者は早急にカテーテルを留置するために別の病院に移された。実施された処置は、左心カテーテル留置と心室造影、右冠動脈造影、左冠動脈造影、シース縫合で、全て合併症はなかった。冠動脈造影で、近位第 3 の第 1 対角枝の急性閉塞、第 2 対角枝の高度狭窄（70%近位狭窄）、中左前下行枝の中等度の狭窄、遠位左主枝の恐らく重大な狭窄（50～70%遠位狭窄）と関連症状を伴う硬化性冠動脈疾患が明らかになった。左心室収縮期機能は、局所壁運動異常に伴って中等度に低下し、左心室充満圧は正常範囲上限であった。推定駆出率は 40%であった。同日実施した経胸壁心エコー図から、中前壁中隔及び中下壁の運動低下が明らかになった。心基底部中前、中下中隔、及び尖端下壁の無動症、及び軽度の同心円状の肥大が見られた。ドプラ・パラメータは、左心室弛緩異常と一致した（グレード 1 拡張機能障害）。左心房の軽度の拡張が見られた。心房中隔はリダンダンシーを示し、動脈瘤の基準の境界線上であった。僧帽弁構造は正常であった。肺動脈収縮期圧は軽度に増加し、推定ピーク圧は 38 mmHg であった。心嚢液貯留はなかった。2008 年 6 月 12 日、心臓科の診察で、心拍は規則的で正常なリズムを示し、両肺に雑音がないことがわかった。カテーテル検査の審査後に、急性心筋梗塞と左冠動脈主幹部の疾患が診断された。2008 年 6 月 13 日、被験者は緊急 4 枝冠動脈バイパス術（左内乳動脈から左前下行枝、伏在静脈グラフトから対角枝 2、対角枝 1、鈍縁枝 1）を受けた。

被験者は処置に十分耐えることができた。Hb 7.3 g/dL、Hct 21.3%であった。赤血球が輸血された。2008 年 6 月 15 日、被験者は高血圧の評価のために心臓病専門医の診察を受けた。身体検査での血圧は 142/86 mmHg で、心拍は 86 bpm であった。浮腫は認められなかった。降圧薬による血圧のコントロールとアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）療法の継続が提案された。被験者は臨床的に安定していた。急性心筋梗塞は 2008 年 6 月 17 日までに回復と判断された。本事象に対して、プラセボに対する処置は取られなかった。だが、被験者は手術後、治験からの離脱を決めた。2008 年 5 月 30 日プラセボの最終投与を受けた。治験責任医師は、急性心筋梗塞（生命を脅かすもの）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US054-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01590
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	イレウス（イレウス）、腰椎骨折（L3 及び L4 の圧迫骨折）

被験者 US054-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 66 歳黒人女性。2007 年 8 月 14 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 22 日、計 19 回投与された。病歴は、耳鳴、吸収不良、食道運動低下、上顆炎、滑液包炎、回旋筋腱板症候群、弾発指、手根管症候群、女性不妊手術、胆嚢摘出術、腹部手術を必要とする 1982 年の自動車事故 [1]、鼡径ヘルニアと修復であった。継続中の病状、便秘、過敏性腸症候群、線維筋痛、変形性関節症、骨減少症、不安、うつ病、不眠症、慢性腎不全、間質性肺疾患、胃食道逆流性疾患（GERD）、高血圧、甲状腺機能低下症、慢性背部痛（2001 年 6 月から）、椎間板変性（腰椎）であった。2007 年 1 月 6 日、被験者は腹痛及び潜血陽性便のために上部及び下部内視鏡検査を受けた。結腸内視鏡検査で、小痔核と右結腸の小ポリープが見つかり、ポリープは切除された。食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）での所見はなかった。併用薬に、ヒドロクロロチアジド／トリアムテレン、ブスピロン、レボチロキシン、ノルトリプチリン、アザチオプリン、ドキュセート、葉酸、アルミニウム／マグネシウム／シメチコン、鉄、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、フェノバルビタール／ベラドンナ、ジクロフェナク、アセトアミノフェン／トラマドール、carisoprodol、プロメタジン、アセトアミノフェン／hydrocodone、methadone、アレンドロン酸、カリウム、カルシウム、総合ビタミン剤、エソメプラゾール、オキシコドン、ホマトロピン、プレドニゾロン、ブリモニジン、ドルゾラミド、チモロール、ラタノプロスト、ピロカルピン、ナイスタチンが含まれていた。

本事象の約 2～3 ヵ月前に、被験者は食後下痢が生じ始めた。被験者は、便通はそれまで正常であったと報告した。2008 年 9 月、背部痛が悪化し始めた。右脚にも疼痛、脱力、しびれ感が認められた。2008 年 9 月 29 日、16 回目のプラセボの投与から 11 日後に、造影剤なしの腰椎及び胸椎 MRI で、腰椎全体に広範な変性椎間板症が認められた。L4-L5、L3-L4、L5-S1 で異常が最も顕著であった。広範囲にわたる散在性椎間板突出が L4-L5 に存在し、やや右に非対称であった。硬膜嚢に対する関連腫瘤効果のエビデンスがあった。左右外側陥凹狭窄が L4-L5 に認められた。脊髄外右外側上椎間板裂孔ヘルニアと右 L4 神経に対する腫瘤効果のエビデンスがあった。L3-L4 レベルは、中等度の両側椎間関節症と、両側椎間関節液のエビデンス、及び根底にある発生的に狭い脊柱管と層になった広範な椎間板隆起のエビデンスがあった。右外側脊髄外椎間板小突出が、椎間孔狭窄及び右 L3 神経の明らかな嵌入と関連して認められた。若干のすべり症が認められ、さらに椎間孔狭窄に寄与していた。胸椎の MRI で中等度の多レベル変性椎間板疾患が胸椎の中部及び下部で明らかになり、脊髄圧迫はなかった。顕著な椎間板ヘルニア又は重大な腫瘤効果のエビデンスはなかった。T5 の急性又は亜急性圧迫骨折、及び T12 の慢性圧迫骨折が認められた。2008 年 10 月に椎骨形成術が予定された。

2008 年 10 月 29 日、プラセボの 17 回目の投与から 8 日後に、悪心と嘔吐が生じ始めた。本事象の原因は提供されなかった。2008 年 11 月 18 日、被験者は診療所を受診し、治験薬の注入を受けた。同日、悪心に対してプロメタジンの投与が開始され、アセトアミノフェン／hydrocodone が中止された。

2008 年 11 月 21 日、被験者は腰痛のために外科を受診した。身体検査で腰椎上の圧痛、弯曲の逆転、脊椎の屈曲及び伸展に伴う疼痛の悪化、両側の大腿屈筋の筋力低下と両側四頭筋の筋力低下（右が左より大きかった）の可能性、右脚全体のピン痛覚低下、わずかな足首反射を除く全ての反射の喪失が明らかになった。診察中に、腰椎 X 線写真の前後像及び側面像を評価し、びまん性骨減少症が認められた。胸椎下部及び腰椎領域のアライメントはまずまずであった。T12 骨折は最小限であった。腰椎 MRI スキャンの評価後に、外科医は新たな所見として L3 圧迫を評価し、これが被験者の疼痛の原因であった可能性があった。だが、外科医はこれが被験者の神経障害の全てを説明しているとは考えなかった。骨スキャン及び他の外科医への紹介が予定された。

2008 年 11 月 26 日、プラセボの 18 回目の投与から 8 日後に、被験者はびまん性腹痛及び背部痛を呈して ER を受診した。脱水症と悪心、嘔吐、下痢も認められた。2008 年 11 月 26 日の腹部 CT で、軽度の小腸イレウスと思われるものが認められ、膵炎又は腫瘍形成のエビデンスはなかった。小腸の 2、3 のループが認められ、3.5 cm に最小限に拡大していた。局所的な閉塞又は転移点は認められなかった。左腎嚢胞及び動脈硬化症も認められた。イレウスと診断された。疼痛レベル及び椎骨形成術の準備のために入院した。2008 年 11 月 28 日、さらなる評価と治療のために転院した。椎骨形成術の前に GI 症状を回復させるために、消化器科（GI）の診察を受けた。検査時の体温は 35.7℃、脈拍 101 bpm、血圧 153/81 mmHg であった。腹部が膨張し、腸音が低下していた。右上腹部に圧痛があった。腹膜の徴候は認められなかった。GI 専門医は、悪心及び嘔吐を多分小腸イレウスに続発するものだと評価し、小腸フォロースルー、EGD、結腸内視鏡による精密検査を検討した。ヒドロクロロチアジド／トリアムテレン[1]が腹痛又は膵炎の原因である可能性があるため、中止することが推奨された。水分の静脈内投与とカリウムの補充が開始され、被験者の脱水症と腹痛は 2009 年 11 月 30 日までに治まった。

2008 年 12 月 2 日、被験者は L3 及び L4 圧迫骨折に対する椎骨形成術を受けた。被験者は処置に十分に耐えることができた。L3 及び L4 椎体材料の生検で、海綿骨と正形成骨髄が認められ、悪性腫瘍はないことがわかった。2008 年 12 月 2 日の夕方、腹痛が再発し、被験者は、腹痛は「疼痛発作」を伴い以前よりも悪化したと記述した。GI 専門医の診察を受けた。2008 年 12 月 4 日、小腸フォロースルー、EGD、結腸内視鏡検査が実施された。EGD は最小限の胃炎以外は正常であった。結腸内視鏡検査で、虚血性大腸炎と一致する盲腸及び近位上行結腸の局所びらんと紅斑のエビデンスが認められた。上行結腸中部で、2 つの結腸ポリープが切除された。最終病理結果は、結腸ポリープが尿細管腺腫であることを示した。上行結

腸の結腸粘膜は虚血性変化を示さず、広範な活動性結腸炎は認められなかった。活動性限局性潰瘍が、急性及び慢性炎症、顕著な肉芽組織、線維素性化膿性滲出物と伴に認められた。潰瘍形成の原因として非ステロイド性抗炎症薬の使用の除外が推奨された。小腸フォロースルーは、緩慢な移行以外は陰性であった。その時点では、さらなる GI 介入又は精密検査は推奨されなかった。被験者は低用量アセチルサリチル酸を開始し、さらなる推奨について GI と一緒に経過観察するよう求められた。退院時の鎮痛薬は、経口 hydromorphone[1] であった。2008 年 12 月 5 日に、被験者は安定状態で退院した。腰椎骨折の事象は、2008 年 12 月 2 日に回復と判断され、イレウスの事象は 2008 年 12 月 5 日に回復と判断された。どちらの事象についてもプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、腰椎骨折（重度）はプラセボと関連なし、骨粗鬆症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、イレウス（軽度）はプラセボと関連なし、最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、イレウス及び腰椎骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01048
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス脳炎（ループス脳炎［ループス再燃］）

被験者 US055-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳白人女性。2007 年 4 月 25 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 3 月 3 日、計 13 回投与された。2008 年 3 月 26 日、有効性の欠如のためにプラセボ治療が中止された。病歴は、虫垂切除術、女性不妊手術、体外受精、帝王切開であった。継続中の病状は、疼痛（全身性、慢性）、多発性関節炎、貧血、頭痛、うつ病、喘息であった。本治験に参加中ずっと、断続的にループス頭痛があった。併用薬に、アルブテロール、アセトアミノフェン／hydrocodone、エスシタロプラム、アセトアミノフェン／オキシコドン、bupropion、フェンタニル、トラゾドン、アルプラゾラム、ピロキシカム、アザチオプリン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 2 月 25 日、プラセボの 12 回目の投与から 26 日後に、被験者は胸痛、重度の頭痛、顕著な平衡障害、歩行不安定のために ER を受診した。被験者は、認知機能及び身体機能がここ数週間進行性に悪化していると報告した。腰椎穿刺による脳脊髄液から、診断は下せなかった。頭部 CT スキャンで、およそ 1 年前から重大な変化は認められなかった。2008 年 2 月 26 日、被験者はループス脳炎（ループス再燃）を伴う SLE 増悪の診断で入院した。メチルプレドニゾロンの静脈内投与とスマトリプタンによる治療が行われた。口腔カンジダ症に対してナイスタチンも投与された。1 日内に認知機能は改善し始め、2008 年 2 月 28 日に安定状態で退院した。2008 年 3 月 4 日、アザチオプリンの用量が増量され、prednisone[1] と経口メチルプレドニゾロンが開始された。ループス脳炎は 2008 年 2 月 28 日までに改善した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、ループス脳炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス脳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01721
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）、胆石症（胆石症）、術後貧血（術後貧血）

62 歳の白人女性被験者（US055-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 5 月 28 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 10 月 15 日で、合計 18 回の投与を受けた。病歴には、甲状腺機能低下症、交通事故、肥満、滑液包炎、基底細胞癌/皮膚切除、深部静脈血栓症、帝王切開（2 回）、子宮摘出、腸管吻合、卵巣摘除、形成手術（顔面）、腹痛（2005 年より）、双極性障害、及び虫垂切除が含まれていた。合併症には、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、羞明、胃食道逆流性疾患、ここ数ヵ月/数年続いている悪心及び嘔吐[1]、気管支炎、変形性関節症、骨粗鬆症、腰髄神経根障害、パーキンソン病、不安、うつ病、幻聴、腎不全、及びアレルギー性鼻炎が含まれていた。併用薬には、レボチロキシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、ziprasidone、docusate、ラクツロース、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、meclizine、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、pentoxifylline、アザチオプリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、及びイバンドロン酸が含まれていた。

2008 年 5 月 30 日、胆石症と診断された（超音波検査結果については報告されていない）。被験者は、本治験参加前から腹痛、悪心、嘔吐のため何回も救急医療室を受診していた。2008 年 12 月 22 日、ketorolac、カリウム、及びプロクロルペラジンによる治療を受けた。2009 年初頭（日付不明）、被験者は待機的胆嚢切除を受けるかどうかについて一般外科医を受診した。プラセボの 11 回目投与から 15 日後の 2009 年 3 月 19 日に、悪心及び嘔吐を伴う腹痛が再発した。腹痛は、経口鎮痛薬では治まらなかった。2009 年 3 月 22 日、救急医療室を受診し、「腹痛、胆石症の疑い」との診断にて入院した。同日の臨床検査では、WBC 7.8、ヘモグロビン（Hb）11、ヘマトクリット（Hct）35、アルカリホスファターゼ（ALP）97、AST 28、ALT 28 であった。同日、肝胆イミノ二酢酸（HIDA）スキャンが実施されたが、胆嚢を明確にとらえることが出来なかった。腹部超音波検査では、総胆管が 8 mm と異常が認められた。2009 年 3 月 23 日、肝胆スキャンで胆嚢炎が認められた。日付不明、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）では十二指腸炎及びびらん性食道炎が認められた。2009 年 3 月 26 日、画像検査（詳細不明）にてクローン病及び十二指腸炎と診断された。入院中の治療薬には、メトクロプロミド静注、パントプラゾール、及びアズトレオナムが含まれていた。2009 年 3 月 26 日、症状に対する治療は継続されていたが、被験者は退院した。外来での上部消化管検査が予定され、胆嚢切除が計画された（上部消化管検査の結果については未入手）。治験責任医師による最終診断及び腹痛の原因は、胆嚢炎であった。2009 年 4 月 28 日、被験者は、治験スケジュールに沿って Day 336 の受診を終え、プラセボの投与を受けた。

プラセボの 15 回目投与から 14 日後の 2009 年 5 月 12 日、継続する悪心及び嘔吐を伴う主に心窩部中心あたりの腹部全体の痙攣性腹痛が発現した。同日、被験者は、全身性疼痛、脱力、及び疲労の急な発現を訴えて、救急医療室を受診した。脱水も呈していた。悪寒戦慄、発熱、下痢、吐血、或いはメレナはなかった。到着時のバイタルサインは、体温 35.5 度、脈拍 104 bpm、呼吸数 20 回/分、血圧 130/90 mmHg、及び酸素飽和度 94%（室内気）であった。身体検査では、反跳及び防御を伴わない軽度の心窩部中心部の圧痛を認めた。肝腫大や右上腹部圧痛は認められなかった。その他、腹部は軟であり、活動性の腸音が認められた。水分補給状態不要も認められた。臨床検査では、WBC 12.5 x10^3/μL、Hb 10 g/dL、Hct 30%、ナトリウム 140 mmol/L、カリウム 2.8 mmol/L、クロール 104 mmol/L、二酸化炭素 15 mEq/L、グルコース 128 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）53 mg/dL、クレアチニン 2.8、総蛋白質 8.9 g/dL、グロブリン 4.9 g/dL であった。リパーゼ 391 U/L を除いて肝酵素値は正常範囲内であった。尿検査では、蛋白 2+、少量の白血球エステラーゼ、WBC 5～9 個、細菌 2+であった（尿培養検査では異常なし）。軽度の白血球増加症、及び腎機能不全及び代謝性アシドーシスを伴う腎前性高窒素血症と診断された。救急医療室での治療には、生理食塩水静注、オンダンセトロン、ketorolac、hydromorphone、及びプロクロルペラジンが含まれていた。低カリウム血症[1]及び低マグネシウム血症に対しては電解質補給が実施された。同日、被験者は入院した。超音波検査及び HIDA スキャンでは、胆嚢炎を伴う胆石症であることが分かった。アザチオプリン[1]は、上部消化管検査が延期されたため、中止されていた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）では、既存の胆道拡張が認められたが、結石は認められなかった。便検査が何度も実施されたが、潜血は検出されなかった。その後、被験者は外科医を受診し、腹腔鏡下胆嚢摘出術（実施日不明）が実施された。合併症は発現しなかった。2009 年 5 月 13 日の臨床検査にて、WBC 5.8 x10^3/μL、Hb 7.8 g/dL、Hct 23.9%と術後貧血が発現した。Hb 及び Hct の再検査値は、それぞれ、7.1 g/dL、21.6%であった。2009 年 5 月 14 日、濃厚赤血球の輸血が実施された。便潜血は認められなかった。同日の輸血後の Hb は 10.6 g/dL、Hct は 31.2%であった。この日までに、胆石症は回復したとみなされた。2009 年 5 月 17 日、臨床検査で肝機能検査値が AST 531 IU/L、ALT 168 IU/L、ALP 504 IU/L[1]と上昇が認められた。この日までに、術後貧血は回復したとみなされた。2009 年 5 月 20 日までに、AST 43 IU/L、ALT 83 IU/L、ALP 268 IU/L と低下した。治験責任医師は、肝機能値上昇の原因は不明であると報告した。同日、被験者は安定した状態で退院した。2009 年 6 月 1 日までに、胆嚢炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、胆石症（重度）とプラセボとは関連ないが、原因は不明であると述べた。また、胆嚢炎（重度）とプラセボとは関連ないが、胆石症によるものである可能性が高いと述べた。術後貧血（中等度）はプラセボと関連なく、外科手術によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である急性膵炎、急性腎不全、及び貧血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844 に記載されている。また、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血を発現し、これについての詳細は、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01899 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胆嚢炎、胆石症、及び術後貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01844
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎）、急性腎不全（急性腎不全）、貧血（特定不能の貧血）

被験者（US055-011）は、2009 年 3 月 22 日～2009 年 3 月 26 日まで胆嚢炎にて入院し、2009 年 5 月 12 日～2009 年 5 月 20 日まで胆嚢炎及び胆石症にて再入院した。入院中、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、術後貧血に対して輸血を受けた（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01721 参照）。2005 年から再発性腹痛が発現していた。これらの事象発現以降に追加された合併症には、尿路感染、関節痛、滑液包炎、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛が含まれていた、併用薬には、ziprasidone、docusate、ラクツロース、アザチオプリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、イバンドロン酸、レボチロキシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、メクリジン、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、レボフロキサシン、及び pentoxifylline が含まれていた。

2009 年 7 月 23 日、Day 420 にて治験責任医師を受診した。被験者は腹痛については報告しなかった。プラセボの 16 回目投与から 3 日後の 2009 年 7 月 26 日、被験者は、約 1 週間続いた腹痛を訴えて、救急車で救急医療室（ER）に搬送された。腹痛は、焼けるような絞られるような痛みで、主に心窩部にあり、背部へ放散していた。痛みスケールで 7～8/10 と評価された。被験者によると、この症状は、ホットドッグを食べた後から発現したとのことであった。良くも悪くもなるような因子はなかった。発熱、嘔吐、下痢、吐血、直腸からの鮮血出血やメレナはなかった。被験者は、食事摂取量が減っており、食欲不振、脱力感、ここ数週間で約 5 ポンドの体重減少があった事も報告した。ER 到着時のバイタルサインは、体温約 36.4 度、脈拍 72 bpm、呼吸数 14 回/分、血圧 135/81 mmHg、酸素飽和度 97%（室内気）であった。腹部の身体検査では、手術創の良好な治癒、心窩部の軽度から中等度の圧痛（拍動性腫瘤なし）が認められたが、反跳や防御はなく、マーフィー徴候やマックバーニー徴候も認められなかった。同日の臨床検査結果は、ナトリウム 142 mmol/L、カリウム 2.7 mmol/L、クロール 110 mmol/L、二酸化炭素 9 mEq/L、血中尿素窒素（BUN）79 mg/dL、クレアチニン 4.16 mg/dL、カルシウム 7.6 mg/dL、総蛋白質 8.3 g/dL、アルブミン 3.9 g/dL、グロブリン 4.4 g/dL、アルブミン/グロブリン比 0.9、トロポニン I 0.400 ng/dL、及びリパーゼ 844 U/L であった。肝酵素及びクレアチンキナーゼは正常範囲内であった。完血算は、白血球（WBC）10.1 $x10^3/\mu L$、赤血球（RBC）2.02 $10^6/\mu L$、ヘモグロビン（Hb）6.8 g/dL、ヘマトクリット（Hct）20.2%であった。心電図（ECG）では、正常律動が認められ、ST 変化はなかった。胸部 X 線画像では、急性期の心肺疾患は認められなかった。造影剤未使用の腹部 CT スキャンでは、腹部動脈瘤のエビデンスはなく、遊離ガスもなかったが、両腎に小さな石灰化が認められた。左腎に小さな腎嚢胞と思われるものも認められ、糞便滞留も認められた。ER での治療には、パントプラゾール、オンダンセトロン、モルヒネ、及びカリウム投与が含まれていた。さらに、エノキサパリン及びレボフロキサシンの投与も開始された。

被験者は、急性膵炎、貧血（原因不明）、及び急性腎不全との診断で、集中治療室（ICU）に入院した。膵炎の原因となった薬剤である可能性があったため、ヒドロクロロチアジド、及びアザチオプリンの投与は中止された。支持療法には、静注輸液、腸管安静、及び悪心に対する制吐剤の開始が含まれていた。さらにビタミン D の投与を受け、貧血に対して 2 単位の濃厚赤血球の輸血が実施された。2009 年 7 月 27 日、大腿部にライン確保が実施された。同日の臨床検査では、リパーゼ 1593 U/L、アニオンギャップ 25、コレステロール 225 mg/dL、トリグリセリド 359 mg/dL、高比重リポ蛋白質（HDL）コレステロール 38 mg/dL、乳酸 0.5 mEq/L であった。血液ガスでは、pH 7.11、pCO2 22 mmHg、pO2 123 mmHg、HCO3 7 mmol/L、塩基欠乏 20.8 mmol/L、総二酸化炭素（CO2）8 mmol/L であった。浸透圧ギャップはなかった。アセトアミノフェン及びサリチル酸塩濃度は正常範囲内であった。フェリチンは 217.1 ng/mL、鉄 162 µg/dL（飽和度 63%）、ビタミン B12 及び葉酸も正常範囲内であった。甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 12.52 mcIU/mL に上昇していたが、T4 は正常であった。血沈は 80 mm/h であり、赤血球数は 3.5%、補体 C3 及び C4 は正常範囲内であった。尿検査では、蛋白 1+、潜血あり、中等度の白血球エステラーゼ、WBC 50+、RBC 2〜4、細菌 3+であった。尿検体で培養も実施された。同日の腹部超音波検査では、異常所見はなかった。被験者は、腎臓専門医の診察を受け、急性腎不全は腎前性高窒素血症によるものである可能性が高いと考えられた。

慢性非ギャップ性代謝性アシドーシスを呈しており、下痢によるものである可能性が高かった。アシドーシスは、腎不全に続発して増悪した。静注輸液を重炭酸入りのものに変更するように勧められた。2009 年 7 月 28 日、リパーゼは 288 U/L であった。被験者の状態は良好であり、ICU 入院から数日後、一般床へ移送となった。クレアチニンは支持療法により軽快した。膵炎に対する調査では、決定的な原因はわからずじまいであった。2009 年 7 月 29 日、リパーゼはさらに減少し、198 U/L となった。同日の尿培養検査では、大量の大腸菌（100,000 Col/mL）が検出された。入院期間を通して、被験者の状態は改善され、食事摂取もできるようになってきた。腹痛はもう発現していなかった。2009 年 7 月 30 日、臨床検査で Hb 9.2g/dL、Hct 27.5%、WBC 5.9 x10^3/µL、クレアチニン 1.97 mg/dL、アルブミン 3.1 g/dL、カリウム 4.0 mmol/L、CO2 24 mEq/L であった。同日、被験者は退院した。退院時、急性腎不全、急性膵炎、及び貧血は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、急性膵炎（重度）、貧血（中等度）、及び急性腎不全（中等度）とプラセボとは関連なしと述べた。また、急性腎不全及び貧血の原因は不明であるが、急性膵炎は併用薬ではなく、SLE によって発現した可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01899 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性膵炎、急性腎不全、及び貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01899
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性腎不全（急性腎不全）、代謝性アシドーシス（代謝性アシドーシス）、貧血（貧血増悪）

被験者（US055-011）は、2009 年 3 月 22 日～2009 年 3 月 26 日まで胆嚢炎にて入院し、2009 年 5 月 12 日～2009 年 5 月 20 日まで胆嚢炎及び胆石症にて再入院した。入院中、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、術後貧血に対して輸血を受けた（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01721 参照）。2009 年 5 月のクレアチニンは 1.5 であった。その後、2009 年 7 月 26 日～2009 年 7 月 30 日まで急性膵炎、急性腎不全、及び貧血のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844 参照）。直近の重篤な有害事象の発現以降に追加された病歴には、転倒 2 回（2009 年 8 月 24 日及び 2009 年 11 月 8 日）が含まれていた。合併症に、下痢、関節脱臼、ビタミン D 欠乏、及び平衡障害が追加された。病院記録には、甲状腺機能低下症を伴う橋本病（甲状腺炎）、統合失調感情障害、双極性障害、低カリウム血症、及び下痢に続発する低マグネシウム血症が含まれていた。明らかな蛋白尿[1]が数年来続いており、これは腎機能不全の一症状であるとみなされていたが、腎生検は実施されていなかった。併用薬には、ziprasidone、docusate、ラクツロース、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、イバンドロン酸、レボチロキシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、メクリジン、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、ビタミン D、カリウム、及び pentoxifylline が含まれていた。

2009 年 7 月 26 日～2009 年 7 月 30 日まで急性腎不全、急性膵炎、及び貧血にて入院中（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844）、血中尿素窒素（BUN）は最高値 82、クレアチニンは最高値 4.16 mg/dL であった。また、血清重炭酸 7 mmol/L 及びアニオンギャップ 25 を伴う重大なアシドーシスを呈していた。当時、被験者はアザチオプリンを服用していたが、2009 年 7 月 27 日に中止となった。急速輸液にて腎機能は改善され、退院時の血清クレアチニン値は 1.97 mg/dL になっていた。

2009 年 8 月半ばまで、被験者の状態は良好であったが、その時からとても疲れているように感じ始め、特に労作時に疲労が増大すると訴えた。被験者によれば、息切れがするために頻回に立ち止まって休まなければならなかったとのことであった。いつもの症状を超えるような関節痛及び関節腫脹の増悪はなかった。慢性下痢が増悪した。2009 年 8 月 24 日、臨床検査で、クレアチニン値が 3.49、血清重炭酸が 11 であることが分かった。被験者は、飲水量を増やし、1 日に 3 本の水を飲むようになっていた。悪心や背部に放散する左側腹部痛を訴えた。食欲や味覚の低下もあり、これにより経口摂取が減少した。被験者は、尿排出量は正常で、排尿困難や血尿はなかったと報告した。被験者の腎機能は、当時、比較的安定しているとみなされていた。

プラセボの 17 回目投与から 14 日後の 2009 年 9 月 9 日、BUN 66 mg/dL、クレアチニン 5.45 mg/L と腎機能増悪が認められた。2009 年 9 月 10 日、被験者はクリニックを受診し、迅速に増悪していく腎機能のため、入院したほうがいいと言われた。2009 年 9 月 14 日、急性腎不全のため、被験者はクリニックから病院へ紹介されて入院した。入院時、身体検査では、血圧 144/76 mmHg、脈拍 74 bpm、呼吸数 18 回/分、及び酸素飽和度 100%（室内気）であった。急性窮迫や浮腫、ばち状指やチアノーゼは認められなかった。入院時の尿検査では、pH 5.5、比重 1.010、蛋白 1+、細菌 1+、潜血が認められたが、尿顕微鏡検査では細胞は 1 つも認められなかった。非常に稀だが、尿中に好酸球が認められた。無作為尿中ナトリウムは 54 mmol/L、クレアチニンは 39mg/dL であった。同日、造影剤未使用の腹部及び骨盤部 CT スキャンにて、肝、脾、膵、及び副腎には特筆すべき所見は認められなかったが、胆嚢が見えず、右腎下極内に約 2 mm 大の 2 つの小さな石灰化物が認められたが、水腎症は認められなかった。また、左腎下極から上方へ 1 cm 大の液体減衰病変（fluid attenuation lesion）があり、小さな嚢胞を示していた。左腎に石灰化物があったが、前回の検査から有意な変化はなかった。2009 年 9 月 15 日の臨床検査では、BUN 71 mg/dL、クレアチニン 5.25 mg/dL、重炭酸 9 mEq/L、カリウム 2.7 mmol/L、クロール 116 mmol/L、総蛋白質 6.9 g/dL、アルブミン 3.3 g/dL、及びアルブミン/グロブリン比 0.9 であった。肝機能検査値は正常範囲内であったが、リパーゼがやや上昇していた（341 U/L）。全血算では、ヘモグロビン（Hb）5.8 g/dL、ヘマトクリット（Hct）16.9%、赤血球分布幅（RDW）19.1%、赤血球（RBC）1.80x10^6/μL、白血球（WBC）8.6 x10^3/μL、及び血小板 227 x10^3/μL であった。24 時間蓄尿では、蛋白質が 1.066 g 認められた。同日、腎臓専門医の診察が実施された。検査にて、左上腹部及び側腹部にいくらかの自発的防御を伴う圧痛がいくらかあった。腹部は軟で、正常な活動性腸音が聴取された。蛋白尿を伴った直近の腎機能増悪は、事実上前腎性である可能性があったため、積極的な水分補給が計画された。ループス関連糸球体腎炎のようなその他の原因も考えられた。代謝性アシドーシスは、アニオンギャップ及び非アニオンギャップの混合型で、腎不全による慢性アシドーシスの増悪である可能性が高いと考えられた。貧血増悪は、重度で症候性であったため、濃厚赤血球 3 単位の輸血を受けた。また、輸液も開始された。ループス腎炎の可能性があったため、prednisone も投与された。同日の精査にて、補体 C3 が 91.0 mg/dL、補体 C4 が 16.6 mg/dL、抗 ds-DNA は 2 IU/L であった。便潜血テストは陰性であった。リバース T3 は 222 pg/mL であった。ハプトグロブリンは 198.0 mg/dL であった。2009 年 9 月 16 日、血液ガスにて、pH 7.31、PCO2 20 mmHg、PO2 108 mmHg、HCO3 10 mmol/L、塩基欠乏 13.8 mmol/L、酸素飽和度 98%、及び総 CO2 11 mmol/L であった。電解質補充により、カリウム値が 4.3 mmol/L に上昇した。臨床検査では、クレアチニン 4.45 mg/dL、BUN 72 mg/dL、クロール 115 mmol/L、CO2<10 mEq/L、カルシウム 7.5mg/dL、マグネシウム<1.0 mg/dL、及びリン 5.3 mg/dL であった。Hb は 10.9 g/dL に、Hct は 30.6%になっていた。インタクト副甲状腺ホルモン（PTH）は 7.66 pg/mL、PTH に対するカルシウムは 7.0 mg/dL であった。同日の腎超音波検査では、両腎ともにあまりよく映らなかった。右腎は 80 mm ×40 mm×48 mm、左腎は 85 mm× 40 mm×47 mm であった。2009 年 9 月 17 日、糸球体ろ過量（GFR）は 16（黒人ーアフリカ系アメリカ人ではない）であった。尿培養検査では、わずかに乳酸菌が検出された（15,000 col/mL）。同日、超音波ガイド下で腎生

検が実施され、シュウ酸を含む中等度の慢性尿細管間質性瘢痕が認められ、これは、胃腸バイパスによる損傷（後にシュウ酸沈着となった）と一致していた。急性腎尿細管壊死及び動脈性/細動脈性腎硬化症も認められた。ループス腎炎のエビデンスはなかった。腎臓専門医の受診にて、直近の C3、C4、及び抗 ds-DNA が陰性であることからこのことが確認された。Prednisone は直ちに中止された。施術後、左腎下極周辺に少量の末梢性液体貯留が認められたが、安定していた。被験者には自覚症状はなかった。クレアチニンは入院から下降した。2009 年 9 月 19 日の臨床検査では、ナトリウム 137 mmol/L、カリウム 4.2 mmol/L、クロール 105 mmol/L、CO2 21 mEq/L、グルコース 122 mg/dL、BUN 51 mg/dL、クレアチニン 2.52 mmol/L、カルシウム 7.2 mg/dL、イオン化カルシウム 1.0 mmol/L、リン 3.2 mg/dL、及びマグネシウム 2.5 mg/dL であった。同日の血液検査では、WBC 9.7 $x10^3$/μL、RBC 2.58 $x10^6$/μL、Hb 8.0 g/dL、Hct 24.4%、及び血小板数 194 $x10^3$/μL であった。同日、濃厚赤血球 1 単位の輸血が実施された。自覚症状はなく、不快感や息切れなく歩行可能となった。2009 年 9 月 20 日、被験者は退院した。退院時診断は、急性腎尿細管壊死及びシュウ酸結石による急性腎不全であった。同日、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血は回復した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、急性腎不全（重度）及び代謝性アシドーシス（重度）とプラセボとは関連なく、急性腎不全は急性腎細尿管壊死及びシュウ酸結石、代謝性アシドーシスは、慢性下痢と関連している可能性が高いと述べた。また、貧血（重度）は、プラセボとは関連なく、慢性疾患の貧血と関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01235
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	器質化肺炎［器質化肺炎（BOOP）］

61 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US058-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 5 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 3 月 23 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、心房細動、高血圧、食道狭窄/食道拡張術、上腕骨骨折、頚腕症候群、皮膚潰瘍、及び脊椎椎弓切除が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血、白内障、胃食道逆流性疾患、異常な体重減少、高脂血症、骨粗鬆症、強皮症、副腎腺腫、緊張性膀胱、不眠症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、硫酸鉄、エスゾピクロン、エソメプラゾール、ヒドロキシクロロキン、ジルチアゼム、フロセミド、ベナゼプリル、オキシブチニン、プラバスタン、prednisone、ラニチジン、スピロノラクトン、メトクロプロミド、アセトアミノフェン、イバンドロン酸、及びイルベサルタンが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 26 日後の 2008 年 5 月 20 日、Week 28 のプラセボ投与を受けた。この日、被験者は、労作時呼吸困難があった事を報告した。2008 年 5 月 12 日から重度の呼吸困難が続いていた。パルスオキシメトリーは 100%（室内気）であった。心電図（ECG）では、異常な P 軸、異所性心房律動疑い、左軸偏位、及び中隔心筋梗塞（時期不明）が認められた。胸部 X 線検査では、原因不明だが、境界不明瞭な結節性の不透明部が肺右上葉に認められた。心陰影の拡大も認められた。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）8.4 g/dL、ヘマトクリット（Hct）25.9%、WBC 5.0 GI/L、好中球 83.6%であった。プラセボは問題なく投与された。心エコーでは、左室の大きさや機能は正常であったが、軽度の大動脈弁閉鎖不全症、僧房弁逆流、及び三尖弁逆流が認められた。前回の心エコーと比べて本質的な変化はなく、呼吸困難の原因となるような変化もなかった。プラセボの投与は継続した。2008 年 5 月 22 日、被験者は、心臓専門医のフォローを受けた。被験者は、ここ 2 週間労作時呼吸困難があり、安静にして深呼吸をしなければならないような気分に時々なると報告した。軽度の嚥下障害もあったが、これはいつもよりは悪くなかった。熱はなく、損傷もなかった。血圧は、142/90mmHg、脈拍 80 bpm で整、呼吸数は 16 回/分であった。身体検査では、両肺基底部に捻髪音を認めた。心臓検査では、脈拍は整であるが、しばしば異所性であることが分かった。ECG では、正常洞調律が認められたが、心房で 7 ビートのショートラン、及び R 波上昇不良が認められた。同日の臨床検査では、B 型ナトリウム利尿ペプチド 37.5 pg/mL、ハプトグロブリン 303.0 mg/L であった。2008 年 5 月 27 日、胸部 CT で末梢肺胞の不透明部、及び末梢部の蜂窩様変化が認められた。所見は、通常の間質性肺炎と特発性器質化肺炎の混合型のように思われた。また、肺上部の所々にスリガラス状陰影も認められた。肺水腫も認められた。

2008 年 6 月 6 日、心臓専門医の診察があり、被験者は、呼吸困難はややましになったが、運動時には発現すると報告した。また、食欲不振があるとも報告した。身体検査では、心拍は整であるが、しばしば異所性であった。肺基底部捻髪音も認められた。四肢に浮腫はなかった。前週に実施されたホルターモニターでは、時折の異所性拍動を伴う心房のショートランが認められたが、この時には治療を要するものではなかった。2008 年 6 月 12 日、被験者は、呼吸器科医の受診を受けた。被験者は、胸痛や喘鳴はないが、呼吸困難やごく軽微な咳嗽があると報告し、これまでに呼吸困難の病歴はないと述べた。身体検査で、呼吸の途中から最後にかけて、両肺基底部後部にベルクロラ音が認められた。肺機能検査が実施されたが、前回の肺機能検査と比べて、肺活量測定に重大な変化はなかったが、拡散容量が 10~12 から 6.6 に減少していた。6 分間歩行テストでは、運動制限なく、100%の酸素飽和度を維持し、運動に対する血液動態反応も良好であった。自覚的運動強度指数は 4/10 であった。呼吸器科医は、胸部 CT スキャン画像を再評価したが、2005 年のものと比べて改善していた。便検査が 3 回実施されたが、いずれも潜血陽性であったことが分かった。被験者は鉄剤を服用中であった。著しい拡散容量の減少と Hb の著しい減少が一致して発現していたため、貧血が、呼吸困難の原因である可能性が最も高いと考えられた。

呼吸困難に対する心的原因は本質的に除外され、明らかな肺的原因もなかった。特発性器質化肺炎（BOOP）の進行は経過観察となったが、治療は実施されなかった。2008 年 6 月 20 日、経過観察中、臨床検査で、カリウムが 7.2 mmol/L と極度に上昇したことが分かった。再検査でカリウム値は 6.1 mmol/L であり、被験者は救急医療室へ行くように指示された。救急医療室での臨床経過は報告されていない。被験者は、救急医療室を退室し、ポリスチレンナトリウム 4 本を服用し、ベナゼプリル及びイルベサルタンを中止するように指示された。2008 年 6 月 23 日、カリウムは 4.9 mmol/L と正常範囲内に戻った。血圧の緊密なモニタリング下で、ベナゼプリル[1]は再開された。2008 年 7 月 10 日までに、器質化肺炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続された。治験責任医師は、器質化肺炎（中等度）とプラセボとは関係あるかもしれないが、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、器質化肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01352
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

39 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US061-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 7 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 11 月 24 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、大腸炎、出血性胃潰瘍、複雑部分発作、坐骨神経痛、骨痛（頚椎）、不安、胸水、及び心拡大が含まれていた。合併症には、心房細動、先天性鼻奇形、サラセミア、聴力障害、甲状腺機能低下症、甲状腺嚢腫、深径覚の変化、注視麻痺、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（ナプロキセン、クロルゾキサゾン、ペニシリン、サルファ剤、及びオキシコドンに対するアレルギー）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、2 型糖尿病、線維筋痛、椎間板変性症。変形性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、認知障害、記憶障害、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、振戦、うつ病、尿失禁、喘息、高血圧、及び表在性血栓性静脈炎が含まれていた。併用薬には、ジゴキシン、ヒドロクロロチアジド/トリアムテレン、及び prednisone が含まれていた。

プラセボの 15 回目投与から 27 日後の 2008 年 7 月 28 日に、重度の胸痛が発現した。2008 年 7 月 29 日、症状が発現し始めてから 16 時間後、集中治療室（ICU）に入院した。心電図にて下壁心筋梗塞が疑われた。房室ブロックも認められた。同日、選択的冠動脈血管造影及び左室造影が緊急に実施され、自発的解離の結果、右冠動脈の 100%閉塞を起こし、下壁運動低下を伴い、駆出率が 40～45%であることが分かった。肉眼的には大動脈解離は認められなかったが、大動脈病変の可能性を示唆する陰影が認められた。被験者の状態は臨床的に安定しているように見えたが、大動脈解離の可能性を否定するために、迅速 CT スキャンの実施が示唆された。病院での経過及び処置薬については報告されていない。入院中、ペースメーカーが装着された。2008 年 8 月 4 日、被験者は退院し、この時点で心筋梗塞は回復したが後遺症ありとみなされた。2008 年 9 月 5 日、単一光子放射断層撮影（SPECT）による心筋血流スキャンでは、正常な運動量が認められたが、灌流画像検査では、異常所見が認められた。下壁及び下中隔基底部に及ぶ中等度の大きさの可逆的欠損が部分的に認められ、それは、わずかに梗塞/虚血所見を伴う陳旧性心筋梗塞を示唆していた。概ね、収縮機能は正常であり、駆出率は 66%であった。下壁に重度の運動低下が認められた。プラセボの投与は、本事象のため休止され、2008 年 9 月 15 日（Day 420）に再開された。治験責任医師は、心筋梗塞（生命を脅かすもの）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US062-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01546
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

65 歳の白人女性被験者（US062-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 17 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 16 日で、合計 14 回の投与を受けた。プラセボの投与は、患者の希望（州外へ引っ越し）により 2009 年 5 月 28 日に中止された。病歴には、下痢、胆石症、皮膚スポロトリコーシス（手指）、ブドウ球菌感染（腰部）、ブドウ球菌皮膚感染（左臀部）、下肢骨折、バニオン/バニオン手術、乳房の良性新生物、手根管症候群/除圧、及び閉経が含まれていた。合併症には、耳鳴、甲状腺機能低下症、消化不夜、慢性副鼻腔炎、尿路感染症、変形性関節症、骨減少症、錯感覚、不眠症、毛細血管拡張症、高血圧、高コレステロール血症、静脈瘤、及び胃食道逆流性疾患が含まれていた。併用薬には、カルシウム、ビタミン E、マルチビタミン、アミトリプチリン、グルコサミン、ジクロフェナク、ニフェジピン、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、メトプロロール、及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）が含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 31 日後の 2008 年 11 月 1 日に、被験者は、重度の胸痛、頭痛、及び腹痛を訴えて、救急医療室を受診し、入院した。2008 年 11 月 2 日、被験者は、正式な退院ではなく、医師の言うことを聞かず、署名をして出て行った。治療、検査結果、及び臨床経過等の情報は未入手である。治験責任医師によれば、胸痛は非心臓性であった。この日までに、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは多分関連なく、胃食道関連によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US062-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01998
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

54 歳の白人女性被験者（US062-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 8 月 14 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2010 年 1 月 06 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、慢性副鼻腔炎、ウイルス性上気道感染、手骨折、リウマチ熱、乳房の良性新生物/乳房腫瘤摘除、月経過多、鼻茸/鼻ポリープ切除、アデノイド切除、心臓アブレーション、子宮摘出、扁桃摘出、及びほてりが含まれていた。合併症には、喘息、不整脈（房室の上室性頻脈）、霧視、悪寒、胸椎骨折、関節拘縮、変形性関節症、骨粗鬆症、脂漏性角化症、錯乱状態、排尿困難、酸逆流性疾患[1]、及び頻尿が含まれていた。2008 年 6 月に実施された心電図（ECG）では、左室駆出率は約 60%で、僧帽弁逸脱が認められたが、心室の大きさは正常であった。併用薬には、メトトレキセート、リセドロン酸、ヒドロキシクロロキン、葉酸、レフルノミド、ランソプラゾール、マルチビタミン、カルシウム、ビタミン D、ビタミン C、ビタミン B 複合体、アセトアミノフェン及びセフジニルが含まれていた。

プラセボの 19 回目投与から 18 日後の 2010 年 1 月 24 日に、被験者は、胸骨左縁遠位に重度の灼熱痛で目が覚めた。それは、10:00 頃から始まり、救急医療室（ER）を受診した 17:00 頃まで 7～8 時間続いた。被験者によれば、その不快感は、断続的で、横になると増悪したが、息を吸うときと吐く時とでの違いはなかった。それに関連する悪心、嘔吐、頭部ふらつき感、浮動性めまい、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、動悸、下肢浮腫、及び失神はなかった。検査では、脈拍 80 bpm、呼吸数 18 回/分、血圧 130/71 mmHg、酸素飽和度 99%（室内気）であった。身体検査では特筆すべき所見は認められなかった。臨床検査では、白血球数（WBC）5.9 x10^3/μL、ヘモグロビン（Hb）11.4 g/dL（正常範囲：11.5～15.5 g/dL）、ヘマトクリット（Hct）33.7%（正常範囲：34.8～45.6%）、カリウム 3.2 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1 mmol/L）、及びグルコース 119 mg/dL（正常範囲：70～110 mg/dL）であった。肝腎機能検査は正常であった。当初の心酵素値にも異常はなかった。ポータブル X 線検査でも心肺に異常は認められなかった。ECG では、脈拍 69 bpm の洞性不整脈及び非特異的な ST 接合部下降が認められた。その後、精査のため遠隔測定フロアに入院し、低下カリウム血症に対して、経口カリウム補給が実施された。2010 年 1 月 25 日、胸骨下の灼熱感の症状が自然に回復したと報告された。心酵素には依然として異常は認められなかった。脂質プロファイルは、コレステロール、トリグリセリド、は正常で、低比重リポ蛋白は低下していた。高比重リポ蛋白（HDLC）は、わずかに低下し、34 mg/dL であった（正常範囲：40～85 mg/dL）。ECG が再度実施され、急性な ST-T の変化は認められなかったが、QT 間隔延長（QT 452 msec、QTc 498 msec）が認められた。また、軽度の求心性左室肥大、左室駆出率 65%、右室自由壁肥大、軽度の左房腔拡張、重大な狭窄は伴わないリウマチ性僧房弁疾患を示唆する僧房弁肥厚、大動脈弁/三尖弁正常、僧房弁逆流痕及び軽度の三尖弁逆流が認められた。心膜炎を示唆するような明らかな心嚢液貯留はなかった。被験者は、心臓専門医

を受診したが、心臓専門医は、被験者の症状は、狭心症というよりは、胃腸に起因しているのではないかと疑った。心酵素検査は 3 回実施されたが、いずれも異常はなく、急性冠動脈症候群は否定された。外来での運動負荷テストを受けるように勧められた。ランソプラゾールを続けることとなった。同日、被験者は退院し、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。2010 年 2 月 17 日、被験者は、核医学的心筋血流スキャン/負荷心検査を受けたが、ストレス誘因性虚血のエビデンスは認められなかった。駆出率は、57%と正常範囲内であった。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは多分関連なく、胃腸疾患によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01085
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

37 歳の白人女性被験者（US064-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 2 月 19 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 3 月 8 日で、合計 2 回の投与を受けた。プラセボ投与は、被験者が追跡不能であると判断された 2008 年 5 月 8 日に中止された。病歴は報告されていない。合併症には、甲状腺腫、胃食道逆流疾患、うつ病、不眠症、及び高血圧が含まれていた。被験者は過去 6 年間、喫煙（1/2 パック/日）していた。併用薬には、prednisone、メトトレキセート、葉酸、アルプラゾラム、リシノプリル、デュロキセチン、cyclobenzaprine、アセトアミノフェン/オキシコドン、及びエソメプラゾールが含まれていた。

プラセボの 2 回目投与から 14 日後の 2008 年 3 月 18 日に、断続的な胸痛、食欲不振、胃痛、頭痛、及び筋肉痛が発現した。2008 年 3 月 21 日、安静時に胸痛が発現し、それは、最もひどいときで痛みスケールで 10/10 であり、胸部の中心から顎及び両肘まで放散するような刺すような痛みであった。軽度の咳嗽及び全身性筋肉痛も発現していた。2008 年 3 月 22 日、被験者は救急医療室を受診したが、同日の朝の起床時には胸痛は全くなかったと報告した。息切れ、悪心及び嘔吐はなかった。身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。体温は 36 度、血圧は 137/101 mmHg、脈拍は 128 bpm、呼吸数は 20 回/分、及び酸素飽和度は 98%（室内気）であった。アセチルサリチル酸及びニトログリセリンが胸痛に対して投与された。同日の臨床検査では、トロポニン値の軽度上昇（0.77 ng.dL）が認められた。クレアチニンキナーゼは正常値、D ダイマー値は 0.22 µg/mL 未満であった。WBC は、11.7 $x10^3$/µL と軽度上昇しており、好中球 79.3%、リンパ球 14.7%であった。ヘモグロビン（Hb）は 15.4 g/dL、ヘマトクリット（Hct）は 44.4%、血小板数は 286 $x10^3$/µL、ナトリウムは 138 mmol/L、カリウムは 3.3 mmol/L、クロールは 103 mmol/L、二酸化炭素は 26 mmol/L、BUN は 10 mg/dL、クレアチニンは 0.65mg/dL、及びグルコースは 106 mg/dL であった。尿検査では、硝酸が検出され、微量の白血球エステラーゼ、WBC 4～5 個、RBC 50 個以上が認められ、月経が最近始まったことを示していた。心電図では ST 波/T 波異常は全く認められなかった。胸部 X 線画像では、石灰化した肉芽腫が認められたが、急性期の心肺疾患は認められなかった。被験者は、精査、治療、及び管理のため入院した。2008 年 3 月 23 日、トロポニン値は、経時的に 0.68 ng/dL、0.55 ng/dL、0.30 ng/dL であった。同日のアデノシン負荷心筋血流シンチグラフィーでは、右室（RV）−左室（LV）（11 時の方向）の軽度接合部アーチファクトが認められた。その他は、ストレスを伴ってはいたが、血流は正常であった。負荷後左室駆出率は 62%、左室壁の運動や厚さは正常範囲内であった。薬物負荷心電図では、虚血は否定された。入院中、アセチルサリチル酸及びニトログリセリンに加えて、メトプロロール、エソメプラゾール、静注輸液、及びトラマドールの投与も受けた。また、大腸菌による尿路感染症に対して、セファレキシンの投与も受けた。2008 年 3 月 24 日、トロポニン値は、0.31 ng/dL であった。胸痛は回復し、被験者は安定した状態で退院した。プラセボの

投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは関連なく、筋痙縮によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US065-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01583
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房細動（心房細動）、心房細動（心房細動再発）

51 歳の白人女性被験者（US065-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 5 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 11 月 13 日で、合計 7 回の投与を受けた。2009 年 1 月 13 日、プラセボは、被験者の希望により中止された。病歴には、痔核、帯状疱疹、及び胆嚢切除が含まれていた。合併症には、大動脈狭窄、胃食道逆流性疾患、裂肛ヘルニア、血中コレステロール増加、骨粗鬆症、薬疹、及び閉経が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、ニフェジピン、エゼチミブ、及び prednisone が含まれていた。

2008 年 11 月 27 日頃、極度の疲労、浮動性めまい、悪心、及び動悸が発現し始めた。2008 年 12 月 1 日、約 38.3 度の発熱を呈した。プラセボの 7 回目投与から 21 日後の 2008 年 12 月 4 日に、被験者は、week28 にて受診し、その日、下痢が 4 回あった事を報告した。検査では、血圧 90/50 mmHg であり、心調律は不整であった。心電図（ECG）では、心室拍動数が 80～153 bpm と心房細動を認めた。さらに、非特異的 ST-T 波異常も認められた。同日、被験者は精査のため入院した。同日の臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）8.7、WBC 1.2、絶対リンパ球数 0.2 であった。同日の胸部 X 線検査では、肺は清明であり、胸水は認められなかった。血液培養検査では何も検出されなかった。心エコーでは胸水は否定された。治療として、最初は水分補給及び輸血が実施された。2008 年 12 月 5 日に ECG が再度実施され、頻拍性の心房細動が継続しており、非特異的な再分極異常が認められた。2008 年 12 月 6 日、心臓に対する処置を実施することなく、心房細動から洞調律へ移行した。ECG では、心拍数 74 bpm と正常な洞調律を認めた。心房細動は、回復したとみなされた。次の 2 日間でも心電図で正常な洞調律が認められた。2008 年 12 月 8 日の臨床検査で、Hb が 10.6、WBC が 1.5 に増加していることが分かった。ワーファリンが開始された。被験者は、安定した状態で退院した。

2008 年 12 月 19 日、心房細動が再発し、被験者は、再入院した。被験者は、極度の疲労、びまん性の関節痛、筋肉痛、及び胸膜性胸痛も訴えた。ECG では、頻拍性の心房細動が認められた。WBC は 2.3～3.3、肝機能検査値は上昇していた（結果未入手）。同日の胸部 X 線検査では、少量の右側胸水が認められた。限局的なコンソリデーションは認められなかった。同日の腹部及び骨盤部 CT スキャンでは、少量の右側胸水、腹部及び骨盤部のリンパ節症、及び骨盤部腹水痕（生理学的なものと思われる）が認められた。脾臓内末端に多数の楔形低吸収域が認められ、その中には限局的な高吸収域があるものもあり、これは陳旧性出血性梗塞と考えられた。造影剤の血管外漏出はなかった。軽度の両側水腎症も認められたが、これは尿管膨張によるものであると考えられた。心嚢膜貯留は認められなかった。ECG の報告書によれば、心房細動は 2008 年 12 月 24 日まで続いたが、非特異的な再分極異常はな

かった。ジルチアゼム及びジゴキシンにて対処され、これにより洞調律に戻った。2008 年 12 月 25 日、ECG にて拍動数 67 bpm の洞調律が認められた。入院中、被験者は、ループス再燃（臨床的心膜炎及びループス関連肝炎を含む）に対してメチルプレドニゾロンの静注投与を受けたが、これは治験責任医師により重篤な有害事象とはみなされなかった。2008 年 12 月 26 日、全ての症状及び臨床検査結果が改善したため、被験者は退院した。退院時処方薬には、ジルチアゼム、ジゴキシン、経口 prednisone（増量）、オメプラゾール、エゼチミブ、ビタミン D、ワーファリン、ゾルピデム、及びマルチビタミン/鉄が含まれていた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、心房細動（中等度）及び心房細動再発（中等度）とプラセボとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

追加情報を入手し、心房細動再発は 2008 年 12 月 26 日に回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心房細動及び心房細動再発と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US069-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01508
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（膵炎）

24 歳の白人女性被験者（US069-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 24 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 11 月 5 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、特発性血小板減少症、及び気管支炎が含まれていた。SLE 症状以外の合併症はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ランソプラゾール、アムロジピン、及びイブプロフェンが含まれていた。

プラセボの 6 回目投与から 11 日後の 2008 年 11 月 3 日に、重度の腹痛にて救急医療室を受診した。腹痛は、食べるごとに増悪した。悪心や嘔吐はなかった。身体検査では、発熱なく、バイタルサインも安定していた。腹部は軟で、膨満はなかった。軽度の心窩部圧痛が認められた。腸音も認められた。臨床検査では、アミラーゼ 299 U/L、リパーゼ 1043 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）302 U/L、尿酸 2.2 mg/dL、AST 236 U/L、ALT 121 U/L、及びアルカリホスファターゼ（ALP）164 U/L であった。同日、膵炎を否定するために入院した。飲食制限が実施され、静注点滴及び鎮痛剤（詳細不明）が開始された。2008 年 11 月 4 日、臨床検査では、アミラーゼ 94 U/L、リパーゼ 84 U/L、AST 361 U/L、ALT 321 U/L、及び ALP 157 U/L であった。血清学的検査では、C 型肝炎は否定されたが、抗 A 型肝炎 IgG が陽性であった。食道胃十二指腸［消化管］内視鏡検査（EGD）は正常範囲内であり、超音波検査では胆石症が認められた。総胆管拡張はなかった。同日の腹部 CT では、膵炎のエビデンスはなかった。胆石は、水症性ではなかった。石灰化した胆石はなく、胆管や膵管の拡張もなかった。2008 年 11 月 7 日、臨床検査で、アミラーゼ 81 U/L、リパーゼ 30 U/L であった。症状は徐々に改善し、肝機能値も減少していった。胃腸専門科医の診察を受けたが、膵炎が胆石症によるものであるのか、薬剤性であるのかは不明であった。膵炎は、2008 年 11 月 6 日までに回復したとみなされた。同日、被験者は安定した状態で退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、膵炎（中等度）とプラセボとは関連ないが、膵炎の原因は不明であると述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である胆石症で入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01591 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US069-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01591
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆石症（胆石）

2008 年 11 月 3 日、被験者（US069-002）は、膵炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01508 参照）。入院中、CT スキャンにて胆石が認められた。膵炎発現以降に追加された病歴は報告されていない。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ランソプラゾール、アムロジピン、及びイブプロフェンが含まれていた。

プラセボの 7 回目投与から 19 日後の 2008 年 12 月 9 日に、被験者は心窩部痛のため救急医療室を受診した。肝胆イミノ二酢酸（HIDA）スキャンでは、総胆管の全閉塞が認められた。被験者は入院した。同日の臨床検査では、WBC 5.6 x10^3/μL、顆粒球 89%であった。肝機能テストでは、総ビリルビン 1.9 mg/dL、直接ビリルビン 1.2 mg/dL、ALP 193 IU/L、AST 193 IU/L、及び ALT 614 U/L であった。内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）では、総胆管には結石は 1 つもなかったが、胆石は多数認められた。超音波検査でも胆石が認められ、シンチグラフィーでも放射性トレーサーが肝内に全て貯留し、胆道へ流れていく様子はなく、総胆管の全閉塞と見なされるパターンであった。2008 年 12 月 10 日の臨床検査では、総ビリルビン 0.5 mg/L、直接ビリルビン 0.2 mg/dL、ALP 150 U/L、AST 142 U/L、ALT 358 U/L、アミラーゼ 180U/L、及びリパーゼ 100U/L であった。同日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施され、合併症なく手術は成功した。食事は出来る限り普通食に近づけられていった。2008 年 12 月 11 日、ALP 138 U/L、AST 72 U/L、ALT 286 U/L であった。この日までに、胆石症は回復したとみなされ、被験者は退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、胆石症（重度）とプラセボとは関連ないが、胆石症の原因は不明であると述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US070-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01380
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腸閉塞（腸閉塞）、脱水（脱水）

42 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US070-005）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 16 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 12 月 5 日で、合計 6 回の投与を受けた。プラセボは、薬効欠如のため、2008 年 12 月 30 日に中止された。病歴には、回転性めまい、霧視、便秘、気管支炎、上気道感染、挫傷、手骨折、低カリウム血症、滑液包炎、甲状腺の良性新生物、乳腺線維腫、良性乳房腫瘤除去、卵巣嚢胞、血管浮腫、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、先天性股関節変形、胃食道逆流性疾患、疲労、季節性アレルギー、関節損傷、外骨腫、血中コレステロール増加、椎間関節症候群、椎間板変性症、シェーグレン症候群、頚腕症候群、神経周囲嚢胞、注意欠陥多動性障害、うつ病、不眠症、尿失禁、過敏性腸症候群、胃炎、及び咽喉刺激感が含まれていた。併用薬には、クロルジアゼポキシド/clidinium、dicloverine、pantoprazole、プロメタジン、prednisone、アミトリプチリン、フルコナゾール、ラクツロース、フロセミド、レボセチリジン、メトトレキサート、アンフェタミン、デュロキセチン、エピネフリン、エゼチミブ、葉酸、スマトリプタン、及び hydrocodone/イブプロフェンが含まれていた。

プラセボの 2 回目投与から 17 日後の 2008 年 7 月 14 日に、腹部膨満感、悪心、及び嘔吐が発現した。その時の腹部 CT スキャンでは異常所見はなかった。プラセボの 2 回目投与から 35 日後の 2008 年 8 月 1 日、症状が悪化した。2008 年 8 月 4 日、被験者は、重度の片頭痛、悪心、嘔吐及び脱水を訴えて、救急医療室を受診した。被験者は、鎮痛剤（詳細不明）の投与を受けて、帰宅した。2008 年 8 月 5 日、被験者は、右上腹部痛の増悪、一日中続く嘔吐、及び脱水等の同じ症状にて、主治医を受診した。同日、被験者は入院した。被験者は、中等度のジストレス状態にあり、全体的な筋力低下、及び倦怠感を呈していた。腹部検査にて、腹部は軟だが右上腹部に圧痛あり、膨張はなく、正常な腸活動音が認められた。腫瘤は認められなかった。被験者は重度の脱水状態にあり、腸が詰まっているとのことであった。被験者によると、閉塞胃や感染はなかった。臨床検査では、WBC 6.69 $x10^3$/μL、RBC 3.78 m/μuL、ヘモグロビン（Hb）11.1 g/dL、ヘマトクリット（Hct）34.3%、及び血小板数 225 $x10^3$/μL であった。2008 年 8 月 6 日の造影剤使用下の腹部及び骨盤部 CT では、腸閉塞は認められず、中等度の量の便が結腸に溜まっていることが分かった。その他の所見は全て正常範囲内であった。処置として、浣腸 3 回、メトクロプロミド、ラクツロース、モルヒネ、脱水に対する輸液、及びアセトアミノフェン/hydrocodone の投与が実施された。被験者によると、過去にも同様の状況があったとのことである。2008 年 8 月 8 日までに腸閉塞及び脱水は、回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、腸閉塞（重度）及び脱水（重度）とプラセボとは関連なく、合併症（特定されず）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腸閉塞及び脱水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US070-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01309
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房細動（頻拍性心房細動）

42 歳の白人女性被験者（US070-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 7 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。最終投与日は 2008 年 10 月 10 日で、合計 5 回の投与を受けた。プラセボは、全身性掻痒症の有害事象により、2008 年 11 月 5 日に中止された。病歴には、肺門/縦隔のリンパ節症、うっ血性心不全、僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症、心筋梗塞、下痢、消化性潰瘍、胆嚢穿孔、肺炎、胸腔吸引、肺生検、バニオン（要手術）、線維筋痛、椎間板変性症、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、外科的脊椎固定、脊椎椎弓切除、変形性脊椎症、頚動脈疾患、頚腕症候群、腰髄神経根障害、末梢性感覚運動ニューロパチー、失神、うつ病、不眠症、尿失禁、子宮痛、肺水腫、胆嚢切除、膀胱固定、子宮切除、扁桃摘出、心臓弁形成、及び高血圧が含まれていた。合併症には、心房細動、甲状腺機能低下症、胃炎、胃食道逆流疾患、低カリウム血症、背部痛、筋痙縮、滑膜炎、不安、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性心疾患、喫煙、肺気腫、及び喘息が含まれていた。以前心房細動が発現した時には、電気転換（electronic conversion）後、メイズ手術にて対処された。電気生理学的検査が実施されたが、結果は報告されていない。併用薬には、メトプロロール、ワーファリン、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、フロセミド、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ロラゼパム、エソメプラゾール、カリウム、チオトロピウム、メトクロプロミド、スクラルファート、及びアザチオプリンが含まれていた。

プラセボの初回投与から 5 日後の 2008 年 7 月 14 日に、被験者は、右側胸痛がここ 2-3 日継続していると訴えて救急医療室を受診した。息切れ、動悸、及び腹痛も発現していた。主治医受診時には、心拍数が 150～160 bpm に増加していることが分かった。救急医療室では、2:1 の心室応答粗動を伴う心房細動と診断された。房室（AV）結節伝導抑制薬及びジルチアゼムにて処置後、心房性期外収縮（PAC）を伴う洞調律に移行した。被験者は、集中治療室（ICU）に入院した。プロパフェノン及びリドカインによる処置も実施された。心拍数は 60 bpm であり、血圧は 94/59 mmHg であった。胸痛や息切れの訴えはなくなった。S1 及び S2 では整であったが、2/6 は収縮期雑音があることがわかった。入院時の臨床検査では、ナトリウム 124 mmol/L、カリウム 3.4 mmol/L、クロール 91.0 mmol/L、二酸化炭素 28.7 mmol/L、BUN 7.0 mg/dL、クレアチニン 0.6 mg/dL、総プロテイン 8.0 g/dL、アルブミン 3.6 g/dL、グロブリン 4.4 g/dL、総ビリルビン 0.11 mg/dL、B 型ナトリウム利尿ペプチド 328 pg/mL、クレアチンキナーゼ（CK） 58 U/L、CK-MB 1.8 ng/mL、トロポニン I 0.08 ng/mL、プロトロンビン時間（PT） 19.3 秒、国際標準化比（INR）1.98、部分トロンボプラスチン時間（PTT）36.0 秒、及び D ダイマー 2.83 mg/L であった。胸部 X 線検査及び胸腹部骨盤部コンピュータ X 線体軸断層撮影（CAT）スキャンでは、いずれも急性期の異常所見は認められなかった。フォーリーカテーテルが留置され、500 cc の尿が排出されることにより、腹痛は緩和した。2008 年 7 月 15 日、ドップラー心エコーにて、中等度の肺高血圧を伴う三尖弁逆流痕、

軽度僧帽弁逆流及び左心拡張を伴う僧房弁輪硬化、軽度の大動脈弁逆流症、及び左室駆出率60%が認められた。肺機能検査では、重度の閉塞性肺疾患に相違ないことが分かった。2008年7月16日、泌尿器科医を受診した。被験者は、困難なく排尿できると訴えていたことから、尿閉かどうかは不明であった。泌尿器科医は、カテーテルを除去するように示唆した。入院中、ワーファリンの投与量が調整された。併用薬のメトプロロール及びアスピリンは中止された。2008年7月17日、被験者は退院し、帰宅した。心拍数は、60～70 bpmと適正に調整され、気分も落ち着いた状態となった。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、心房細動（重度）とプラセボとは関連なく、特定はできないが、合併症によるものである可能性が高いと述べた。

追加情報を入手し、心房細動再発は2008年7月15日に後遺症（詳細不明）を残して回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心房細動と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01424
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮下組織膿瘍（MRSA を伴う左臀部膿瘍）、ブドウ球菌性蜂巣炎（MRSA を伴う左臀部の蜂巣炎）

41 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US072-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 7 月 29 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 12 月 8 日で、合計 16 回の投与を受けた。プラセボは、2010 年 1 月 19 日に重篤な有害事象である急性膵炎（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01976 参照）のため、中止された。病歴には、消化不良、痔核、四肢膿瘍、せつ、バニオン及びバニオン手術、骨粗鬆症、関節鏡下手術、子宮摘出、及び高血圧が含まれていた。合併症には、背部痛、不安、うつ病、不眠症、及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による多発軟部組織感染が含まれていた。併用薬には、prednisone、メトトレキセート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、temazepam、及びアルプラゾラムが含まれていた。

プラセボの 2 回目投与から 10 日後の 2008 年 8 月 22 日に、左臀部の広範な発赤部のため、疼痛及び座位困難を訴えて、受診した。被験者は、抗生剤治療及び入院のため、救急医療室に移送された。病変は、受診 24～48 時間前から発現していた。軽度の悪心及び嘔吐も発現していた。検査にて、左臀部に広範にわたる紅斑が認められた。ひだ近くには、わずかな量の排液を伴うぶよぶよした部分があった。紅斑は、中心を過ぎて右側には及んでいなかった。大きな外痔核及び皮膚垂も認められた。Hydromorphone、アンピシリン/スルバクタム静注、プロメタジン、及びペチジンが投与された。さらに ketorolac の静注投与が実施された。左臀部の皮膚膿瘍及びブドウ球菌性蜂巣炎と診断され、治療のため入院した。2008 年 8 月 23 日、抗生剤治療を続けながら、左臀部膿瘍の外科的切除及び排膿が実施された。手術中、膿瘍は奥深く筋膜まで及んでいることが分かった。また、培養検査のため、膿性液を採取した。手術は成功した。術後、バイタルサインは安定していたが、体温が約 39.4 度あった。同日の全血算では、WBC 6.8 x10^3/μL、好中球 72.6%、リンパ球 24.9%であった。膿性液の培養検査では、MRSA が陽性であり、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、及びリファンピシンに対して耐性があった。被験者によれば、痛みは耐え難いものであった。鎮痛剤がペチジン静注投与に変更され、奏功した。2008 年 8 月 24 日、術後、解熱した。蜂巣炎は、臀部創部周辺で顕著に回復した。抗生剤が ticarcillin に変更され、退院前に 1 回包帯交換が実施された。通常処方されている薬剤に加えて、退院時処方薬として、propoxyphene/アセトアミノフェン及びミノサイクリンが処方された。この日までに、皮膚膿瘍及び蜂巣炎は、回復したとみなされ、退院して帰宅した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、皮膚膿瘍（軽度）及び蜂巣炎（軽度）とプラセボとは関連なしと述べた。治験責任医師は、両事象の最たる原因は不明であるとした。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象であるブドウ球菌性蜂巣炎再発及び皮膚膿瘍で入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01584 に記載されている。また、急性膵炎及び急性腎不全でも入院し、これについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01976 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮膚膿瘍及び蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01584
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮下組織膿瘍（右殿部の再発性膿瘍 W/MRSA） ブドウ球菌性蜂巣炎（右殿部の再発性膿瘍 W/MRSA）

被験者 US072-001 は、2008 年 8 月 22 日から 2008 年 8 月 24 日まで左殿部の皮下組織膿瘍と蜂巣炎（MRSA）で入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01424 を参照）、2009 年 12 月 30 日から 2010 年 1 月 4 日まで急性膵炎と急性腎不全のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01976 を参照）。これらの事象以降に追加された病歴は、神経合併症を伴う帯状疱疹感染（脳神経性帯状疱疹）、悪心、嘔吐であった。併用薬にプレドニゾン、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、テマゼパム、ヒドロモルフォン、オルメサルタン／ヒドロクロロチアジド、ゾルピデム、アルプラゾラムが含まれていた。

2008 年 11 月 30 日頃、右殿部痛が発現し始めた。3 日後、疼痛が強くなり、発熱、悪寒が生じた。抗生物質治療（詳細不明）が行われたが、被験者は薬剤に耐えることができなかったため、投薬は 1 回のみであった。2008 年 12 月 4 日、プラセボの 5 回目の投与から 10 日後に、被験者は右殿部痛を主訴として ER を受診した。被験者は、手、足、膝関節の多発性関節痛、腫脹、重度の硬直、及び発熱、悪心、嘔吐も報告した。アセトアミノフェン、バンコマイシンの静脈内投与、メペリジン、プロメタジン、ヒドロモルフォン、オンダンセトロンによる治療が開始された。2008 年 12 月 5 日、被験者は、右殿部の大きな膿瘍及びフレアを伴う多発性関節障害と蕁麻疹のために入院した。入院時の体温は 38.4℃、WBC 数は 12.8 であった[1]。手の至るところにびまん性腫脹があり、特に手と手首の小関節で圧痛が認められた。肘関節にも圧痛と腫脹があった。右殿部の創傷は、紅斑と圧痛を伴う 7 cm の波動性の腫瘤と記述された。膿瘍の切開とドレナージが行われ、膿瘍液の培養が実施された。2 セットの血液培養も行われた。膿瘍培養と血液培養の結果は MRSA 陽性であった。多発性関節痛に対しては、メチルプレドニゾロンパルス療法がおこなわれ、メトトレキサートの投与は保留となった。バンコマイシンの静脈内投与が継続され、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、プロメタジン、ヒドロモルフォンの投与が開始された。疼痛は徐々に改善し、創傷ケアにより継続的な改善を示した。抗生物質療法は経口トリメトプリム／スルファメトキサゾールに変更された。2008 年 12 月 8 日までに、皮下組織膿瘍と Staphylococcal 蜂巣炎は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに関して処置は取られなかった。治験責任医師は、皮下組織膿瘍（軽度）と Staphylococcal 蜂巣炎（軽度）の事象はプラセボと関連なしとの見解を示した。治験責任医師は、両事象の最も可能性の高い原因は不明と述べた。

別の機会に、被験者は急性膵炎と急性腎不全の SAE のために入院し、これらの事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01976 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮下組織膿瘍及びブドウ球菌性蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01976
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎） 急性腎不全（急性腎機能不全）

被験者 US072-001 は、2008 年 8 月 22 日から 2008 年 8 月 24 日まで皮下組織膿瘍とブドウ球菌性蜂巣炎で入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01424 を参照）、2008 年 11 月 30 日から 2008 年 12 月 8 日までブドウ球菌性蜂巣炎と皮下組織膿瘍の再発のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01584 を参照）。これらの事象以降に追加報告された病歴はなかった。併用薬に、プレドニゾン、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、テマゼパム、アルプラゾラムが含まれていた。

2009 年 12 月 23 日、プラセボの 16 回目の投与から 15 日後に、悪心、嘔吐、胃炎、下痢、腹痛が発現した。2009 年 12 月 30 日、被験者は緊急治療室（ER）を受診し、2009 年 12 月 25 日以降、間欠性腹痛を伴う全身性インフルエンザ様症状があると報告した。体調がすぐれず、発熱と持続的なうずくような痛みを訴えた[1]。痙攣性の痛みで、心窩部の痛みが最も強く、疼痛の放散はないと報告した。前日、次サリチル酸ビスマスを服用後、便が黒色であると報告した。コーヒーかすのような嘔吐は否定した。加えて、両側大腿の結節と下肢前側の両側性発疹も報告した。ER での評価中、血圧は 134/80 mmHg、脈拍 100～110 拍／分（bpm）、呼吸数 20 回／分、体温 37.6℃であった。被験者は疼痛を 10 ポイント尺度の 7 と評価した。両側肺底部の捻髪音が認められた。心窩部に軽度の圧痛があり、左上腹部と右上腹部に圧痛があった。臨床検査の結果は、白血球（WBC）$6.1\times10^3/\mu L$（基準範囲 4.0～10.0 $\times10^3/\mu L$）、好中球 66%、赤血球（RBC）$3.38\times10^6/\mu L$（基準範囲 4.00 ～5.00$\times10^6/\mu L$）、ヘモグロビン（Hb）9.3 gm/dL（基準範囲 12.0～15.0 gm/dL）、ヘマトクリット（Hct）27.8 %（基準範囲 36.0～45.0）、血小板（Plt）数 $209\times10^3/\mu L$（基準範囲 150～430$\times10^3/\mu L$）、プロトロンビン時間（PT）9.7 秒（基準範囲 9.6～11.0 秒）、国際標準化比（INR）0.9、部分トロンボプラスチン時間（PTT）24.9 秒（基準範囲 25.8～31.6 秒）[1]であった。ルーチンの生化学検査の結果は、ナトリウム 140 mEq/L（基準範囲 135～148 mEq/L）、カリウム 3.3 mEq/L（基準範囲 3.6～5.5 mEq/L）、クロール 110 mEq/L（基準範囲 98～106 mEq/L）、カルシウム 7.4 mg/dL（基準範囲 8.5～10.5 mg/dL）、血中尿素窒素（BUN）26 mg/dL（基準範囲 10～26 mg/dL）、クレアチニン 0.99 mg/dL（基準範囲 0.50～1.20 mg/dL）、アミラーゼ 121 U/L（基準範囲 30～110 U/L）、リパーゼ 333 U/L（基準範囲 114～286 U/L）。肝酵素は正常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）はそれぞれ 27 U/L と 28 U/L であった。その後、被験者は入院した。被験者は経口摂取（NPO）を制限するよう助言され、セフェピム、メペリジン、ファモチジン、プロメタジン、生理食塩水を投与された。2009 年 12 月 31 の腹部超音波検査で、右腎の上極の非特異的なエコー源性病巣と両側性腎嚢胞が明らかになった。肝臓のエコー検査は正常で、限局性病変のエビデンスはなかった。総胆管は 3 mm であった。胆嚢の所見はなかった。膵臓の視覚化された部分は、異常を示さなかった。2010 年 1 月 1 日の臨床検査は、クレアチ

ニンが 1.70 mg/dL に増加し、アミラーゼとリパーゼがそれぞれ 119 U/L と 284 U/L であることを示した。同日検査したコレステロール値は、トリグリセリド 514 mg/dL（超高リスク：≥500 mg/dL）、コレステロール 188 mg/dL、高比重リポ蛋白（HDL）26 mg/dL（高リスク：<40 mg/dL）、低比重リポ蛋白（LDL）は高コレステロールのために算出不能であった。2010 年 1 月 2 日、クレアチニンと BUN は上昇し続け、クレアチニン値 3.46 mg/dL、BUN 40 mg/dL に達した。肝酵素は上昇し続け、AST 625 U/L、ALT 124 U/L で、アルブミンは 3.1 gm/dL に減少した。慢性腎疾患からの急性腎不全と診断された。入院中の血圧が高かったことが記録された（測定値未入手）。腹部及び骨盤の CT スキャンが指示された（結果は未入手）。入院期間を通して、被験者は持続的に下腹部痛、全身性脱力、悪心、嘔吐、体調不良を訴えた。2010 年 1 月 4 日、右上肢の末梢から中心静脈カテーテル（PICC）ラインを挿入し、IV アクセスの合併症はなかった。臨床状態と一人暮らしであることから、被験者は長期急性治療施設に送られた。2010 年 1 月 4 日、被験者は退院した。

退院前の臨床検査結果は、BUN 71 mg/dL、クレアチニン 4.16 mg/dL、グルコース 166 mg/dL、アルブミン 3.1 g/dL、AST 359 U/L、ALT 117 U/L であった。全血球数は、WBC 2.9×10^3/μL、好中球 1.6×10^3/μL、リンパ球数 1.00×10^3/μL、Hb 8.5 g/dL、Hct 24.8%、Plt 190 $\times10^3$/μL であった。2010 年 1 月 5 日、施設へ移動後、被験者は全身の脱力、下痢、悪心、腹部痙攣を訴えた。検査の結果は、血圧 110/68 mmHg、脈拍 68 bpm、体温 36.9℃であった。臨床検査結果は、BUN 81 mg/dL（基準範囲 7～18 mg/dL）、クレアチニン 4.0 mg/dL（基準範囲 6～13 mg/dL)、グルコース 162 mg/dL（基準範囲 70 ～110 mg/dL）であった。全血球数は、WBC 数 4.2×10^3/μL（基準範囲 4.8～10.8 $\times10^3$/μL）、RBC 3.95 $\times$ 10^6/μL（基準範囲 4.20～5.40 $\times$ 10^6/μL）、Hb 11.3 g/dL（基準範囲 12.0～16.0 g/dL）、Hct 33.0%（基準範囲 36.0～48.0%）、Plt 数 177 $\times$ 10^3/μL（基準範囲 133～333 $\times10^3$/μL）であった。推定糸球体濾過率（eGFR）は 16 mL/mm/1.73m^2 であった。2010 年 1 月 6 日、血圧は 130/80 mmHg であった。臨床検査から、肝酵素と膵酵素の上昇が明らかになり、ALT 105 U/L（基準範囲 30～65 U/L）、AST 154 U/L（基準範囲 15～37 U/L）、アミラーゼ 197 U/L（基準範囲 25～115 U/L）、リパーゼ 618 U/L（基準範囲 114～286 U/L）であった。総ビリルビンは正常範囲内だった。便は Clostridium difficile 毒素陰性であった。2010 年 1 月 8 日、被験者は腹痛を否定し、血圧は 136/91 mmHg であった。アミラーゼとリパーゼは上昇したままで、それぞれ 156 U/L と 618 U/L であった。2010 年 1 月 9 日、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値は 0.077 μIU/mL（基準範囲 0.350～5.500 μIU/mL)であった。

2010 年 1 月 10 日、医療管理相談を入手した。被験者の血圧は 156/90 mmHg で、身体検査で特に注目すべき点はなかった。メチルプレドニゾロンの投与が高血糖の理由である可能性が高いと考えられた。入院中に投薬レジメンの変更は推奨されなかった。被験者はスライド制のインスリン投与を受けた。被験者は理学療法と作業療法を受けた。2010 年 1 月 10 日、臨床検査で BUN 76 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、eGFR 35 mL/min/1.73m^2、グルコース 275 mg/dL、Hb A1C 6.6%（基準範囲 4.8～6.0%）であることがわかった。2010 年 1 月 11 日、血圧は 142/102 mmHg であった。甲状腺機能検査は正常であった。2010 年 1 月 11 日、被験

者は医学的助言に反して急性治療施設を出た。治験実施施設は追跡調査を複数回試みたが、被験者は電話連絡を折り返さなかった。

急性膵炎及び急性腎不全は、2010 年 1 月 11 日に回復と判断された。2010 年 1 月 19 日、被験者は急性膵炎の事象のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は 2009 年 12 月 8 日であった。その後被験者は不遵守のために治験から脱落した。治験責任医師は、急性膵炎（重度）及び急性腎不全（重度）はプラセボと関連なし、併用薬の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性膵炎及び急性腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01540
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	横断性脊髄炎（横断性脊髄炎）

被験者 BE004-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳白人女性。2008 年 1 月 31 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 12 回投与された。2008 年 11 月 20 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。最終投与は 2008 年 11 月 6 日であった。病歴は、横断性脊髄炎、視神経炎（両側性）、胆嚢切除であった。継続中の病状は、食道炎、筋拘縮、骨減少症、視神経炎（右）、うつ病、不眠症、頸部痛、胃潰瘍であった。併用薬に、レボノルゲストレル、アセチルサリチル酸、カルシウム、エスシタロプラム、アザチオプリン、pantoprazole、ヒドロキシクロロキン、ゾルピデム、tetrazepam、トラマドール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 11 月 15 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 9 日後に、被験者は右肩、胸郭右上領域、右側頚部の疼痛、及び右腕の腫脹と知覚異常の 10 日間の病歴で入院した。最近、疼痛が右下肢に広がり、悪化していた。神経学的検査で、右上下肢 4/5 の不全麻痺、強い骨腱反射（全ての四肢で非常に強い反射）、アキレス腱反射のポリキネティック反応、両側性バビンスキー徴候（既知）が明らかになった。入院すると、被験者は急激に悪化し、重度の不全対麻痺と歩行困難が発現した。だが、上肢の誘発運動電位と下肢の感覚誘発電位は完全に正常であった。頚部 MRI は、C2～C7 頚部の腫脹を示し、T2 及び脂肪信号抑制撮像法（STIR）の自然発生的な超強度の髄質中心超信号を伴った。被験者は C2～C7 の横断性脊髄炎と診断された。大脳の MRI は、右視神経の超強度信号を示したが、視覚誘発電位は両側性視神経炎を示し、2007 年からやや改善していた。髄液から WBC 22/mm^3（正常範囲：0～5/mm^3）、リンパ球 87%、グルコース増加 0.78 g/L であることがわかった。2008 年 11 月 15 日の臨床検査値は、RBC 3.98 × 10^6/mm^3、WBC 8.53 × 10^3/mm^3、好中球 80.2%、リンパ球 11.4%、C 反応性蛋白 0.6 mg/L であった。メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドで治療された。メチルプレドニゾロンによる治療から 3 日後に、被験者の病状は改善した。退院前夜に、被験者は補助なしに歩行することができた。2008 年 11 月 28 日、被験者は在宅理学療法を受ける計画で退院した。横断性脊髄炎は 2008 年 11 月 28 日までに回復（後遺症あり）と判断された。本事象のためにベリムマブの投与は中止となった。治験責任医師は、横断性脊髄炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 10 月 1 日、横断性脊髄炎は回復（後遺症あり）と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、横断性脊髄炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01666
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

被験者 BE004-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳白人女性。2008 年 3 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 13 日、計 20 回投与された。病歴は、ボレリア菌感染（2004 年）、及び鼻中隔穿孔と鼻中隔形成術であった。継続中の病状は、鼻乾燥と低血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、etonorgestrel、ムピロシン、vitapantol、ドンペリドン、ロルメタゼパム、etoricoxib、アムロジピン、メチルプレドニゾロン、pantoprazole、エチレフリン、xylometazoline であった。

2009 年 2 月 7 日、ベリムマブの 13 回目の投与から 9 日後に、突然腹痛が発症し、腸がねじれているような痙攣で始まった。原因は不明。本事象発現前の週に、被験者は上気道感染に対して抗生物質治療（詳細不明）を受けた。食事中に腹痛が増大した。下痢、便秘、発熱、悪心、嘔吐、胸やけ、排尿困難はなかった。翌日、疼痛は自然に軽減されたが、その翌日もう一度生じ、悪化した。被験者は担当医を受診し、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、hyoscine、酵母類が処方された。治療を行ったにもかかわらず、疼痛は鎮静せず、被験者は 2009 年 2 月 12 日に ER に行き、入院した。入院時の臨床検査値は、WBC 数 12.86×10^3/μL、好中球 74.4%、重炭酸塩 21.5 mmol/L、アニオンギャップ 16.87 mEq/L、総蛋白 66 g/L であった。2009 年 2 月 13 日の腹部 X 線検査で、顕著な宿便、結腸内ガス貯留、腸内の臍下空気の存在が示された。尿検査から、RBC 0～5/field、WBC 0-5/field、少数の円柱、結晶なし、多くの細菌、クレアチニン 2.40 g/L、蛋白 1463 mg/L であることがわかった。トラマドールの静脈内投与が開始され、腹痛は改善したが、身をよじるような発作を伴う間欠的なびまん性疼痛が継続した。マクロゴール[1]が処方された。2009 年 2 月 7 日から必要に応じて hyoscine で治療され、2009 年 2 月 21 日からトラマドール、2009 年 3 月 2 日から mebeverin が投与された。2009 年 2 月 14 日、被験者は退院し、腹痛の明らかな原因はわからなかった。本事象は 2009 年 5 月 29 日までに回復と判断された。被験者は、2009 年 9 月 23 日時点で、hyoscine、トラマドール、mebeverin を継続していた。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、腹痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、本事象の最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CA004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00810
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ブドウ球菌感染性滑液包炎（黄色ブドウ球菌による右肘頭粘膜嚢の敗血症性滑液包炎） 蜂巣炎（右上腕外側面の蜂巣炎、感染型不明）

被験者 CA004-002（前 CA001-002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳白人女性。2007 年 9 月 28 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 2 月 12 日、計 15 回投与された。病歴は、溶血性貧血、上強膜炎、十二指腸炎、裂孔ヘルニア、上気道感染、間質性肺疾患、肺出血、壊疽性膿皮症であった。継続中の病状は、リンパ節腫脹、水泡性皮膚炎（2007 年 4 月から）、蕁麻疹様血管炎（1993 年から）、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、片頭痛、月経困難症、拘束性肺疾患であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、エソメプラゾール、エレトリプタン、ビタミン B2、クロベタゾールが含まれていた。

2007 年 10 月 9 日、ベリムマブの 1 回目の投与から 11 日後に、被験者は右上腕外側面の液体又は膿が充満した病変に気付いた。被験者は病変をひっかき、数時間内に疼痛が増し、本部位周囲が赤くなっていることに気付いた。翌日、右肘全体の発赤と膿性分泌物を観察した。被験者は、発熱やその他の体調不良は否定した。その後、被験者は、躯幹の後外側面と胸郭上部のコンフルエンス領域を伴う斑状の紅斑性掻痒性発疹の再発を記述した。2007 年 10 月 8 日、左胸郭下部の刃物で刺すような痛みも報告し、この痛みは深呼吸と仰臥位で増強された。2007 年 10 月 11 日の身体検査で、脈拍 76 bpm、血圧 104/70 mmHg、体温 37.1℃、呼吸窮迫はないことがわかった。心血管、呼吸器、胃腸の検査で特に所見はなかった。被験者にジャクー関節症はあったが、滑膜炎はなかった。右上腕の外側面に、境界が明瞭な 5 cm×5 cm の紅斑領域、及び中心に 0.5 cm×0.5 cm の擦過傷がある熱を帯びた領域があった。右肘頭粘膜嚢は膿性分泌物を含む液体が充満しており、右肘関節は完全な可動域が維持されていた。躯幹の後外側面と前胸部にびまん性蕁麻疹があった。少量の淡黄色の液体が、右肘頭粘膜嚢から吸引され、擦過傷から綿球で採取した。グラム染色でグラム陽性球菌が同定された。嚢液の培養から *Staphylococcus aureus* が増殖した。WBC 数は 6.6（2007 年 10 月 4 日には 4.3）であった。2007 年 10 月 11 日に採血した血液培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線フィルムに変化はなく、肺換気血流スキャンは肺血栓塞栓症の可能性は低いと解釈された。感染症専門医に相談し、水泡性ループスの可能性がある病変と一致する擦過傷に続発する蜂巣炎、及び敗血症性滑液包炎と診断された。蜂巣炎とブドウ球菌感染性滑液包炎は互いに関連なしと考えられた。びまん性蕁麻疹は、継続中の蕁麻疹様血管炎が原因だと考えられた。被験者は SLE 胸膜炎の再発も経験していた。14 日間モキシフロキサシンが投与された。2007 年 10 月 25 日までに、蜂巣炎とブドウ球菌感染性滑液包炎は回復した。びまん性蕁麻疹も完全に回復した。背部に円形の境界が明瞭なうろこ状の病変がいくつかあり、被験者は水泡性病変として発現し、回復中だと主張した。これらの事象のためにベリムマブの投与が中断された。Day 14 の注入はキャンセルされ、2007 年 10 月 26 日の Day 28 の投与から再開

された。この注入直後に AE は認められなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）とブドウ球菌感染性滑液包はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ブドウ球菌感染性滑液包炎及び蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01427
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部上皮異形成（子宮頚部異形成）

被験者 CZ002-018 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 歳白人女性。2008 年 5 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 1 日、計 19 回投与された。病歴は、虫垂炎と虫垂切除、子宮頚部癌と子宮円錐切除、扁桃摘出であった。継続中の病状は、骨粗鬆症であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、カルシウム／ビタミン D、イバンドロン酸、葉酸が含まれていた。

2008 年 8 月 18 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 26 日後に、子宮頚部上皮異形成が発現した。2008 年 8 月 18 日から 2008 年 8 月 23 日まで被験者は入院し、2008 年 8 月 19 日に腹腔鏡下子宮摘出術が実施された。治験開始前に子宮摘出術は予定されていなかった。子宮摘出術の組織学的検査は、乳頭腫を示した。子宮生検の結果は、病的な上皮細胞を示さなかった。Nadroparine、ジクロフェナク、イバンドロン酸、piritramide の投与が開始された。2008 年 8 月 23 日、被験者は回復し、退院した。ベリムマブに対して処置はとられなかった。治験責任医師は、子宮頚部上皮異形成（中等度）はベリムマブと関連なし、併発症（上皮内癌）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮頚部上皮異形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00755
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	下痢（下痢） 脱水（エキシコーシス）

被験者 DE002-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳白人女性。2007 年 7 月 26 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 17 回投与された。2009 年 1 月 20 日、子宮頚部癌のためにベリムマブの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01476 を参照）。最終投与は 2008 年 9 月 18 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、胃炎であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、カルシウム、コレカルシフェロール、etoricoxib、ラニチジン、prednisone が含まれていた。

2007 年 8 月 27 日、頭痛と疲労が生じた。2007 年 8 月 28 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 4 日後に、下痢が生じ始めた。水性下痢はしぶり、疼痛、下腹部の圧痛と関連があった。2007 年 8 月 29 日、下痢と脱水で被験者は入院した。静注輸液による治療が行われた。腹部の超音波検査と結腸内視鏡検査は正常であった。2007 年 9 月 1 日、被験者は退院し、これらの事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、下痢（重度）及び脱水（重度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（胃腸疾患の疑い）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は子宮頚部癌第 0 期の SAE を発現し、本事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01476 に詳述されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下痢及び脱水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01476
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部癌第 0 期（子宮頚部の上皮内腺癌）

2007 年 8 月 29 日、被験者 DE002-001 は、下痢と脱水のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00755 を参照）。2009 年 1 月 20 日、子宮頚部癌の SAE のためにベリムマブの投与を中止した。最終投与は 2008 年 9 月 18 日。これ以降に追加報告された病状は、呼吸困難、鼻咽頭炎、骨痛、子宮ポリープ、頭痛、紅斑、筋骨格系胸痛、感覚鈍麻、回転性めまい、高コレステロール血症、発疹、倦怠感であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、カルシウム、コレカルシフェロール、etoricoxib、ラニチジン、prednisone、オメプラゾール、カンデサルタンが含まれていた。

2008 年 10 月 7 日、ベリムマブの 17 回目の投与から 19 日後に、被験者は子宮のポリープのために、ヒステロスコピーと子宮頚部掻爬を受けた。病理学的分析は、18×12×4 のポリープを伴うポリープ性子宮頸部内、扁平上皮の中等度異形成（CIN II）、子宮頚部内の腺癌（AIS, CIN III）を示した。浸潤癌のエビデンスはなかった。病変の完全なアブレーションを確認することはできなかった。2008 年 11 月 17 日、被験者は子宮頚部の円錐切除と掻爬を受けた。子宮頚部外及び内 CIN II を両側で健康な組織まで切除した。子宮頸管粘膜ポリープが基づいているのか、どの程度まで完全な除去が実施されたのかはわからなかった。そのため、2009 年 2 月 3 日、子宮頚部の追跡円錐切除と掻爬を実施した。検体は悪性腫瘍、特に子宮頚部癌がかかわる悪性腫瘍の徴候を示さなかった。子宮頚部癌は 2009 年 2 月 3 日までに回復と判断された。本事象のために、ベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2008 年 9 月 18 日。治験責任医師は、免疫抑制薬は新生物誘発の潜在的なリスクを除外できないため、子宮頚部癌（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないとの見解を示した。だが、被験者はいくつかのリスク因子を有していたため、本事象の最も可能性が高い原因は不明であった。

治験依頼者の見解：

子宮頚部癌第 0 期は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE003-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01086
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	消化管感染（急性消化管感染）

被験者 DE003-006 は、2007 年 12 月 28 日～2008 年 1 月 2 日、消化管ウイルス感染で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00943 を参照）。本時点以降追加された病歴は、下痢（2009 年 2 月 1 日）、丘疹状皮疹、鼻炎、頭痛であった。併用薬に、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、カルシウム、ビタミン D3、リセドロン酸、ミルタザピン、硫酸鉄、metamizole、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、トラマドールが含まれていた。

2008 年 3 月 24 日、ベリムマブの 7 回目の投与から 5 日後に、急性消化管感染を発現、まず悪心、嘔吐、夕食後の下痢が生じた。初回計測時の体温は 38.5℃で、39℃に上昇した。被験者は ER を受診し、カリウム喪失を補い、脱水を制御するためにその夜入院した。治療として、hyoscine、メトクロプラミド、ナトリウムが投与された。2008 年 3 月 25 日、被験者は個人的理由で、退院記載書なしに退院した。2008 年 3 月 26 日までに、消化管感染は回復と判断された。ベリムマブに対して処置はとられなかった。治験責任医師は、消化管感染（重度）はベリムマブと多分関連がなく、疑われるウイルス感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、消化管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE003-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00943
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（ウイルス感染［消化管］）

被験者 DE003-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 20 歳白人女性。2007 年 11 月 5 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 16 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、薬物中毒（パラセタモール）であった。継続中の病状は、貧血、歯痛、薬物過敏症、鉄欠乏、骨粗鬆症、うつ病、神経皮膚炎であった。併用薬に、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、カルシウム、ビタミン D3、リセドロン酸、ミルタザピン、pantoprazole、metamizole が含まれていた。

2007 年 12 月 14 日、被験者は頭痛、発熱（39～40℃）、悪心、腹痛を経験した。2007 年 12 月 28 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後に、被験者はウイルス性消化管感染に罹り入院した。オンダンセトロンとアセトアミノフェンで病状は改善し、本事象は軽快。腹部超音波検査は遊離液体を示さず、上腹部器官の所見はなかった。胸部 X 線フィルムは心臓及び肺の所見はなく、椎骨形成術後の状態と小（異物）塞栓症の可能性を示した。入院中に、被験者は下痢も経験し、下痢は生菌剤（Omniflora）で治療された。2008 年 1 月 2 日、被験者は退院した。2008 年 1 月 7 日、Day 56 治験来院日に、ウイルス性消化管感染は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ウイルス性消化管感染（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併発症のウイルス性疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は消化管感染の SAE のために入院し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01086 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

ウイルス性消化管感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE004-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01461
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	SLE 関節炎（SLE 関連関節炎）

被験者 DE004-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳白人女性。2008 年 8 月 11 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 10 月 31 日、本事象のためにベリムマブの投与を中止した。最終投与は 2008 年 9 月 10 日であった。病歴は、裂孔ヘルニア、限局性結節性過形成、HELLP 症候群、ループス腎炎、女性不妊手術、深部静脈血栓症であった。継続中の病状は、回転性めまい、金属アレルギー（ニッケル）、薬物過敏症（ドキシサイクリン）、季節性アレルギー、口腔ヘルペス、低血圧であった。併用薬に、マグネシウム、ビタミン E、ヒドロクロロチアジド、トリアムテレン、エチレフリン、ramipril、シプロフロキサシン、ミコフェノール酸が含まれていた。

2008 年 10 月 3 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 23 日後に、被験者は SLE 関節炎を発現し、発熱（NSAIDS に反応なし）、脱毛症（軽度）、疲労、関節痛を伴った。2008 年 10 月 9 日、白血球 $2.46\times10^3/\mu L$、好中球 81%、Hb 10.5 g/dL、クレアチニン 0.99 mg/dL であった。加えて、蛋白尿が増加し、補体が減少し、SELENA-SLEDAI スコアは 12 であった。2008 年 10 月 10 日、被験者は入院した。2008 年 10 月 11 日の臨床検査値は、白血球 $1.50\times10^3/\mu L$、ヘモグロビン 9.5 g/dL、クレアチニン 1.01 mg/dL、C 反応性蛋白 0.3 mg/dL（正常範囲：< 5 mg/dL）、血中カリウム 5.2 mmol/L（正常範囲：3.6～4.8 mmol/L）、血中クロール 113 mmol/L（正常範囲 98～108 mmol/L）、血中尿素窒素 71 mg/dL（正常範囲：17～43 mg/dL）であった。2008 年 10 月 13 日の臨床検査値は、白血球 $2.11\times10^3/\mu L$、Hb 10.4 g/dL、クレアチニン 1.00 mg/dL、C 反応性蛋白< 0.2 mg/L であった。2008 年 10 月 12 日～2008 年 10 月 14 日、被験者はプレドニゾロンとリツキシマブによる治療を受けた。2008 年 10 月 15 日、被験者は退院し、SLE 関節炎は軽快。2008 年 10 月 21 日、prednisone の漸減が開始された。2008 年 10 月 31 日までに、SLE 関節炎は軽快と判断された。本事象のためにベリムマブは中止となった。治験責任医師は、SLE 関節炎（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00934
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経炎（胸部神経叢神経炎）

70 歳の白人女性被験者（DE005-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 8 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2007 年 12 月 3 日で、合計 4 回の投与を受けた。ベリムマブは、本重篤な有害事象のため、2008 年 3 月 27 日に中止された。病歴には、虫垂炎、骨粗鬆症性骨折、子宮平滑筋腫、複合性局所疼痛症候群、虫垂切除、及び子宮切除が含まれていた。合併症には、甲状腺腫、角膜混濁、眼乾燥、口腔内潰瘍形成、線維筋痛、変形性関節症、閉経後骨粗鬆症、変形性脊椎症、呼吸困難、肺線維症、脱毛症、閉経、及び静脈瘤が含まれていた。併用薬には、カルシウム/ビタミン D、葉酸、メトトレキセート、エソメプラゾール、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 15 日後の 2007 年 12 月 18 日に、足部まで広がる重度の下部腰椎痛が発現し、歩行困難となった。2007 年 12 月 19 日、C 反応性蛋白（CRP）は、2.8 mg/dL であった。2007 年 12 月 20 日、両大腿に放散する急性下部脊椎痛のため入院した。膝蓋腱反射は両側とも良好であったが、多発性筋拘縮を伴っていた。アキレス腱反射は両側とも良好であったが、やや歩行失調が認められた。神経学的検査では、重大な下肢不全麻痺は認められず、臀部及び大腿部の感度は正常であったが、足底にややしびれ感が認められた。残存感覚テストは正常であった（間接的振動感覚）。座ると、大腿部後方に激痛が走った。さらに、坐骨神経に圧力を加えると、左側よりも右側にさらに放散して局部的な圧痛を感じた。運動系の検査では、手関節の背側屈曲時に痛みがあった。また、足趾先の圧迫痛、腰部椎骨部の打診痛もあった。関節の腫脹は認められなかった。腰椎 MRI にて多発性変性、L4～L5、L5～S1 での突出が認められた。脊柱管狭窄症、明らかな椎間板突出や骨折は認められなかった。経胸壁心エコー検査は、大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、肺逆流、及び三尖弁逆流が認められた。検査結果に基づき、被験者は原因不明の神経炎であると診断された。2007 年 12 月 31 日、CRP は 1.0 m/dL であった。プレガバリン及びチリジンによる治療が実施された。入院時、被験者の白血球数は 10.5 $x10^3$/μL であった。入院中に、白血球数は 15.1 $x10^3$/μL に増加し、退院時には、11.6 $x10^3$/μL に減少した。全般的に血算はいずれも正常であった。入院時の血沈（ESR、ウェスターグレン法）は、61 mm/hr、再検では、23 mm/hr であった。尿検査には特筆すべきものはなかったが、WBC が約 500 個/μL であった。ステロイド治療及び集中的な理学療法により、被験者の状態は改善した。2008 年 1 月 15 日、被験者は退院した。2008 年 3 月 27 日までに、被験者は歩行可能となった。疼痛は減少していき、この日までに後遺症を残して回復したとみなされた。2008 年 12 月、神経科医による検査にて胸部神経叢神経炎と診断された。2009 年 7 月、被験者は、神経痛増悪発作があると報告した。ベリムマブの投与は、本事象により中止された。治験責任医師は、神経炎（重度）とベリムマブとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE006-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01937
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹［皮膚 SLE 再燃（発疹）］

32 歳の白人女性被験者（DE006-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 8 月 25 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 12 月 14 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、狭窄性腱鞘炎、てんかん、咽頭障害、キーウィアレルギー、及び腱剥離術が含まれていた。合併症には、近視、薬物アレルギー（アモキシシリン）、口腔ヘルペス、肥満、及び深部静脈血栓症が含まれていた。併用薬には、クロロキン、prednisone、モメタゾン、クロベタゾール、フェキソフェナジン、炭酸カルシウム/コレカルシフェロール、デソゲストレル、魚油、アセトアミノフェン、及びアシクロビルが含まれていた。

ベリムマブの 14 回目投与から 22 日後の 2009 年 9 月 8 日に、日焼け後、SLE 皮疹が発現した。ステロイドを増量したにもかかわらず、円板状病変は回復しなかった。2009 年 11 月 24 日、被験者は、皮膚科を受診した。2009 年 11 月 25 日、ステロイド局所剤及びフェキソフェナジンが開始された。2009 年 11 月 27 日、発疹が増悪したため、被験者は入院した。同日、フェキソフェナジンは中止となり、prednicarbate 及び ciclopirox が開始された。臨床検査結果は以下の通りである：抗ブドウ球菌 DNase B 検査 <150 E/mL（陰性、正常値：≤300 E/mL）、抗ストレプトリジン-O 抗体検査 <100 IU/mL（陰性、正常値：≤200 IU/mL）、抗ストレプトリジン <2.0（陰性、正常値：<2.0）。2009 年 12 月 7 日、被験者は退院した。2010 年 1 月 11 日までに、SLE 発疹は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、全身性エリテマトーデス皮疹（中等度）とベリムマブとは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01838
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝の変形性膝関節症増悪）

53 歳の白人女性被験者（DE007-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 18 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 7 月 2 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、下痢、過敏症、肺結核、風疹、副鼻腔炎、水痘、膣嚢胞/膣嚢胞切除、鼻中隔弯曲/鼻中隔形成、鼻甲介肥大、アレルギー性皮膚炎、及び半月板除去が含まれていた。合併症には、尿路感染症、椎間板突出、変形性関節症、骨端症、骨粗鬆症、側弯症、視野欠損、爪ジストロフィー、閉経、及び鵞足腱症（鵞足）が含まれていた。併用薬には、カルシウム、ビタミン D3、チモロール、アレンドロン酸、プレドニゾロン、及び炭酸カルシウム/コレカルシフェロールが含まれていた。

ベリムマブの 9 回目投与から 30 日後の 2008 年 10 月 1 日に、左膝の変形性膝関節症増悪が発現した。2008 年 12 月 4 日及び 2009 年 5 月 15 日に左膝関節に放射線滑膜整復を受けたにも関わらず、被験者の状態は増悪し続けた。ベリムマブの 20 回目投与（最終投与）から 3 日後の 2009 年 7 月 6 日、被験者は、左膝置換術を受けるために入院した。入院時、内側関節亀裂部及び鵞足部の圧迫痛があった。十字靱帯は安定していたが、膝の側面は不安定な状態であった。感染症の徴候である関節内液貯留や発赤はなかった。X 線上、内側への内反増強が認められた。2009 年 7 月 9 日、手術が実施された。合併症は併発しなかった。創部は、炎症なく乾燥して治癒した。2009 年 7 月 17 日、被験者は退院した。2009 年 8 月 30 日までに、本事象は後遺症を残して回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、変形性関節症（中等度）とベリムマブとは関連なく、既存の変形性関節症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、変形性関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01419
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	鎖骨骨折（右鎖骨骨折）、肋骨骨折（右第 7 肋骨骨折）、交通事故（バイク事故）

42 歳の白人男性被験者（DE007-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 28 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2008 年 12 月 1 日で、合計 12 回の投与を受けた。ベリムマブは、2009 年 1 月 26 日に躁病のため中止された（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01612）。病歴には、脾腫、麻疹、関節痛、側弯症、ステロイド関連精神病性障害、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症が含まれていた。合併症には、回転性めまい、咳嗽、アレルギー性鼻炎、及び過角化が含まれていた。併用薬には、phenprocoumon、オメプラゾール、カルシウム/コレカルシフェロール、ビタミン D、ミコフェノール酸、ラミプリル、ブデソニド、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 4 日後の 2008 年 8 月 15 日に、バイクで事故を起こし、右鎖骨骨折及び右第 7 肋骨骨折を発現した。右腕及び右足に皮膚擦過傷も発現した。2008 年 8 月 15 日～2008 年 8 月 19 日まで、これらの骨折のため、被験者は入院した。交通事故は、2008 年 8 月 15 日までに後遺症を残して回復したとみなされた。2008 年 10 月 1 日までに、どちらの骨折も回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、鎖骨骨折（中等度）、肋骨骨折（中等度）、及び交通事故（中等度）とベリムマブとは関連なく、バイク事故によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である躁病を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01612 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、鎖骨骨折、肋骨骨折、及び交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01612
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	不眠症（不眠）、躁病（断続的な躁病性攻撃的容貌）

2008 年 8 月 15 日、被験者（DE007-003）は、交通事故を起こし、鎖骨骨折及び肋骨骨折のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01419）。その時以来報告された合併症はない。併用薬には、phenprocoumon、カルシウム/コレカルシフェロール、オメプラゾール、ビタミン D、ミコフェノール酸、ラミプリル、melperone、マグネシウム、及びエノキサパリンが含まれていた。

ベリムマブの 7 回目投与翌日の 2008 年 7 月 16 日に、不眠症が発現した。2008 年 8 月 28 日、不眠症に対して、ロルメタゼパムによる治療が開始された。2008 年 9 月 1 日、躁病性の攻撃的な行動が発現し始めた。被験者は、躁病の程度は増悪しなかったが、2008 年 12 月 18 日～2008 年 12 月 23 日まで、評価のため入院した。神経学的検査では、被験者は激越状態にあり、距離感がなくなっていた。失語症、構語障害、及び髄膜症は発現していなかった。運動機能及び感覚機能は正常であった。両上下肢ともに反射はまずまずであった。両側共にバビンスキー徴候はなかった。精神科医による診察でも、躁病の症状が SLE やステロイドに関連しているようではないとされた。過去の発作は、高用量（40 mg/日以上）のステロイド投与やステロイドの急激な減量によるものであった。今回のエピソード発現時には、被験者は高用量のステロイドを服用しておらず、また、ステロイドの急激な減量もなかった。服薬していたプレドニゾロンは、2008 年 6 月 17 日～2008 年 12 月 14 日にかけて徐々に漸減されていった。神経科医は、躁病は、脳の器質化疾患かあるいは治験薬によるものである可能性があると述べたが、被験者の症状神経学的な原因のエビデンスはなかった。脳造影、腰椎穿刺、磁気共鳴造影や臨床検査でも病理学的所見はなかった。2008 年 12 月 23 日までに、不眠症は回復した。被験者が追跡不能となり、躁病の転帰は不明である。ベリムマブは、躁病のため中止となった。治験責任医師は、不眠症（軽度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとし、躁病（軽度）とベリムマブとは多分関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

不眠症及び躁病は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01236
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	咬傷感染（昆虫咬傷感染）

37 歳の白人女性被験者（DE008-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 21 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 6 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、胆嚢切除が含まれていた。合併症には、脾腫、麦粒腫、高トリグリセリド血症、足変形、腱鞘炎、及び酒さが含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、prednicarbate、ジクロフェナク、カルシウム、ビタミン D、及びメトロニダゾールが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 18 日後の 2008 年 6 月 1 日に、虫刺され（恐らく蚊）を発現し、2008 年 6 月 2 日までに感染症を引き起こした。これに対して、経口抗生剤（アンピシリン）が開始された。2008 年 6 月 3 日あるいは 4 日、軽度の発熱及び病状を伴う紅斑/感染症が増悪した。2008 年 6 月 4 日、ペニシリンの静脈投与及び局所治療のため、被験者は入院した。2008 年 6 月 7 日、ペニシリンの静脈投与は中止され、被験者は退院した。退院時、経口ペニシリン-V が 2008 年 6 月 8 日～2008 年 6 月 11 日で処方された。2008 年 6 月 11 日までに、咬傷感染は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、咬傷感染（中等度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとしたが、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

咬傷感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE010-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01406
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）

55 歳の白人女性被験者（DE010-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 21 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2008 年 10 月 27 日で、合計 14 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 11 月 24 日に、プロトコル違反があったため、中止された。被験者は、プロトコルで禁止されている免疫抑制療法（アザチオプリン）の投与を受けてしまった。病歴には、線維筋痛、胆石症、脂肪肝、変形性関節症、及び慢性閉塞性肺疾患が含まれていた。合併症には、変形性脊椎症、後方すべり症（L4/L5）、及び脊椎関節炎（重度）、大動脈弁閉鎖不全症、心筋症、薬物過敏症、高コレステロール血症、睡眠期リズム障害、閉経、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、フェロジピン、プレドニゾロン、アザチオプリン、アミトリプチリン、カルシウム/ビタミン D、トラセミド、isorbide、ロルメタゼパム、ジクロフェナク、シンバスタチン、パントプラゾール、オキシコドン、バルサルタン、マグネシウム、及びホルモテロールが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 15 日後の 2008 年 8 月 19 日に、被験者は、神経性の異常はない急性背部痛のため、受診した。被験者は、鎮痛治療及び鑑別診断を受けるために入院した。脊椎骨折は否定された。臨床記録によると、被験者が腰下部に発現したと訴えたものは、後方すべり症（L4/L5）及び重度の脊椎関節症で説明づけられるものであった。X 線画像では、腰椎に 2 段階の状態が認められた。すなわち、通常の区域と左尾側の脊柱側弯が認められる小区域である。その小区域では、主に右側に重度の骨軟化症も認められ、それは横方向に張り出した脊椎症を意味していた。また、L3/L4 にわずかな後方すべり症も認められた。また、大動脈壁石灰化が認められた。髄核（椎間板ヘルニア）と診断され、被験者は、鎮痛治療を受けることとなった。ジクロフェナク、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド/バルサルタン、マグネシウム、メトカルバモール、メトプロロール、及びチリジンが投与された。臨床検査では、C 反応性蛋白（CRP）上昇が認められた。また、感染症や多発性漿膜炎を除外するために、腹部及び心臓超音波検査が実施された。実施した諸検査で原因となるものが見つからなかったため、ループスの進行ではないとされた。被験者は理学療法を受けた。2008 年 8 月 20 日の臨床検査値は、血沈（ESR）30 mm（正常値：<10 mm n.W.1h）、CRP 1.5 mg/dL（正常値：<5 mg/L）、クレアチニン 1.14 mg/dL（正常値：0.6-1.1 mg/dL）、尿素 72 mg/dL（正常値：10-20 mg/dL）、ANA 1:160（正常値：1.80）、dsDNA 抗体 1.6 IU/mL（正常範囲：0-0.94 IU/mL）。γ グルタミントランスフェラーゼ（GGT）43 U/L（正常範囲：6-42 U/L）、ALP 109 U/L（正常範囲：35-104 U/L）、α2-グロブリン 11.7%（正常範囲：6-11%）、β グロブリン 14.4%（正常範囲：8-14%）、尿 pH 8.0（正常範囲：5-6）、パラトルモン 79.68 pg/mL（正常範囲：15-65 pg/mL）、尿中カルシウム（24 時間尿）77 mmol/24h（正常範囲：100-320 mmol/24h）、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP）比 0.26（正常範囲：0.8-1.1）、及びリウマチ因子 9.0 IU/mL（正常値：0-14 IU/mL）

であった。2008 年 9 月 2 日、臨床検査結果は、ESR 48 mm、CRP 2.5 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL、尿素 41 mg/dL、単球 12.8%（正常値：4.0-8.0）、好酸球 4.3%（正常値：<4.0%）、尿酸 7.0 mg/dL（正常範囲：3.4-7 mg/dL）、GGT 29 U/L（正常範囲：6-42 IU/L）、ALP 98 U/L であった。2008 年 9 月 10 日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、椎間板突出（軽度）とベリムマブとは関連ないとし、骨軟骨炎を伴う変性脊椎症候群と関連があると述べた。

2009 年 8 月 31 日に追加情報を入手し、椎間板突出は 2009 年 8 月 27 日に後遺症を残して回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、椎間板突出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01301
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象［レイノー症候群（SLE 再燃）］

23 歳の白人女性被験者（DE010-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 8 月 19 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、貧血が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、ラミプリル、アムロジピン、カルシウム／コレカルシフェロール、phenprocoumon、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ヒドロクロロチアジド、パントプラゾール、ナトリウム、及びオメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目投与から 5 日後の 2008 年 6 月 30 日に、疼痛及び皮膚血管炎を伴うレイノー現象進行が発現し、これはループス再燃を示唆していた。特に両手、そして両肘、時々両膝及び右手親指の関節痛に加えて、症状はさらに増悪していった。手指の断続的な腫脹があったため、被験者は手動機能に問題をきたした。検査では、鼻背の軽度紅斑（原文のまま記載）、所々にできたあざ、指関節、特に爪囲に顕著に認められた赤色変化、両手指の第 2 指及び第 3 指の指骨近位及び中央に斑状様に広がる丘疹様変化（左手より右手の方が顕著）が認められた。右手第 2 指の近位指骨関節に圧痛があったが、滑膜炎はなかった。足趾先にも赤いあざのような変色があったが、足趾先は全体的に温かかった。2008 年 6 月 30 日、被験者は入院した。治療には、iloprost 点滴、ナトリウム点滴、エソメプラゾール、カルシウム／コレカルシフェロール、及びヒドロクロロチアジド、トリアムテレンが含まれていた。臨床検査結果は以下の通りであった：コリンエステラーゼ（CHE）4.95 ku/L、乳酸脱水素酵素（LDH）131 U/L、糖 18.7 U/mL（正常値：9.9 U/mL）、補体 C3 64.0 mg/dL、及び補体 C4 6.1 mg/dL。2008 年 7 月 7 日、臨床検査結果は以下の通りであった：クイックテスト 39%、プロトロンビン（PTT）51 sec、国際化標準比（INR）2.1、血沈（ESR）8、さらに詳しくは 10 mm/h、ANA 1:320、抗カルジオリピン IgG 16.2 GPL/mL（正常値：6.9 GPL/mL）及び抗カルジオリピン IgM 27 MPL/mL（正常値：6.9 MPL/mL）であった。レイノー症候群は、iloprost 点滴開始 10 日後に改善が認められた。2008 年 7 月 10 日までにレイノー現象は回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、レイノー現象（重度）とベリムマブとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、また別のレイノー現象を発現し、入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01578 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える

被験者番号	DE010-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01578
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象（レイノー症候群［SLE 再燃］）

被験者 DE010-008 はレイノー現象（SLE 再燃）の SAE で 2008 年 6 月 30 日に入院した。被験者は 2008 年 7 月 10 日にはこの事象から回復したと判断された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01301 参照）。事象発現以降のその他の病歴は、気管支炎、インフルエンザ及び声帯の炎症であった。併用薬は、phenprocoumon、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、アムロジピン、カルシウム＋コレカルシフェロール合剤、ramipril、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド＋トリアムテレン合剤、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル及び omeprazole であった。

2008 年 11 月 3 日（9 回目の治験薬投与から 12 日後）、冬季が原因で疼痛の増大を伴うレイノー現象が現れた。イロプロストの投与が開始された。被験者は 2008 年 11 月 24 日にイロプロスト注入のため入院した。2008 年 11 月 24 日、臨床検査値は、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）が 38 U/L（正常範囲：35 U/L 未満）、クイック試験が 24%（正常範囲：70～120%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）49.6 秒（正常範囲：26～36 秒）、補体成分 C4 が 0.08 g/L（正常範囲：0.2～0.6 g/L）、補体成分 C3 が 0.73 g/L（正常範囲：0.8～1.9 g/L）、Hb が 11.8 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）であった。被験者は 2008 年 11 月 25 日に退院した。被験者は 2009 年 7 月 29 日にはレイノー現象から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、レイノー現象（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	ES001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01607
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（市中感染性肺炎）

被験者 ES001-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 19 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われ、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は肺炎のため 2009 年 4 月 1 日に中止された。最終投与日は 2009 年 1 月 14 日であった。病歴は、血栓性血小板減少性紫斑病、胆石症＋胆嚢切除、子宮脱＋還納、プラスマフェレシス、エプスタイン・バーウイルス、IgG 抗体陽性、脾腫、カテーテル先端部感染、S 状結腸憩室症、内痔核及び脱出臓器であった。既存症は、関節痛、SLE 関節炎及び閉経であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、omeprazole 及び prednisone であった。

2008 年 12 月 16（11 回目の治験薬投与から 20 日後）、被験者は呼吸器感染の症状（体温 38.5℃、悪寒、咳嗽及び痰）で来院した。被験者は肺炎と診断され、入院した。まずセフポドキシムの投与が行われたが、状態は改善しなかった。次にモキシフロキサシン及びアセチルシステインの投与が行われたが、依然として状態はほとんど、あるいはまったく改善しなかった。胸部 X 線検査で左肺基底に疑わしい浸潤が認められた。レボフロキサシン及びメロペネムの投与が行われた。2008 年 12 月 16 日の臨床検査値は、C-反応性蛋白が 18 mg/dL、血沈検査が 80 mm/h、WBC が 3.6×10^9/L、リンパ球が 0.7×10^9/L であった。2008 年 12 月 17 日の臨床検査値は、C-反応性蛋白が 10.6 mg/dL、Hb が 113 g/L、Hct が 0.32 L/L、赤血球の細胞量が 78.0 fL、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 352 g/L、血沈検査が 70 mm/h、WBC が 2.5、好中球が 1.4×10^9/L、リンパ球が 0.7×10^9/L であった。2008 年 12 月 19 日の臨床検査値は、白血球が 2.81×10^9/L、赤血球の細胞量が 78.3 fL、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 26.6 pg、Hb 分布幅が 28.2 g/L、好中球が 1.4×10^9/L であった。血液培養は陰性で、痰培養では口腔内細菌叢正常であった。非定型肺炎及び細胞集団の血清学的検査結果は退院時点でまだ出ていなかった。被験者は 2008 年 12 月 19 日に退院し、レボフロキサシン及び prednisone の投与は継続されることとなった。2009 年 1 月 7 日、prednisone が増量され、治験薬の投与は一旦休止で次回の投与日が 2009 年 1 月 14 日に予定された。2009 年 1 月中旬、被験者は呼吸器感染を来し、外来診療でセフィキシムの投与が行われた。全身倦怠、鼻閉及び発熱（38.5℃）といった症状が報告されたが、悪寒や戦慄の訴えはなかった。セフィキシムの投与開始後、被験者の状態はいくらか改善し、発熱は治まった。この入院の 2 日前、被験者は、咳嗽、緑色粘液、右側の疼痛、発熱の再発及び中程度の労作に伴う呼吸困難で来院していた。X 線検査で肺の圧縮及び右中下肺野の浸潤が認められた。被験者はその後の 2009 年 2 月 3 日に発熱、咳嗽及び右側胸痛のため入院した。被験者は肺炎と診断され、アズトレオナム及びアジスロマイシンの投与が開始された。入院時の臨床検査値は、C-反応性蛋白（CRP）が 23.5（正常範囲：0.01～0.90）、白血球が 5.90（正常範囲：4.0～11.0）、Hb が 110（正常範囲：120～170）、リンパ球が 0.9（正常範囲：0.9～4.5）、血沈検査が 110（正常範囲：1～20）であった。2009 年 2 月 4 日、セフトリアキソンの投与が開始され、アズトレオナムの投与は中止された。2009 年 2 月 4 日の臨床検査値は、白血球が 3.12、Hb が 104、リンパ球

が 1.1 であった。細菌培養はすべて陰性であった。2009 年 2 月 5 日にはアジスロマイシンの投与は中止され、被験者の臨床状態は改善し、発熱は消失した。経過観察のための胸部 X 線検査（日付不詳）で、前回認められた圧縮は消失していることが確認され、新たな浸潤や胸膜漏出液の出現は認められなかった。2009 年 2 月 9 日の臨床検査値は、CRP が 1.08、白血球が 3.63、Hb が 11.2、リンパ球が 1.2 であった。2009 年 2 月 10 日には被験者は肺炎から回復したと判断され、退院した。経口セフィキシム及び prednisone の投与はあと 5 日間継続されることとなった。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、肺炎（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	ES011-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01225
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	多発性筋炎（多発性筋炎）

被験者 ES011-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 49 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 5 月 14 日で、総投与回数は 5 回であった。多発性筋炎の治療のために治験実施計画書で禁止されている薬剤（リツキシマブ）が投与されたため、治験薬の投与は 2008 年 6 月 16 日に中止された。病歴は、脂肪肝、橈骨骨折、肝超音波検査異常及び扁桃摘出であった。既存症は、動脈性高血圧、手根管症候群、肝障害（長期にわたる原因不明の慢性 SLE 肝障害（これを除けば肝酵素は正常）、凍瘡、不安及び閉経後であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、パロキセチン、アムロジピン、ウルソデオキシコール酸、エナラプリル、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、dexketoprofen、プレガバリン、アルプロスタジル、アモキシシリン及び prednisone であった。

2008 年 4 月 8 日（4 回目［56 日目］の治験薬投与当日）、筋肉痛及び近位筋力低下が認められ、多発性筋炎と診断された。AST、ALT 及び LDH がそれぞれ 252 U/L（ベースライン：38 U/L）、210 U/L（ベースライン：24 U/L）、745 U/L（ベースライン：164 U/L）に増加していた。アセトアミノフェン、metamizole、メチルプレドニゾロン及びブプレノルフィンが投与された。2008 年 4 月 11 日に行われた筋電図検査で多発性筋炎と一致する所見が認められた。メチルプレドニゾロンのボーラス投与が 3 回行われ、prednisone が増量された。2008 年 5 月 14 日、臨床検査値、筋肉痛及び脱力に著しい改善が認められたため、prednisone は漸減してよいこととなった。同日、5 回目の治験薬投与が行われた。これが最終投与であった。アセトアミノフェン及び dexchlorpheniramine の投与も行われた。2008 年 5 月 28 日、被験者は潜在性新生物の除外診断のため入院した。臨床検査値、筋肉痛及び脱力は悪化していた。2008 年 5 月 28 日、AST、ALT 及び LDH はそれぞれ 139 U/L、123 U/L、530 U/L であった。prednisone が再度増量された。マンモグラフィー及び婦人科診察で異常は認められず、胸部及び腹部の CT スキャンでも異常は認められなかった。骨盤部 CT スキャンで、子宮の左側に 5 cm の境界不鮮明な領域が認められた。結腸内視鏡検査が行われたが、被験者が検査に耐えられなかったため、結腸は肛門側断端から 100 cm までしか確認できなかったが、異常は認められなかった。筋生検が行われたが、採取された検体には筋組織が含まれていなかった。再検査は実施されなかった。2008 年 6 月 4 日から 2008 年 6 月 5 日にかけて、prednisone 増量の効果は認められなかった。静注用免疫グロブリン（IVIG）が 2 日間にわたって投与された。2 回目の投与後に発熱及び血管浮腫が認められた。静注用ステロイド[1]及び抗ヒスタミン剤が投与され、効果が認められた。2008 年 6 月 5 日、子宮頚部の細胞診で上皮性病変や悪性病変は認められなかった。2008 年 6 月 10 日、骨盤部及び腹部の MRI 検査で、子宮体部に及ぶ子宮奇形、子宮壁内の線維腫、そしてうっ血性骨盤静脈症候群と関連している可能性のある骨盤静脈拡張が認められた。2008 年 6 月 12 日、結腸内視鏡検査が試みられたが、（プロポフォールを使用したものの）激痛で被験者が失神したため検査は中断さ

れた。2008 年 6 月 13 日、被験者が IVIG による治療を継続することを拒んだため、リツキシマブの投与を開始したところ、副作用は認められなかった。2008 年 6 月 16 日、この時点で悪性疾患を示唆するデータはなく、被験者は退院した。そのため、多発性筋炎は被験者の基礎疾患である SLE に関連するものと判断された。2008 年 7 月 9 日（8 週目の追跡調査来院時）、被験者は完全に無症状であった。生化学検査値だけは依然としてわずかに異常値であり、LDH 及び ALT が依然としてやや高く（それぞれ 388 U/L［正常範囲：0～250 U/L］、66 U/L［正常範囲：0～48 U/L］）、AST、GGT 及び ALP は正常値に戻っていた。2008 年 9 月 11 日、AST が 41 U/L、ALT が 33 U/L、GGT が 19 U/L、ALP が 75 U/L、LDH が 506 U/L であった。2008 年 9 月 30 日、被験者には依然として症状がなく、生化学検査値はほぼ正常であった。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験実施計画書で禁止されている薬剤が投与されたため、この被験者の治験は中止された。治験責任医師からは、多発性筋炎の事象（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は治験対象疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は 2008 年 9 月 30 日には多発性筋炎の事象から回復したと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多発性筋炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01162
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢機能不全（胆嚢機能障害）

被験者 GB001-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 21 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 7 月 15 日で、総投与回数は 18 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、甲状腺機能低下症、高血圧、関節リウマチ、末梢性感覚ニューロパチー及び閉経であった。併用薬は、プレドニゾロン、メトトレキサート、葉酸、レボチロキシン、ガバペンチン、カルシウム、エソメプラゾール、ヒドロキシクロロキン及び ramipril であった。

2008 年 4 月 28 日（4 回目の治験薬投与から 11 日後）、被験者は胆嚢機能不全と診断された。被験者は週末（2008 年 4 月 26 日と 27 日）に重度の腹痛を来した。腹痛が悪化したため 2008 年 4 月 28 日にかかりつけ医を受診し、入院した。報告によると、痛みは上腹部に出現し、腹部全体に広がった。最初は鋭い痛みで、その後に鈍痛となり、そして疝痛となった。痛みは食後、特に脂っこい物を食べた後にひどくなった。臨床検査値は、WBC が 14.5、好中球が 11.9、CRP が 18、アミラーゼが正常範囲内であった [1]。胸部 X 線検査の結果は正常で、腹部 X 線検査では閉塞や穿孔の所見は認められなかった。食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）と生検を実施したところ、直径 2 cm の裂孔ヘルニア [1] が認められた。生検の結果は正常であった。胆嚢機能の超音波検査で胆嚢機能不全が明らかになったが、胆石は認められなかった。保存的治療が行われ、被験者は 2 日間絶食下に置かれた。2008 年 5 月 2 日、WBC 数は 7.5、好中球は 5.8、CRP は 11 であった。同日、被験者は退院した。2008 年 8 月 2 日、腹腔鏡下胆嚢切除術が行われた。退院日から腹腔鏡下胆嚢切除術の当日までの間に治療は特に行われなかった。被験者は 2008 年 8 月 2 日には胆嚢機能不全の事象から回復した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胆嚢機能不全（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は慢性胆嚢炎が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆嚢機能不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01289
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎） 尿路感染（尿路感染）

被験者 IL005-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 25 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、被験者が脾腫を有していたため、治験責任医師の判断で 2009 年 9 月 15 日に中止された。病歴は、尿路感染（UTI）（2008 年 5 月 27 日～2008 年 6 月 11 日）、腹部ヘルニア、脳血管発作、顔面神経麻痺、女性不妊手術及び絞扼性ヘルニア修復であった。既存症は、小球性貧血、脾腫、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症、甲状腺機能低下症、胃炎、肝腫大、皮膚感染、心雑音、肥満、ビタミン B12 欠乏、変形性関節症、脊椎すべり症、良性髄膜腫、閉経、高血圧及び末梢血管障害であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ヒドロクロロチアジド、レボチロキシン、エナラプリル、prednisone、omeprazole、ビホナゾール、アザチオプリン、カルシウム＋ビタミン D 合剤、硫酸鉄＋葉酸合剤、ビタミン B12、アレンドロン酸、エノキサパリン、カリウム、シプロフロキサシン、レボチロキシン及びシタロプラムであった。

2008 年 7 月 1 日（4 回目の治験薬投与から 15 日後）、被験者は戦慄を伴う発熱（最高 38.9℃）と側腹部痛を伴う尿意切迫及び排尿痛を来した。被験者は血尿が 1 回出たと話した。被験者は 2008 年 7 月 2 日に救急科に紹介され、尿培養の結果大腸菌陽性で腎盂腎炎が疑われたため入院した。2008 年 7 月 2 日から 2008 年 7 月 6 日にかけて静注用アンピシリン及び静注用ゲンタマイシンが投与され、高い効果が認められた。臨床検査値は、尿中白血球が 500 WBC/μL（正常範囲：0.0～0.20 WBC/μL）、好中球が当初は 78.2%（正常範囲：40.0～75.0%）で後に 76.6%となった。退院時に発熱、排尿困難及び側腹部痛はなかった。被験者は 2008 年 7 月 6 日に退院し、オフロキサシンの服用を継続するよう指示を受けた。2008 年 7 月 13 日、被験者は発熱及び腟灼熱感（特に排尿時）のため来院し、再入院した。被験者は 2 週間分のオフロキサシンをすべて服用したものの、重度の排尿困難及び発熱が持続していた。被験者は尿路感染を来した状態で入院した。入院時、被験者は意識も見当識も完全にはっきりしていた。安静時の呼吸窮迫や疼痛は認められなかった。肥満が認められた。2008 年 7 月 13 日、血圧が 167/94 mmHg、脈拍数が 95 bpm で正常、呼吸数が 16 回/分、飽和度が 95%、口腔温が 37.1℃であった。腹部は軟らかく圧痛はなかったが、左腰部に打診圧痛が認められた。尿検査の結果は正常で、血球数から白血球増加症や好中球増加症は認められなかった。腎臓及び膀胱の超音波検査で膿瘍や尿路閉塞は認められなかった。セフロキシムの投与が推奨された。2008 年 7 月 16 日、被験者は退院し、腎盂腎炎から回復（後遺症あり）したものと判断された。2008 年 7 月 21 日に 112 日目の治験薬の注入が行われた。2008 年 8 月 13 日に 140 日目の来院が実施されたが、治験薬の投与は 2008 年 8 月 25 日に行われた。被験者は 2008 年 8 月 25 日には尿路感染から回復したものと判断された。治験薬に対する措置

は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎盂腎炎（中等度）及び尿路感染（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と報告された。

2009 年 9 月 29 日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は 2008 年 7 月 6 日には腎盂腎炎の事象から回復（後遺症あり、詳細不明）したと判断された。

治験依頼者の見解：

腎盂腎炎及び尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	IL007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00982
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	嘔吐（嘔吐） 吐血（吐血）

被験者 IL007-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳の白人女性であった。2007 年 12 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 5 月 21 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、高血圧、甲状腺機能低下症及び胃炎であった。併用薬は、prednisone、ニフェジピン、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、アザチオプリン、アテノロール、ヒドロクロロチアジド＋ramipril 合剤、ファモチジン、アテノロール及び硫酸鉄であった。

2008 年 1 月 25 日（3 回目の治験薬投与から 1 日後）、被験者は嘔吐及び吐血を来した。前日の夜には重度の頭痛（アセトアミノフェンを投与）が発現していた。被験者は失神寸前の状態となった（被験者の夫からの話）。被験者は救急治療室（ER）に搬送された。搬送時の血圧及び脈拍は正常であった。医師は失血量を推定することができなかったが、Hb 減少は見られず、バイタルサインは安定していた。被験者は ER にとどまり、病棟への入院とはならなかった。臨床検査値は、Hb が 10.1、Hct が 28.5、WBC が 4.1、血小板が 242 であった。胃内視鏡検査のため入院が必要であったが、被験者は胃管が挿入されるのを拒んだ。バイタルサインは正常範囲内で、被験者は病棟に入院するのを拒んだ。被験者は 2008 年 1 月 26 日に退院した。Hb 減少は認められなかった（10.2 gr%）。被験者は 2008 年 1 月 26 日には嘔吐及び吐血のいずれの事象からも回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、嘔吐（中等度）及び吐血（中等度）の事象と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は食道炎／胃炎が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、嘔吐及び吐血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT008-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01799
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部上皮異形成（子宮頚部上皮内腫瘍 2）

被験者 IT008-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 37 歳の白人女性であった。2008 年 4 月 8 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 14 回であった。治験薬の投与は本 SAE のため 2009 年 6 月 5 日に中止された。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日であった。病歴は帯状疱疹及び喉頭炎であった。既存症は、鉄欠乏性貧血及び胃炎であった。婦人科領域の病歴として、初経が 12 歳時で、重複子宮を有し、出産歴及び流産歴はなかった。最終月経は 2009 年 4 月 13 日であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ramipril、エソメプラゾール、カルシウム＋コレカルシフェロール合剤、prednisone、シクロスポリン、葉酸、アジスロマイシン及びメトトレキサートであった。

2009 年 3 月 25 日（14 回目の治験薬投与から 22 日後）、年 1 回のパパニコロー（PAP）検査でグレード 2 の子宮頚部上皮内腫瘍（CIN）をはじめとするハイリスク型扁平上皮内病変が認められた。2009 年 4 月 28 日、コルポスコピーで白色に変色した子宮頚管上皮肥厚が認められた。2009 年 4 月 30 日、被験者はこれらの検査結果を治験責任医師に知らせ、治験薬の注入は中止された。2009 年 5 月 5 日、組織診の結果は、軽微～中等度、CIN1～CIN2 のコイロサイトの非定型変化を伴う化生性子宮頚管粘膜であった。治験薬の投与はこの時点で中止された。特に治療は開始されず、被験者は 6 ヵ月後にコルポスコピー及び PAP 検査を受けることとなった。2009 年 9 月 22 日、コルポスコピー及び PAP 検査の結果は陰性であった。同日、被験者は子宮頚部上皮異形成から回復したと判断された。治験薬の最終投与日は 2009 年 3 月 3 日であった。治験責任医師からは、子宮頚部上皮異形成（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は過去に受けたシクロホスファミド療法が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮頚部上皮異形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT009-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01648
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	徐脈（徐脈）

被験者 IT009-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の白人女性であった。2008 年 4 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は本 SAE のため 2009 年 3 月 31 日に中止された。最終投与日は 2009 年 1 月 28 日であった。病歴は骨壊死及び閉経であった。既存症は高血圧であった。併用薬は、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、lansoprazole、ramipril 及び prednisone であった。

2009 年 1 月 28 日（12 回目の治験薬投与から 30 分後）、徐脈が認められた。午前 9 時 13 分に治験薬が調製され、午前 9 時 40 分に投与が行われた。被験者の体調は良好で、身体的診察所見も正常で、血圧が 125/80 mmHg、心拍数が 76 bpm であった。午前 10 時 10 分、血圧が 120/70 mmHg で、心拍数が 60 bpm に減少した。5 分後の午前 10 時 15 分、心拍数が 54 bpm であった。注入速度が 150 mL/h から 100 mL/h に落とされた。1 時間 15 分後の午前 11 時 30 分、心拍数が 60 bpm で、血圧が 140/90 mmHg に上昇した。注入速度が 50 mL/h に落とされた。午後 12 時 10 分、心電図で V1 誘導、V2 誘導及び V3 誘導の T 波陰性化を伴う脱分極異常が認められた。治験薬の注入は中断された。症状は特に見られなかった。心拍数は 56 bpm、血圧は 140/90 mmHg であった。被験者は救急治療室に移され、4 時間にわたって観察下に置かれた。投薬は行われなかった。午後 5 時 30 分、心拍数は 68 bpm、血圧は 140/70 mmHg であった。被験者は同日、徐脈から回復したと判断され、退院した。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、徐脈（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

徐脈は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	MX001-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00912
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 MX001-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 7 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 12 月 15 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、びらん性胃炎、胃食道逆流、自己免疫性肝炎、サルモネラ症及び尿路感染であった。既存症は SLE 以外にはなかった。併用薬は、フロセミド、ラニチジン、メトクロプラミド、prednisone、アザチオプリン及びジクロフェナクであった。

2007 年 11 月 14 日（6 回目の治験薬投与当日）、咳嗽及び発熱[1]が出現した。その後の数日間にわたって咳嗽の頻度が増し、アモキシシリン及び benzonatate の投与が開始されたが、改善は認められなかった。黄色喀痰及び胸痛が認められた。2007 年 11 月 28 日（6 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は肺炎で入院した。WBC が 10.400、ブドウ糖が 225 であった。肺の聴診で捻髪音及びいびき呼吸が聴取された。胸部 X 線検査で両側間質浸潤及び低換気が認められた。静注用セフォタキシムの投与が開始され、被験者の状態は改善した。このほかにも疼痛に対してイブプロフェンが投与され、さらにステロイド剤及び詳細不明の疾患修飾剤が投与された。リウマチ科での評価で SLE の再燃の可能性が否定され、ステロイド剤及び疾患修飾剤の投与は中止された。尿路感染の併発が認められ、セフォタキシムで改善した。また、うつ病も認められ、fluoxetine の投与が開始された。被験者は 2007 年 12 月 4 日に退院し、肺炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00949
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢炎（無石性胆嚢炎）

被験者 MX006-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 8 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 7 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、子宮頚部上皮異形成及び女性不妊手術であった。既存症は、高血圧、肺動脈性肺高血圧症、胃食道逆流性疾患、シェーグレン症候群、副甲状腺肥大、過敏性腸症候群、鼻炎、関節痛及び間質性肺疾患であった。併用薬は、prednisone、メトトレキサート、アザチオプリン、ロサルタン、chlorthalidone、アムロジピン、シルデナフィル、omeprazole、葉酸、ブデソニド及び酸素であった。

2007 年 12 月 31 日（6 回目の治験薬投与から 26 日後）、被験者は無石性胆嚢炎で入院した。被験者は食欲不振、悪心及び倦怠感を伴う右上腹部痛のため来院した。身体的診察時に腹部圧痛を伴う頻脈が認められた。臨床検査及び画像診断の結果、代謝性アシドーシスを伴う胆嚢炎が示唆された。腹部の超音波検査で急性胆嚢炎及び肝肉芽腫と確定診断された。動脈血 pH が 7.39、過剰塩基が-8.1、酸素飽和度が 97.7、Hb が 11.6 であった。2008 年 1 月 1 日に胆嚢切除術が行われた。合併症は生じなかった。入院中に投与されたその他の薬剤は、セフトリアキソン、メトロニダゾール、トラマドール、nadroparin、prednisone、omeprazole、クラリスロマイシン、acenocoumarol 及び hyoscine であった。2008 年 1 月 1 日の病理診断の結果は、グラム染色で細菌なし、多形核白血球が 6～30/hpf（中等度）、単核白血球が 1～5/hpf（欠乏）で、真菌増殖についての新鮮培養では真菌要素は認められなかった。2008 年 1 月 2 日、予備的な液状有機の培養では、インキュベーション 23 時間の時点で増殖は認められなかった。臨床検査値は、ブドウ糖が 113、アルブミンが 2.2、AST が 252、ALP が 74、WBC が 8.45、Hb が 11.4、Hct が 34.8 であった。2008 年 1 月 3 日の臨床検査の結果は、ブドウ糖が 81、アルブミンが 2.1、AST が 169、ALP が 80、WBC が 7.06、Hb が 11.1、Hct が 33.8 であった。2008 年 1 月 7 日、被験者は胆嚢炎から回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胆嚢炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は胆管閉塞が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01441
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃潰瘍（胃潰瘍）

被験者 MX006-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 10 月 17 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 20 日、で、総投与回数は 13 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 9 月 23 日に中止された。病歴は痔核及び咽頭炎であった。既存症は、関節痛、多発性関節炎、てんかん及び胸膜炎であった。併用薬は、prednisone、カルシウム、アセトアミノフェン、メトカルバモール、アザチオプリン、クロロキン、バルプロ酸、omeprazole、メトクロプラミド及びアセチルサリチル酸であった。

2008 年 9 月 15 日（13 回目の治験薬投与から 26 日後）、心窩部痛、悪心、嘔吐及びメレナが発現した。2008 年 9 月 18 日、被験者は腹部圧痛及び軽度の脱水の状態で救急外来を受診した。臨床検査値は、Hb が 14.7 g/dL、白血球が 3.2×10^3/μL、血小板が 285×10^3/μL、クレアチニンが 0.82 mg/dL、ブドウ糖が 87 mg/dL であった。静注用 omeprazole の投与が開始された。入院中、セフトリアキソン、hyoscine、インドメタシン、メトクロプラミド、ヒドロコルチゾン、バルプロ酸、metamizole、アセトアミノフェン、アザチオプリン、塩化カリウム、フェンタニル、ケタミン、リドカイン、ミダゾラム、omeprazole、prednisone、プロポフォール及びクロロキンも投与された。パンエンドスコピーが行われたが、食物が残留していたため、十分な結果が得られなかった。入院中、被験者は、併用薬（嘔吐及び経口摂取不可に対するバルプロ酸）が不足したことにより「半危機的な状態」にも陥った。MRI 検査及び脳波検査（日付不明）の結果は正常であった。バルプロ酸の投与が再開され、被験者はそれ以上に危機的な状態には陥らなかった。被験者の状態は安定しており、心拍数が 90 bpm、血圧が 110/70 mmHg、尿量も良好であった。腹部 CT スキャン検査（日付不明）の結果は正常であった。2008 年 9 月 18 日の臨床検査値は、Hb が 14.7 g/dL、白血球が 3.2×10^3/μL、Hct が 43.5%、血小板が 285×10^3/μL であった。2008 年 9 月 23 日の臨床検査値は、Hb が 11.5 g/dL、白血球が 1.7×10^3/μL、Hct が 33.3%、血小板が 219×10^3/μL、クレアチニンが 0.43 mg/dL、ブドウ糖が 95 mg/dL、バルプロ酸が 57.1 μg/mL であった。同日、パンエンドスコピーが行われ、胃出血に至る恐れのある胃潰瘍が見つかった。2008 年 9 月 24 日のの臨床検査値は、Hb が 11.1 g/dL、白血球が 1.9×10^3/μL、Hct が 32%、血小板が 202×10^3/μL、クレアチニンが 0.49 mg/dL、ブドウ糖が 92 mg/dL、カリウムが 2.7 mmol/L であった。2008 年 9 月 25 日、被験者は退院し、胃潰瘍から回復したと判断された。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胃潰瘍（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は消化性潰瘍疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01680
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎周囲血腫（腎周囲血腫）

被験者 MX006-014 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 24 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2008 年 8 月 19 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2010 年 1 月 12 日、で、総投与回数は 19 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、リンパ節症、甲状腺機能低下症、脂質異常症、大発作痙攣、片頭痛、乳汁漏出症、ざ瘡及び皮膚血管炎であった。併用薬は、レボチロキシン、ロスバスタチン、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、フロセミド、ラニチジン、ゾルミトリプタン、カルシウム＋ビタミン D 合剤、アセトアミノフェン＋メトカルバモール合剤及びベザフィブラートであった。

2009 年 2 月 9 日、被験者は経皮的腎生検に備えて入院した。2009 年 2 月 11 日（8 回目の治験薬投与から 7 日後）、経皮的腎生検が行われた。生検終了後、頻脈、低血圧及び血尿が認められた。腹部 CT スキャン検査で腎周囲血腫が認められた。Hb が 5 g 減少した。血腫を排出して腎洞内の点状病変を修復するための手術が行われた。動脈や静脈の損傷は認められなかったが、血腫から 500 cc の血液が排出された。濃厚赤血球が 3 単位輸血された。被験者は 2009 年 2 月 11 日には腎周囲血腫から回復したと判断されたが、経過観察のため引き続き入院し、2009 年 2 月 17 日に退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎周囲血腫（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は手術の合併症が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎周囲血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01244
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尺骨骨折（左尺骨近位部の転位骨折）

被験者 PL002-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 54 歳の白人女性であった。2007 年 12 月 20 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 5 月 5 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、骨粗鬆症、胃炎、胆石症、癜風、高コレステロール血症、不安、うつ病、乳房嚢胞、皮下結節、閉経及び十二指腸炎であった。併用薬は、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、acenocoumarol、omeprazole、カリウム、クロナゼパム、カルシウム、コレカルシフェロール、葉酸、シンバスタチン、イブプロフェン、スピロノラクトン、ファモチジン及び timonacic であった。

2008 年 5 月 8 日（7 回目の治験薬投与から 1 日後）、被験者は転倒して左尺骨近位部の転位骨折を負い、同日入院した（整形外科）。臨床検査値は、WBC 数が 4.8 GI/L、RBC 数が 3.93 TI/L、Hb が 12.7 G/DL、Plt が 255 GI/L、ナトリウムが 145 mmol/L、カリウムが 4.23 mmol/L、国際標準比（INR）が 1.18 であった。骨折の開放性整復が行われ、局所麻酔下にて固定が行われた。メトトレキサート及び acenocoumarol の投与は一時的に中断され、メチルプレドニゾロンが増量された。2008 年 5 月 8 日から 2008 年 5 月 9 日まで、血栓症予防のためエノキサパリンも投与された。術後経過中に合併症は認められなかった。左腕はスリングで固定された。2008 年 5 月 9 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 4 日、メトトレキサートの投与が開始された。2008 年 6 月 20 日の左手の X 線検査で、骨折部位が問題なく癒合しているのが確認された。2008 年 8 月 11 日、固定具（ウェーバー帯）が外科的に取り外された。合併症は認められなかった。被験者はリハビリテーションを受け、左手は完全に正常な機能を取り戻した。被験者は 2008 年 5 月 9 日には尺骨骨折から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尺骨骨折（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は事故が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尺骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01446
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	徐脈性不整脈（徐脈性不整脈）

被験者 PL005-010 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 56 歳の白人女性であった。2008 年 1 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、総投与回数は 19 回であった。不整脈又は心臓病の病歴はなかった。その他の病歴は、高コレステロール血症、貧血、網膜虚血に起因する両眼弱視、左腎摘除、細菌性髄膜炎、細菌性尿路感染、変形性関節症、腎結石症＋腎結石除去及び閉経であった。既存症は、大動脈弁疾患、白内障及び骨粗鬆症であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、葉酸、カリウム、ラニチジン、フロセミド、アレンドロン酸及びアセチルサリチル酸であった。

2008 年 9 月 27 日（10 回目の治験薬投与から 25 日後）、被験者は自宅で徐脈性不整脈（45 bpm）を来し、意識を消失した。被験者は血圧と脈拍数を電子機器で自己測定しており、その時点ではこの事象について誰にも知らせていなかった。2008 年 9 月 30 日、被験者は定期来院のため治験実施施設に来院した。心電図検査（ECG）で第三度房室ブロックが認められ、心拍数が 40 bpm であった。被験者は直ちに病院に搬送された。入院中、検査で軽度から中等度の高血圧（160/90 mmHg、重篤ではない）、高コレステロール血症及び貧血が認められ、カリウムが 3.9 mmol/L であった。入院後、ECG で約 70 bpm の安定した洞調律が確認された。2008 年 9 月 30 日、腔内電極の埋込みが行われた。被験者は 2008 年 9 月 30 日には徐脈性不整脈から回復した。2008 年 10 月 6 日、体外式除細動器の埋込みが行われた。2008 年 10 月 9 日の心エコー検査の結果は、左室肥大なし、区域的な収縮異常なしで、左心房がわずかに肥大していた。被験者は 2008 年 10 月 9 日に退院した。治験薬の投与はこの事象により休止され、次回の投与は 2008 年 10 月 28 日に予定された。治験責任医師からは、徐脈性不整脈（生命を脅かすもの）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、重篤でない事象として重度の尿路感染が発現した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、徐脈性不整脈と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01263
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	心不全（亜急性心不全の疑い） 貧血（SLE 再燃［貧血］） 2 型糖尿病（2 型糖尿病） 骨粗鬆症（ステロイド性骨粗鬆症） 病的骨折（椎骨の骨粗鬆症性圧迫骨折） 血小板減少症（SLE 再燃［血小板減少症］）

被験者 PL005-011 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 5 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 5 月 27 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は貧血により中止された。病歴は、十二指腸潰瘍、裂孔ヘルニア、肺炎、子宮平滑筋腫＋子宮摘出及び静脈血栓症であった。既存症は、高血圧（動脈性）、消化不良、石灰沈着症及び薬物過敏症（アンピシリンアレルギー）であった。医薬品安全性データベースに記録されている併用薬は、pantoprazole、ペリンドプリル、セフォタキシム、シラスタチン、イミペネム、モルヒネ、カルシトニン、ヘパリン、エノキサパリン、acenocoumarol、ethamsylate、ケトプロフェン、metamizole、フロセミド、スピロノラクトン、ストロンチウム、ビソプロロール、シクロホスファミド及び輸血であった。そのほかに投与された併用薬は、メチルプレドニゾロン、アムロジピン、ラニチジン、ロサルタン、カリウム、エナラプリル、アルファカルシドール、カルシウム、acenocoumarol、bencyclane、セファクロル、フェノフィブラート、イブプロフェン及び nadroparin であった。

2008 年 6 月 18 日（6 回目の治験薬投与から 22 日後）、被験者は心不全、貧血、2 型糖尿病、血小板減少症、骨粗鬆症及び病的骨折（椎骨の骨粗鬆症性圧迫骨折）を来し、入院した。入院時、被験者は腰痛及び心不全の症状を有していた。被験者は中等度から重度の状態（血圧 180/100 mmHg、頻脈［120 bpm］）にあり、左室及び右室の機能不全の症状並びに血管性皮膚病を有していた。心電図検査で左軸偏位が認められた。コントロール心電図（ECG）で V1～V3 に 1 mm の ST 上昇が認められた。放射線検査の結果に基づき、ステロイド性骨粗鬆症及び椎骨（Th9、Th10、Th12、L3、L4、L5）の病的骨折と診断された。2008 年 6 月 18 日のドップラー超音波検査で、壁肥厚を伴う膝窩静脈と、新鮮凝固の痕跡を伴わない還流延長の症状が認められた。入院中、Hct が 22.1～46.4%、Hb が 7.2～14.9 g/dL、Plt が 94,000～234,000、WBC が 6.2～11.17 K であった。高用量メチルプレドニゾロン及び鎮痛剤（モルヒネ。2008 年 6 月 18 日に投与開始）が投与された。また、利尿剤、ACE-I、アルファカルシドール、カルシウム及び二相性イソフェンインスリンの投与も行われた。2008 年 6 月 20 日、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）により 2 型糖尿病と確定診断され、インスリン療法が開始された。2008 年 6 月 26 日の ECG で左室肥大は認められず、著しい壁肥厚を伴っていたが、区域的な収縮機能障害はなく、軽微な心膜嚢液体貯留が認められた。被験者は集中治療室（ICU）に 10 日間（2008 年 7 月 4 日から 2008 年 7 月 14 日まで）入院し、濃厚赤血球を 4 単位輸血された。2008 年 7 月 4 日、X 線検査で左肋骨横隔膜角にカーリー線が認められ、上葉に肺循環のうっ滞による血管拡張が認められた。心臓は肥大していた。腹部超音波検査

で肝腫大が認められた。2008 年 7 月 4 日に行われた経過観察のための超音波検査で、深部静脈系に凝固の痕跡は認められなかった。2008 年 7 月 5 日、胸部 X 線検査でわずかな肺循環うっ滞の痕跡、臍肥大及び上葉静脈拡張が認められた。2008 年 7 月 23 日、静注用シクロホスファミドの投与が開始された。2008 年 7 月 31 日、心エコー検査でわずかな肺動脈幹拡張が認められ、その他の所見として、大動脈弁に可動性の低下とグレード I/II の機能不全を伴う 3 つの弁尖の線維化、僧帽弁に可動性が限定的な後尖の線維化、そして左心房への軽微な逆流が認められた。包括的な治療（投薬、リハビリテーション、整形外科用器具［ジャケット］）の結果、改善が認められた。被験者は 2008 年 6 月 18 日には病的骨折から回復（後遺症［椎骨の変形］あり）したと判断された。また、2008 年 7 月 31 日（退院日）には心不全、貧血及び血小板減少症から回復したと判断された。2008 年 7 月 31 日、2 型糖尿病及び骨粗鬆症は持続しており、これらの事象の最終的な転帰は被験者が音信不通となったため不明であった。治験責任医師からは、心不全（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高く、貧血及び血小板減少症（いずれも生命を脅かすもの）は「多分関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高く、2 型糖尿病（中等度）、骨粗鬆症（重度）及び病的骨折（重度）は「関連なし」で、併用薬（ステロイド）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

2009 年 1 月 27 日と 2009 年 7 月 13 日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、治験薬の投与は貧血により中止された。最終投与日は 2008 年 5 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心不全、貧血、血小板減少症、2 型糖尿病、骨粗鬆症及び病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01789
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性敗血症（大腸菌性敗血症） 尿路感染（尿路感染）

被験者 PL005-016 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 54 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 31 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 17 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、腎結石症、腎結石除去、回転性めまい、消化不良、胃炎及び手根管症候群であった。既存症は、線維筋痛、うつ病、閉経及び高血圧であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、ビソプロロール、ペリンドプリル、fluoxetine、アレンドロン酸、ミアンセリン、omeprazole、カリウム、amiloride＋ヒドロクロロチアジド合剤、フロセミド及びジクロフェナクであった。

2009 年 5 月 15 日（12 回目の治験薬投与から 8 日後）、被験者は大腸菌性敗血症及び尿路感染を来し、2009 年 5 月 18 日に入院した。被験者からは 39° C を超える発熱、悪心、頭痛及び回転性めまい／浮動性めまいが報告され、これらは 3 日間続いたとのことであった。2009 年 5 月 18 日の臨床検査値は、WBC が $20.81\times10^3/\mu L$（正常範囲：4～$10\times10^3/\mu L$）、好中球が 92.11%（正常範囲：58～66%）、C-反応性蛋白（CRP）が 378 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）、尿蛋白が 2.11 g/L（正常範囲：0 g/L）、尿中白血球が 40/hpf（正常範囲：2～5/hpf）、尿中電解質が 3＋（正常範囲：0）、尿中細菌が極めて大量であった。2009 年 5 月 19 日、血液培養で大腸菌陽性であった。2009 年 5 月 20 日の臨床検査値は、WBC が $15.31\times10^3/\mu L$、好中球が 87.41%で、2009 年 5 月 22 日の臨床検査値は、尿蛋白が 0.18、尿中白血球が 1～3/hpf、尿中電解質が 2＋で、尿中細菌のみが検出された。尿培養では好気性菌陰性であった。シプロフロキサシン、アモキシシリン、クラブラン酸、メチルプレドニゾロン及びアセトアミノフェンが投与された。入院期間中に血液検査及び尿検査の値は改善した。2009 年 5 月 25 日、被験者は大腸菌性敗血症及び尿路感染から回復したと判断され、同日退院した。治験薬の投与はこれらの事象により休止され、次回の投与日が 2009 年 7 月 2 日に予定された。治験責任医師からは、大腸菌性敗血症及び尿路感染（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、両事象とも原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

大腸菌性敗血症及び尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PL006-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00858
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（右大腿部及び右足の丹毒）

被験者 PL006-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 58 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 30 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、総投与回数は 18 回であった。病歴は胃食道逆流性疾患及び深部静脈血栓症であった。既存症は、皮膚潰瘍（右手足の栄養障害性潰瘍）、血栓後症候群（右手足）、静脈瘤、2 型糖尿病、骨粗鬆症及び閉経後であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、グリクラジド、acenocoumarol 及びアレンドロン酸であった。

2007 年 11 月 11 日（治験薬の初回投与から 12 日後）、右大腿部及び右足の疼痛が出現した。2007 年 11 月 12 日、右大腿部及び右足に大きな有痛性紅斑が出現した。被験者は右大腿部及び右足の丹毒と診断され、皮膚科に入院した。静注用セフロキシム、静注用シプロフロキサシン、アセトアミノフェン、クロトリマゾール、ichthammol 及びポビドンヨードが投与された。丹毒に対しては、ポビドンヨード軟膏、ichthammol 溶液及びクロトリマゾール軟膏による局所治療も行われた。2007 年 11 月 16 日、治療薬が経口セフロキシムに切り替えられ、2007 年 11 月 17 日に経口シプロフロキサシンの投与が開始された。2007 年 11 月 19 日、潰瘍のスワブ検査で菌は検出されなかった。経口シプロフロキサシンの投与は 2007 年 11 月 21 日に中止され、セフロキシムの投与は継続された。この事象の発現後も併用薬は変更されなかった。被験者は 2007 年 11 月 21 日に良好な全身状態で退院し、皮膚の変化は明らかに減少した。自宅で使用するための ichthammol 溶液及びポビドンヨードが処方された。セフロキシムの投与は 2007 年 12 月 10 日に中止され、ichthammol 溶液及びポビドンヨードの投与は 2007 年 12 月 17 日に中止された。被験者は 2007 年 12 月 17 日には丹毒から回復したと判断された。2007 年 12 月 20 日（8 週目）、診察で丹毒の所見は認められなかった。治験薬の投与はこの事象により休止され、次回の投与日が 2007 年 12 月 20 日に予定された。治験責任医師からは、丹毒（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は併存疾患（栄養性下肢潰瘍形成）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、丹毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01178
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	軟部組織の良性新生物（右鼡径靭帯外側部の良性腫瘍）

被験者 PL007-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 52 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 27 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 8 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、胆嚢炎、胆嚢切除及びシェーグレン症候群であった。報告された既存症はすべて、SLE に関連するものであった。併用薬は、クロロキン、デソゲストレル＋エチニルエストラジオール合剤及びメチルプレドニゾロンであった。

2008 年 4 月 18 日（7 回目の治験薬投与から 3 日後）、右鼡径靭帯外側部に良性腫瘍が認められ、この部位に痛みが出現し始め、そのまま持続してわずかに悪化した。2008 年 4 月 21 日、痛みが持続したため、被験者はかかりつけ医を受診した。鼡径ヘルニアが疑われ、被験者は外科病棟に移された。2008 年 4 月 23 日、被験者は手術のため入院した。2008 年 4 月 24 日、手術が行われ、ヘルニアは認められなかったが、右鼡径靭帯外側部に隣接する腫瘍が見つかり、切除された。報告された臨床検査値は、WBC が 7.9、RBC が 4.16、Hb が 13.6、Hct が 38.9、平均赤血球容積（MCV）が 94、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）が 32.6、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）が 34.8、Plt が 260、血沈検査（ESR）が 22 mm/h、ナトリウムが 143 mmol/L、カリウムが 4.49 mmol/L、クロールが 111 mmol/L、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 27.8 秒、血清ブドウ糖が 90 mg/dL、クレアチニンが 0.8 mg/dL、尿素が 27 mg/dL であった。2008 年 4 月 26 日、被験者は良好な状態で退院した。腫瘍の病理組織検査結果は、リンパ節及び内因性組織の炎症性浸潤であった。被験者は 2008 年 4 月 24 日には軟部組織の良性新生物から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により休止され、2008 年 6 月 10 日に再開された。治験責任医師からは、軟部組織の良性新生物（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象の原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、軟部組織の良性新生物と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01208
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒） 好中球減少症（好中球減少症） 白血球減少症（白血球減少症）

被験者 SE002-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 6 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 5 日で、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は、重篤でない AE である丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された（14.3 項参照）。病歴は、丹毒（2007 年 12 月）及び胞隔炎であった。既存症は、認知障害、不眠症及び閉経であった。併用薬は、カルシウム、ヒドロキシジン、propiomazine、葉酸、メトトレキサート、プレドニゾロン及びナプロキセンであった。

2008 年 5 月 13 日（治験薬の初回投与から 7 日後）、顔面の左側に熱感及び発赤が出現した。2008 年 5 月 14 日、被験者は発熱（38～39° C）を来した。発赤は口の左端から頬部や側頭部に広がり、左耳周辺の皮膚が赤くなった。被験者はその後の 2008 年 5 月 17 日に入院し、外耳炎及び丹毒と診断された。臨床検査値は、WBC が $1.8\times10^3/\mu L$、好中球が $0.9\times10^3/\mu L$、C-反応性蛋白（CRP）が 51 であった [1]。静注用ベンジルペニシリンの投与が開始され、メトトレキサートの投与が一時的に中止された。コルチゾンが増量され、外耳炎の治療として Terra-Cortril 点耳剤の局所投与が行われた [1]。被験者の状態は 24 時間後に改善し、発熱は治まった。2008 年 5 月 19 日、臨床検査値は WBC が $1.76\times10^3/\mu L$、顆粒球が $0.37\times10^3/\mu L$、好中球が $0.37\times10^3/\mu L$、Hb が 119 g/L、CRP が 54 であった。2008 年 5 月 18 日、ベンジルペニシリンの投与が中止され、2008 年 5 月 19 日、経口 phenoxymethylpenicillin の投与が開始された。被験者は退院し、経口抗生物質の服用を計 7 日間継続した。2008 年 5 月 20 日、2008 年 5 月 19 日に好中球減少症が認められたためフィルグラスチムが投与された。2008 年 5 月 21 日の臨床検査値は、WBC が $2.73\times10^3/\mu L$、好中球が $1.3\times10^3/\mu L$、顆粒球が $1.30\times10^3/\mu L$、Hb が 122 g/L、PLT が 283 であった。被験者は 2008 年 5 月 21 日には好中球減少症及び白血球減少症から回復したと判断され、2008 年 5 月 26 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬の投与は丹毒、好中球減少症及び白血球減少症により休止され、2008 年 6 月 3 日に再開された。治験責任医師からは、丹毒（重度）、好中球減少症（生命を脅かすもの）及び白血球減少症（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、丹毒及び好中球減少症は治験薬が原因で発現した可能性が最も高く、白血球減少症は併用薬であるメトトレキサートが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には丹毒の SAE が複数発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 及び HGS1006-SL-01443 に詳述する。また、好中球減少症及び白血球減少症も上記とは別に発現しており、これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464

に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

丹毒、好中球減少症及び白血球減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01443
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）並びに 2 回目の丹毒の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は、貧血、白血球減少症及び好中球減少症であった。併用薬は、ヒドロキシジン、propiomazine、メトトレキサート、プレドニゾロン、ナプロキセン、カルシウム＋ビタミン D 合剤及び葉酸であった。

2008 年 9 月 28 日（6 回目の治験薬投与から 5 日後）、顔面の左側に再度発赤が出現し、耳から口へと広がった。被験者は丹毒と診断された。発熱はなく、触診で圧痛は認められなかった。かかりつけ医によりクリンダマイシンの投与が開始された。2008 年 9 月 28 日の臨床検査値は、Hb が 122 g/L、WBC が $2.70\times10^3/\mu L$、顆粒球が $1.80\times10^3/\mu L$、Plt が 243、2008 年 10 月 8 日の臨床検査値は、Hb が 119 g/L、WBC が $1.11\times10^3/\mu L$、顆粒球が $0.54\times10^3/\mu L$、Plt が 261 であった。被験者は 2008 年 10 月 7 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、丹毒（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には好中球減少症及び白血球減少症の SAE も発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464 に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

丹毒は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01499
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は好中球減少症であった。併用薬は、カルシウム＋ビタミン D 合剤、ヒドロキシジン、propiomazine、葉酸、メトトレキサート、プレドニゾロン、メトクロプラミド及びナプロキセンであった。

2008 年 7 月 9 日（3 回目の治験薬投与から 8 日後）、この被験者には再度丹毒が発現し、症状として顔面（顔面のどちら側であるかは記録されていなかった）の発赤及び疼痛が報告された。被験者は病院に連絡し、感染症科の医師が小規模な感染症と診断した。2008 年 7 月 1 日に白血球が $2.3\times10^3/\mu L$、好中球が $1.6\times10^3/\mu L$、2008 年 7 月 8 日に白血球が $2.9\times10^3/\mu L$、好中球が $2.0\times10^3/\mu L$ であった。phenoxymethylpenicillin が投与された。被験者は 2008 年 7 月 21 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、丹毒（中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は併用薬（メトトレキサート）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には丹毒の SAE が複数発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01443 に詳述する。また、好中球減少症及び白血球減少症の SAE も発現しており、これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464 に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒（14.3 項の叙述参照）により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

丹毒は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01464
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	好中球減少症（好中球減少症） 白血球減少症（白血球減少症）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）並びに 2 回目及び 3 回目の丹毒の SAE（それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 及び HGS1006-SL-01443 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は、貧血、白血球減少症及び好中球減少症であった。併用薬は、プレドニゾロン、ナプロキセン、ヒドロキシジン、propiomazine、カルシウム＋ビタミン D 合剤、葉酸及びクリンダマイシンであった。

2008 年 10 月 8 日（6 回目の治験薬投与から 15 日後）、白血球減少症及び好中球減少症が認められた。2008 年 9 月 28 日の丹毒の新規発現後（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01443）、2008 年 9 月 28 日から 2008 年 10 月 7 日までクリンダマイシンが投与された。皮膚症状は 2008 年 10 月 7 日に消失した。2008 年 10 月 8 日の血液検査で、白血球減少症（WBC が 1.11 $\times 10^3/\mu L$［正常範囲：3.50～8.80$\times 10^3/\mu L$］）及び好中球減少症（顆粒球が 0.54$\times 10^3/\mu L$［正常範囲：1.70～7.50$\times 10^3/\mu L$］）が認められた。これらの事象により入院が必要とは判断されなかった。2008 年 10 月 14 日、WBC が 3.09$\times 10^3/\mu L$、顆粒球が 2.12$\times 10^3/\mu L$ であった。被験者は 2008 年 10 月 14 日には好中球減少症及び白血球減少症から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、好中球減少症（重度）及び白血球減少症（軽度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、これらの事象はいずれも治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

好中球減少症及び白血球減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SK001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01544
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	病的骨折（胸椎体の骨粗鬆症性骨折）

被験者 SK001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳白人女性。2008 年 3 月 19 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 13 日で、計 18 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、骨粗鬆症、僧帽弁狭窄、十二指腸潰瘍、補助人工心臓の使用、閉経後、高血圧であった。併用薬に、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、カルシウム、リセドロン酸、ロサルタンが含まれていた。

2008 年 11 月 17 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 47 日後に、胸椎体の病的骨折が生じ、被験者は入院した。本情報は、被験者の息子から電話で提供された。入院中、被験者は背部痛を経験した。最終診断として、胸椎の病的骨折を伴う骨粗鬆症が確定された。2008 年 11 月 20 日までに病的骨折は回復（後遺症あり）と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、病的骨折（中等度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SK001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01279
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（呼吸困難）

被験者 SK001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 55 歳白人女性。2008 年 4 月 29 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 6 月 24 日で、計 16 回投与された。2009 年 7 月 30 日、腸出血の SAE のためにベリムマブの投与が中止となった（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01812 を参照）。病歴は、乳房嚢胞と切除であった。合併症は、骨粗鬆症、腎嚢胞、閉経後であった。併用薬に、プレドニゾロン、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、メロキシカムが含まれていた。

2008 年 6 月 25 日、被験者は体調が悪かった。2008 年 6 月 26 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 29 日後の朝、被験者は体調が良く、治験薬の注入のために診療所を訪れた。治験薬の注入前に、被験者に発熱と呼吸困難がみられた。そのため、治験薬は投与されなかった。2008 年 6 月 27 日、再び症状が発現し、被験者は評価のために入院した。心電図は正常で、赤血球沈降速度（ESR）は 98 mm/hr（正常範囲 3～8 mm/hr）、白血球 5.2 × 10^3/μL（正常範囲：4～9× 10^3/μL）であった。2008 年 6 月 27 日までに呼吸困難は回復した。呼吸困難のためにベリムマブの投与は中断され、2008 年 7 月 24 日に再開された。治験責任医師は、呼吸困難（軽度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は腸出血の SAE を経験し、本事象は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01812 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SK001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01812
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腸出血（腸出血）

2008 年 6 月 27 日、被験者 SK001-002 は、2008 年 6 月 26 日に発現した呼吸困難のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01279 を参照）。本事象以降に追加された病歴の報告はなかった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、メロキシカム、ファモチジン、シクロスポリンが含まれていた。

2009 年 6 月 20 日、被験者は胃痛のためにファモチジンの使用を開始した。2009 年 6 月 24 日、ベリムマブ 1 mg/kg の 16 回目の投与日に血便が発現し、被験者は胃腸科に入院した。ヘモグロビン値（Hb）は 9.2（正常範囲：12.0～15.6）であった。シクロスポリンの投与が中止された。2009 年 6 月 25 日までに、腸出血は回復した。2009 年 6 月 26 日、治験責任医師は電話で、被験者が腸出血のために入院したことを知らされた。胃内視鏡検査で異常は認められなかった。当初ベリムマブの投与は中断であったが、その後 2009 年 7 月 30 日に腸出血の事象のために中止となった。ベリムマブの最終投与は 2009 年 6 月 24 日であった。2009 年 8 月 25 日、小腸内視鏡検査は大腸の 2 つの潰瘍を示し、その時点で潰瘍は出血していなかった。腸潰瘍の生検は実施されなかった。2009 年 8 月 25 日～2009 年 9 月 25 日に、被験者は経口スクラルファートによる治療を受けた。治験責任医師は、腸出血（重度）は、ベリムマブと関連あるかもしれないとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

腸出血は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US012-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00814
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎再燃） 多発性単ニューロパチー（多発単神経炎）

被験者 US012-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳アラスカ人、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 8 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 9 月 25 日で、計 3 回投与された。2007 年 11 月 12 日、被験者が治験実施計画書で許可されていない薬物療法（シクロフォスファミドの静脈内投与）を求めたため、ベリムマブの投与は中止となった。病歴は、帯状疱疹、中耳炎、肺炎、上気道感染、尿路感染、高コレステロール血症、痙攣、鼻出血、血管浮腫であった。合併症は、リンパ節腫脹、季節性アレルギー、慢性副鼻腔炎、四肢（腓腹）の疼痛、喘息、高血圧、腎炎であった。併用薬に、アルブテロール、ミコフェノール酸、バルサルタン、セチリジン、ヒドロキシクロロキン、メチルプレドニゾロン、ニカルジピン、モメタゾン、エナラプリル、硫酸鉄、ラベタロール、モダフィニルが含まれていた。

2007 年 10 月 15 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 20 日後に、被験者は 2 日間の両側足痛、ピリピリ感としびれ感を伴う右足筋力低下、右足で体重を支えられないことを訴えて、緊急治療室（ER）を受診した。被験者は疼痛を、灼熱痛（10 ポイントの疼痛尺度中 8）が足首からつま先に放散し、軽く触ると痛みが増すと記述した。身体検査から、右下肢に紅斑があり、熱を持っており、触ると痛みがあり、特に背面で顕著であることがわかった。左下肢は触ると痛みがあったが、発赤はなかった。足背動脈の脈拍は 2+で、浮腫はなかった。体温は 38.2℃であった。被験者は前月にループスに続発する発熱及び悪寒もあったことを報告した。臨床検査から、クレアチニン 1.6 mg/dL、赤血球沈降速度 55 であることがわかった。胸部 X 線フィルムに異常はなかった。プレガバリンによる治療を受けた。体温は 39.3℃に上昇し、アセトアミノフェンを投与された。被験者は腎機能不全のために入院した。入院後、クレアチニン値が 1.84 mg/dL に上昇した。静注輸液とメチルプレドニゾロンによる治療が開始された。2007 年 10 月 17 日、臨床検査で血小板 101 × 10^9/L、Hb 9.3 g/dL であることがわかった。胸椎及び腰椎の磁気共鳴画像は、右の小さな胸水と T7 から T8 の小さな中心型椎間板ヘルニアを示し、その結果軽度の脊柱管狭窄が生じていた。2007 年 10 月 23 日、筋電図検査で多発性単ニューロパチーであることが明らかになった。2007 年 10 月 26 日、シクロフォスファミド、プレガバリン、アセトアミノフェンによる治療が開始された。2007 年 10 月 29 日までに、クレアチニン値が 1.40 mg/dL まで下がり、血圧は安定していた。2007 年 10 月 31 日、被験者は退院し、状態は安定しており、ループス腎炎と多発性単ニューロパチーは軽快した。被験者は追跡不能だと考えられたが、最終来院時（日付不明）に、ループス腎炎と多発性単ニューロパチーは軽快したと判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）と多発性単ニューロパチー（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE がループス腎炎と多発性単ニューロパチーの原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及び多発性単ニューロパチーと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US012-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01860
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（［右下肢の］帯状疱疹）

被験者 US012-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳白人女性。2008 年 8 月 4 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 22 日で、計 20 回投与された。病歴は、ワクチンに対するアレルギー（インフルエンザ）、消化管血管炎、中耳炎と鼓膜切開、肺炎であった。合併症は、貧血、薬物過敏症（アモキシシリン、フロセミド、メチルプレドニゾロン）、心雑音、高コレステロール血症であった。併用薬は、カルシウムとビタミン D、エナラプリル、アトルバスタチン、ミコフェノール酸、硫酸鉄、メチルプレドニゾロン、ニフェジピンであった。

2009 年 8 月 22 日、ベリムマブの 15 回目の投与から 18 日後に、右腰部の疼痛が発現した。オキシコドン／アセトアミノフェンを 1 錠服用したが、疼痛は緩和されなかった。2009 年 8 月 23 日、被験者は右大腿に放散する右腰部疼痛を伴う「坐骨神経痛」を訴えて来院した。被験者は疼痛を 10 ポイント尺度の 8 と評価し、時々「うずくような痛み」が生じ、「骨を折られるような痛み」が生じることもあり、常に灼けつくような痛みだと記述した。発熱、悪心、嘔吐、腹痛はなかった。同日、被験者は入院した。入院時の尿検査は、尿蛋白値 25 mg/dL、高い白血球エステラーゼ濃度、白血球 30～50／高倍率視野、中等度の量の上皮細胞、少数の細菌を示した。尿検体は培養に回された。全血球数から、WBC 3.33 × 10^9/L、好中球 50.8%、Hb 11.6 g/dL、血小板数 235 × 10^9/L であることがわかった。被験者は、尿路感染の疑いに対してスルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた。他の臨床検査に異常はなかった。ループス再燃を示す血清学的エビデンスはなかった。骨盤及び右股関節の X 線フィルムは、右股関節又は骨盤の急性骨折又は脱臼を示さなかった。腹部及び骨盤の造影剤を用いない CT スキャンは、結石又は水腎症を示さなかった。右付属器の軽度の突出が認められた。

2009 年 8 月 24 日、右殿部、右大腿、右脚に帯状疱疹と一致する小水疱が発現した。被験者はアシクロビル、プレガバリン、ヒドロモルフォン、オキシコドンによる治療を受けた。尿培養は陰性で、スルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与は中止された。2009 年 8 月 24 日、被験者は退院した。2009 年 9 月 4 日までに、帯状疱疹は回復した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併用薬のミコフェノール酸モフェチルとメチルプレドニゾロンによる免疫抑制が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US014-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01576
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛） 下気道感染（下気道感染）

被験者 US014-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳黒人女性。2007 年 8 月 7 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 23 日で、計 19 回投与された。病歴は胆石症と胆嚢切除、血中コレステロール増加、女性不妊症であった。合併症は、鉄欠乏性貧血であった。併用薬に、カルシウム／ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、プレドニゾン、グルコン酸第一鉄、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 12 月 2 日、ベリムマブの 18 回目の投与から 33 日後に、被験者は右上腹部痛、悪心、嘔吐、胸痛を訴えて緊急治療室を受診した。評価のために被験者は入院した。入院時、体温は 38.2℃であった。肺胞呼吸音が認められ、低音性連続性ラ音はなかった。腹部は柔らかく、圧痛があり、2～12 の腸雑音が認められた。WBC が 15.72 K/uL に増加し、好中球は 83.9%で、肝機能検査値が上昇し、AST は 134、ALT は 124 であった。腹部の CT スキャンで異常は認められなかった。2008 年 12 月 3 日、肝臓の超音波画像と二重ドプラ超音波検査の結果は正常であった。肝炎検査の結果は陰性であった。単純ヘルペスウイルス IgM 抗体が、1:10 の力価で検出された。心エコー図で、軽度の僧帽弁逆流が認められ、心臓弁疣贅はなかった。嘔吐は回復したが、熱は下がらなかった。2008 年 12 月 4 日、胸部 X 線フィルムは両下肺野の細い線密度を示し、これは亜区域性無気肺を示していると思われた。地固め的変化又は肺炎性浸潤の明確なエビデンスは認められず、肺野の拡大は不良であった。翌日の反復胸部 X 線フィルムは、両側肺底部の無気肺／浸潤を示し、以前の観察よりもやや悪化していた。2008 年 12 月 5 日、尿培養は増殖を示さなかった。2008 年 12 月 6 日、Clostridium difficile の便検査は陰性であった。発熱は、下気道感染に続発した可能性があった。腹痛の病院は不明のままであった。被験者は、ピペラシリン／タゾバクタム、シプロフロキサシン、エノキサパリン、モルヒネ、オキシコドン／アセトアミノフェンによる治療を受けた。2008 年 12 月 8 日、血液培養は 5 日間のインキュベーション後に増殖を示さなかった。臨床検査の結果は、WBC 11.26 K/uL、好中球 74.4%、AST 14、ALT 25 であった。無熱になり、下気道感染と腹痛は 2008 年 12 月 9 日までに回復した。同日、被験者は退院し、経口シプロフロキサシンを継続した。本事象のためにベリムマブの投与は中断され、次回投与は 2008 年 12 月 23 日であった。治験責任医師は、下気道感染（中等度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（ウイルス感染）及び併用薬のプレドニゾンとレフルノミドが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、腹痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE 及び併用薬のプレドニゾンとレフルノミドが原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛及び下気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01536
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	顎関節症候群（顎関節機能不全）

被験者 US015-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 60 歳白人女性。2008 年 8 月 5 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 21 日で、計 18 回投与された。病歴は、胃食道逆流性疾患、胆嚢炎と胆嚢摘出術、子宮平滑筋腫、痙攣、乳房嚢胞切除、子宮摘出であった。合併症は、線維筋痛、骨粗鬆症、脊髄の良性新生物、うつ病、線維嚢胞性乳腺疾患、高血圧であった。被験者はタバコ製品も定期的に使用しており、1 日当たり 1 箱喫煙していた。併用薬に、総合ビタミン剤、オメガ 3、ビタミン E、フェノバルビタール、イバンドロン酸、葉酸、メトプロロール、カルシウム／ビタミン D、メトトレキサート、アセトアミノフェン／オキシコドン、プレドニゾン、アセチルサリチル酸が含まれていた。

2008 年 11 月 1 日、ベリムマの 5 回目の投与から 1 日後に、顎痛が発現し始めた。2008 年 11 月 4 日、被験者は緊急治療室（ER）で評価され、アセトアミノフェン／ヒドロコドンによる治療を受けた。2008 年 11 月 7 日、被験者は、顎痛が改善しなかったことを訴えて ER を再受診した。嚥下に伴って疼痛が増加した。胸痛や息切れは認められなかった。顎痛はニトログリセリンが奏効した。心臓の検査から、心電図の洞調律は正常で、トロポニン値は陰性であることがわかった。被験者は評価のために入院した。2008 年 11 月 8 日、被験者はヒドロモルフォンの静脈内投与による治療を受け、顎痛は改善したと報告した。身体検査から、圧痛のある顎下領域、圧痛のある前頸部リンパ節腫、顎関節痛と圧痛が明らかになった。顎の X 線フィルムで骨壊死は陰性であった。心電図で、時折心室性期外収縮を伴う洞調律が明らかになった。顎関節症候群が診断された。尿検査で尿路感染も認められた（尿中 WBC > 50/高倍率視野）。スルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた。2008 年 11 月 8 日、被験者は、抗生物質と鎮痛剤を処方されて退院し、経過観察のために耳鼻咽喉科の専門医を受診するよう勧められた。顎関節症候群は未回復と判断された。

2008 年 11 月 8 日、退院日の夕方、被験者は頭部がフラフラし、車にのっている間にかなりの発汗が生じた。突然の発症であった。卒倒しそうになったが、意識を失うことはなかった。短時間の腹痛も生じた。救急車で ER に運ばれた。ER に着くと体調は良くなっていた。血圧は 136/70 mmHg、脈拍は 60 bpm であった。本事象の持続期間は約 1 時間であった。身体検査で異常は認められなかった。心電図は、洞調律は正常で、ST-T 変化はないことを示した。被験者は、安定した状態で家に戻った。顎関節症候群は 2009 年 1 月 12 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、顎関節症候群（中等度）はベリムマブと関連なし、変形性関節症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 6 月 26 日、2009 年 1 月 12 日に変形性関節症は回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、顎関節症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01665
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸の炎症（非感染性突発性胃腸炎）

被験者 US017-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳黒人女性。2008 年 1 月 24 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 18 日で、計 20 回投与された。病歴は回転性めまい、感覚異常、子宮卵管切除であった。合併症は、白内障、眼乾燥、便秘、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、腰椎骨折、胸椎骨折、高脂血症、低カリウム血症、背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、骨粗鬆症、頭痛、感覚鈍麻（両側の手指と足指）、記憶障害、不安、間質性肺疾患、脱毛症、閉経後、高血圧、腹膜炎であった。併用薬に、ロラゼパム、ランソプラゾール、アテノロール、リドカイン、アミトリプチリン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アザチオプリン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、トリアムシノロン、カリウム、プレドニゾン、アルブテロール、ヒドロクロロチアジドが含まれていた。

2009 年 2 月 3 日、被験者は 1 週～10 日前から悪心、胸焼け、下痢があり、さらに進んで心窩部痛及び胸痛になったと訴えて、治験実施施設を訪れた。被験者は評価を受け、感染の疑いに対してレボフロキサシンによる治療を受けた。ヒドロコドン／アセトアミノフェンも投与されたが、ごくわずかな緩和がみられただけであった。

2009 年 2 月 4 日、ベリムマブの 15 回目の投与から 13 日後に、被験者は胸痛と腹痛を呈して緊急治療室（ER）を受診し入院した。被験者は、胸痛は圧迫するような鋭い痛みで、胸部と背部に広がり、まるで「背中に何か重いものがのっかっているようだ」と疼痛を記述した。被験者は労作時に息切れが生じ、安静時の緩和はごくわずかであることも報告し、左腕のピリピリ感を伴う左胸部の疼痛を訴えた。入院時に、血圧 106/59 mmHg、脈拍 94 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 37.2℃、鼻カニューレを介した酸素 3L 下で酸素飽和度 97%であった。身体検査で、左肺下葉の軽度の喘鳴が認められた。腹部は柔らかく、圧痛はなかった。胸部 X 線フィルムで、急性心肺病変のエビデンスは認められなかった。軽度の心拡大と両側無気肺が認められた。心電図で、S-T 及び T 波異常が見られ、外側虚血の可能性があったが、以前の結果と比較して変化はなかった。トロポニン値を 3 回計測し、それぞれ陰性であった。入院時の臨床検査に異常はなかった。だが、2009 年 2 月 5 日までに、臨床検査から沈降速度 58 mm/h、ACE 値 22、CRP 2.47 であることがわかった。心エコー図は、左心室弛緩障害と一致する左心室拡張期充満異常がみられ、駆出率は 65～70%で、わずかな心膜液貯留が認められた。心臓負荷試験で心筋虚血は陰性であった。反復胸部 X 線フィルムは、実質の瘢痕形成を示す線形領域と両肺下葉の板状無気肺を示したが、これらの所見は 2007 年 3 月 2 日以降の以前の検査でも見られた。胸椎の骨粗鬆症の変形性関節症性変化と胸椎中部及び下部の複数の圧迫骨折による変形も認められた。心臓の大きさは正常で、活動性炎症性疾患又は肺腫瘤は見られなかった。腹部及び骨盤の CT スキャンで、両側肺底部の瘢痕が認められ、

古い右側肋骨骨折と複数の圧迫変形が見られたが、これらは以前の検査時にも見られた。小さな左単純性腎嚢胞が認められた。急性冠不全症候群は除外された。

その後、2009 年 2 月 5 日に、リウマチ専門医を受診した。身体検査時に、間欠的な両側肺底部のベルクロ・ラ音と肺の間欠的喘鳴が認められた。胸骨左側の第 III、IV、V 肋骨で胸壁圧痛が認められた。腹部は柔らかく、心窩部圧痛と上腹部圧痛がみられた。腸雑音は正常であった。さらなる治療の詳細は提供されなかった。2009 年 2 月 7 日、被験者は退院した。治験責任医師が決定した最終診断は胃腸の炎症で、胃腸の炎症は 2009 年 2 月 7 日に回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、胃腸の炎症（重度）はベリムマと多分関連なし、本事象は胃腸炎が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、関節痛の SAE が発現し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01845 に詳述されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸の炎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01845
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	関節痛（両側性股関節痛の悪化）

2009 年 2 月 4 日、被験者 US017-002 は胃腸の炎症のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01665 を参照）。乳房の良性新生物と骨盤痛がその時点から報告された。併用薬に、ロラゼパム、ランソプラゾール、アテノロール、リドカイン、アミトリプチリン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アザチオプリン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、トリアムシノロン、カリウム、プレドニゾン、アルブテロール、ヒドロクロロチアジド、ゾルピデムが含まれていた。

2009 年 6 月 19 日、関節痛（中等度）が発現し始めた。2009 年 7 月 15 日、ベリムマブの 20 回目の投与（最終投与）から 27 日後に、被験者は関節痛の悪化（両側性股関節痛の悪化）を報告した。2009 年 7 月 29 日、被験者は評価のために診療所を受診した。心電図（ECG）の T 波逆転と股関節痛の悪化のために、診療所から緊急治療室（ER）に回された。被験者は両側性股関節痛を呈して ER を受診し、股関節痛を 10 ポイント中 10 と評価した。被験者は疼痛を大腿と腰部に放散する拍動痛と記述した。被験者は杖を使って歩行することができたが、歩行／活動によって疼痛が悪化した。被験者は自宅で、疼痛緩和のためにアセトアミノフェン／ヒドロコドンを使用していた。だが、これらの薬剤は役にたたなくなっていた。2009 年 7 月 29 日、被験者は右側胸痛に気付き、通常胸痛は股関節痛に悩まされているときに生じた。胸痛は息切れ、発汗、悪心、嘔吐と関連がなかった。被験者が ER にいる間に実施した臨床検査から、カリウム低値（3.1 mmol/L）が明らかになり、カリウムが補充された。さらに、臨床検査から、WBC 5.71 TH/UL、好中球 79.5%、Hb 10.9 gm/dL、Hct 33.5%、血小板数 251 TH/Ul、カルシウム 9.2 mg/dL、グルコース 159 mg/dL、トロポニン I 0.08 ng/mL であることがわかった。ECG から、胸部誘導の T 波逆転を伴う洞調律が明らかになった。2009 年 7 月 29 日、被験者は胸痛と股関節痛の精密検査のために入院した。

入院時、被験者は「吐きそう」だと感じたが、嘔吐しなかったと報告した。めまいがし、疼痛がひどかった。血圧 140/86 mmHg、脈拍 76 bpm、体温 36.4℃、呼吸数 16 回/分であった。身体検査で、全身筋力低下、両側性のわずかな浮腫、歩行時の股関節痛が認められた。被験者の歩行は不安定で不均衡であった。両側股関節の X 線フィルムで、骨折又は脱臼は認められなかった。上関節面に隣接する右大腿骨頭にかすかな三日月形の透亮部が認められ、虚血性骨壊死が懸念された。ECG のさらなるレビューで、T 波逆転は慢性的で、2006 年の以前の ECG から変化していないことがわかった。その後のトロポニン検査は陰性であった。胸痛は非心臓性だと判断された。モルヒネと詳細不明の静注薬によって治療が行われた。2009 年 7 月 30 日のカリウム値は 3.4 mmol/L であった。被験者は経口鎮痛薬に移行し、2009 年 7 月 30 日に退院した。両側股関節痛の外来精密検査と磁気共鳴画像法（MRI）が予定された。だが、被験者は外来患者として MRI の追跡検査は受けないことを選択した。関節痛の事象（両側股関節痛の悪化）は 2009 年 7 月 31 日までに回復と判断された。被験者への治

験薬の最終投与は本事象前であったため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、関節痛（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01577
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	びらん性食道炎（びらん性食道炎）

被験者 US017-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 52 歳白人女性。2008 年 4 月 15 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 3 日で、計 20 回投与された。病歴は、脳血管発作、心房粗動、心臓アブレーションであった。合併症は、慢性疾患の貧血、うっ血性心不全、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、シェーグレン症候群、小脳性運動失調、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔うっ血、閉経後、タバコ使用者（1 日 0.5〜1 箱）、高血圧であった。併用薬に、セルトラリン、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、エソメプラゾール、エスゾピクロン、ニコチン（パッチ剤）、ビタミン B12、ビタミン B12／ビタミン B6／葉酸、チオトロピウム、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、硫酸鉄、メトプロロール、イバンドロン酸、クロナゼパムが含まれていた。

2008 年 11 月 29 日、ベリムマブの 10 回目の投与から 4 日後に、重度の胸痛、顎痛、頭痛が生じ始め、1 度嘔吐した。被験者は、嚥下痛も訴え、胸骨下に絞られるような絞扼感が生じ、胸骨中部から下部に食べ物が詰まった感じが突然発現すると記述した。個体と液体で症状は同じであった。ヒドロコドン／アセトアミノフェンを使用後に幾分症状が緩和された。口腔の痛み、発熱、悪寒はなかった。2008 年 12 月 1 日、気管支炎の疑いに対してアジスロマイシンによる外来治療が開始された。2008 年 12 月 2 日、乾性咳嗽が発現した。被験者は胸壁全体にわたる胸膜炎性胸痛を訴え、胸痛は咳嗽に伴って悪化した。通常の日常活動を中止し休息をとる必要が生じるほどの疲労もあった。治験実施施設での検査時に、バイタルサインは安定しており、被験者は息切れはないと答えた。被験者は緊急治療室に送られ、その日の夕方入院した。身体検査から、聴診時に両側に雑音はなく、心拍数とリズムは規則的で、血圧は正常範囲内であることがわかった。被験者は嚥下困難で、胸部触診で疼痛が再現された。入院時の臨床検査から、WBC 11.37×10^3/mcL、好中球数 10.34×10^3/uL、好中球 90.9%、リンパ球 6.6%、RBC 3.48×10^6/mcL、Hb 12.2 g/dL、Hct 36.6%、血小板 148×10^3/mcL、トロポニン 0.01 ng/mL、D ダイマー0.35 ug/mL、クレアチニンキナーゼ（CK）64 U/L、CKMB 0.4 ng/mL、CKMB 指数 0.6、クレアチニン 1.3 mg/dL であることがわかった。2008 年 12 月 3 日の臨床検査は、WBC 数が 7.36×10^3/mcL、好中球数 5.48×10^3/mcL、好中球 74.6%に減少したことを示した。尿検査は、微量の蛋白とわずかな細菌を示した。尿培養は、Staphylococcus 種が 10,000 CFU/ML 未満であることを示した。血液培養は陰性であった。バリウム嚥下検査は陰性であった。ビスフォスフォネートを使用することで食道炎のリスクが増大するため、被験者が使用していたイバンドロン酸は保留となった。パントプラゾール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾンの用量は現状維持であった。2008 年 12 月 4 日、被験者は経胸壁心エコー像を調べ、エコー像は正常範囲内であった。食道胃十二指腸内視鏡検査で胃食道接合部周囲のびらんが明らかになり、複数の線状びらんが胃食道接合部から近位に広がっていた。裂孔ヘルニアと胃炎も認められた。食道遠位部の生検で、重度ではあるが非

特異的な食道炎が確証された。被験者は、びらん性食道炎と診断された。食道潰瘍形成の原因は組織学的に不確定であった。胸部 CT スキャンは陰性であった。パントプラゾール、モルヒネ、swish-and-swallow による治療を受けた。2008 年 12 月 5 日、被験者は安定状態で退院した。びらん性食道炎は 2008 年 12 月 5 日までに回復と診断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、びらん性食道炎（中等度）はベリムマブと関連なし、併存症（胃食道逆流性疾患）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、びらん性食道炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01506
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の悪化）

被験者 US019-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳黒人女性。2007 年 12 月 20 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 15 日で、計 18 回投与された。病歴は、口腔カンジダ症、乳管内乳頭腫（両側性）、手根管症候群と代償不全、異所性妊娠、良性乳房腫瘤除去、両側卵巣摘出術であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、胸痛、異常体重減少、変形性関節症、記憶障害、うつ病、不眠症、高血圧、不安であった。被験者は、過去数ヵ月間心理社会的ストレスを受けていた。併用薬は、総合ビタミン剤、アセチルサリチル酸、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、リシノプリル、アセトアミノフェン／コデイン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、ナイスタチン、トリアムシノロン、アルブテロール、プレドニゾン、ジアゼパムであった。被験者はうつ病に対してセルトラリンを使用していたが、処方してもらった薬を使い果たし、最後に服用したのは 2008 年 9 月 17 日であった。

2008 年 10 月 8 日、ベリムマブの 10 回目の投与から 57 日後に、被験者は積極的な自殺及び殺人念慮のために精神科の緊急治療室（ER）に連れてこられた。被験者は、車で治験施設に来る途中、別の車のせいで横道にそれてしまったと報告した。被験者は絶望し、処方されているヒドロコドン／アセトアミノフェンを全て服用して自殺を図ると脅した。被験者は家族に殺意を抱いていたが、計画を立ててはいなかった。被験者は精神科の ER で、疲労、筋肉痛、関節痛、胸痛を訴えた。これらの愁訴のために、被験者はさらなる評価のために医療機関に入院した。臨床検査から、補体因子 C3 が 74 mg/dL で、補体因子 C4 が 13 mg/dL であることがわかった。赤血球沈降速度（ESR）は正常範囲の境界線上であった。胸部 X 線写真、全血球数（CBC）、血液生化学検査、尿検査、エタノール値は全て正常であった。ループス再燃が疑われたため、メチルプレドニゾロンによる治療を受けた。だが翌朝（2008 年 10 月 9 日）の評価後に、リウマチ専門医は被験者の症状はループス再燃と関連している可能性は低く、根底にあるうつ病と一致している可能性が高いことを示した。被験者の症状はループス再燃ではなく、情緒的なものであることを被験者も認めた。プレドニゾンの用量は 5 mg 1 日 2 回に減量された。心電図と心筋酵素は全て正常範囲内であった。したがって、被験者の胸痛は筋骨格系痛である可能性が高かった。

2008 年 10 月 9 日、被験者は内科的に安定しており、積極的な自殺及び殺人念慮の管理のために精神科 ER に回された。セルトラリンによる治療が開始され、ジアゼパム、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アセトアミノフェンは中止するよう指示された。被験者は家族と一緒にカウンセリングを受け、自宅での責任／ストレスを軽減する対策が講じられた。うつ病の悪化は、2009 年 1 月 8 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、うつ病（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の根底にあるうつ病とセルトラリンの中止が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01712
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（注入反応）

被験者 US022-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2008 年 4 月 1 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 18 日で、計 16 回投与された。2009 年 6 月 15 日、被験者からの依頼でベリムマブの投与が中止となった。病歴は、白内障と白内障手術、網脈絡膜症、皮膚炎、股関節形成（両側）、深部静脈血栓症であった。合併症は、僧帽弁閉鎖不全症と脱出、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、抗リン脂質抗体症候群、高脂血症、骨壊死（股関節と肩関節）、骨粗鬆症、片頭痛、うつ病、不眠症、卵巣機能不全（薬物誘発性）、肺高血圧症、蕁麻疹、閉経（薬物誘発性）、薬物過敏症（ナプロキセン、メトクロプラミド、プロクロルペラジン、セレコキシブ）であった。併用薬に、カルシウム／ビタミン D、鉄、ラニチジン、レボチロキシン、セチリジン、シンバスタチン、プレドニゾン、スマトリプタン、リセドロン酸、総合ビタミン剤、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アムロジピン、ワルファリン、ノルトリプチリン、アルプラゾラム、ゾルピデム、アムロジピンが含まれていた。

被験者は、注入反応発現の前月に片頭痛を経験していた。被験者にスマトリプタンに伴う有害事象歴はなかった。注入反応前のスマトリプタンの最終投与は 2009 年 3 月 24 日で、有害事象は生じなかった。これまでの治験来院中に注入反応が生じたことはなかった。

2009 年 3 月 31 日、被験者はベリムマブの 15 回目の投与を受けた。注入前に前投薬は受けておらず、非ステロイド性抗炎症薬も使用していなかった。注入後、被験者は退院し、非常に寒気がすると報告した。15 分以内に腓腹と足にピリピリ感が生じ、気が遠くなって座り、胸部に絞扼感が生じ、呼吸が困難で、咽頭及び舌が腫れているように感じ、悪寒がしたと報告した。この時点で、血圧は 135/82 mmHg、心拍数は 93 bpm、体温は 35.7℃であった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、ジフェンヒドラミン、輸液による治療が行われた。1 時間以内に、被験者は正常になった。さらに 1 時間観察した後、同日、被験者は自宅に退院した。注入反応はその時点で回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、注入反応（生命を脅かすもの）はベリムマブと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

注入に伴う反応は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US024-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01337
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	低酸素症（低酸素血症） 術中出血（肝生検中の肝臓からの出血）

被験者 US024-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳アラスカ人、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 4 月 24 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 10 日で、計 20 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、胃食道逆流性疾患、肥満、変形性関節症、アレルギー性鼻炎、高血圧、糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬にナプロキセン、メドロキシプロゲステロン、葉酸、メトトレキサート、エソメプラゾール、プロポキシフェン／アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、モメタゾン、プレドニゾン、イブプロフェン／プソイドエフェドリン、イスラジピンが含まれていた。被験者は自宅で、酸素なしの水 13 cm で持続的気道陽圧法（CPAP）を使用していた。

2008 年 6 月 2 日、被験者は肥満（BMI 41.6）について手術介入の術前相談を受けた。調査は、被験者の病歴及び身体検査に変化はないことを示した。医師は、腹腔鏡下調節性胃バンド挿入と裂孔ヘルニア修復を勧めた。2008 年 6 月 9 日の術前 X 線フィルムは、急性心肺疾患はないことを示した。2008 年 6 月 12 日、ベリムマブの 16 回目の投与から 16 日後に、被験者は腹腔鏡下調節性胃バンド挿入と腹腔鏡下裂孔ヘルニア修復を受けた。投薬に、ヘパリン、セフォタキシム、バンコマイシン、ファモチジン、アルブテロール、イプラトロピウム、ラベタロール、レブアルブテロール、モルヒネ、静注輸液、全身麻酔が含まれていた。手術中に、被験者の肝臓が脂肪浸潤で肥大していることがわかり、外科医によって「柔らかく脆弱」と記述された。肝生検が実施され、肝生検に術中出血（肝臓）が伴った。そのため手術時間が延長された。推定失血量は 150～200 mL であった。肝臓の裂傷をドレナージするためにドレナージ管を留置した。抜管後、被験者は回復室に運ばれた。被験者は低換気及び低酸素になり、さらに 2 時間再挿管を必要とした。はっきりと覚醒した後、無事に抜管され、フェースシールドが装着された。呼吸器科医による身体検査で、肺底の呼吸音が低下し、時折ラ音が認められるが、喘鳴はないことがわかった。血圧は 139/93 mmHg、心拍数は 113 bpm、呼吸数は 18 回／分、酸素飽和度は 3L 鼻カニューレ下で 97%であった。動脈血ガスから軽度の代謝性アシドーシスが明らかになった。臨床検査の結果は、WBC 16.8、Hb 12.3、血小板 225,000、クレアチニン 1.1、重炭酸塩 22 であった。呼吸困難、低酸素、病的肥満に続発する低換気症候群、胃の腹腔鏡下手術に続発する依存性無気肺が診断された。インセンティブ・スパイロメトリー、夜間の CPAP、胸部 X 線写真による経過観察によって治療された。被験者は低酸素と肝臓の出血のために一晩入院した。2008 年 6 月 13 日、胸部 X 線フィルムは左下葉の無気肺又は軽度の肺臓炎、少量の左胸水、右上葉の区域性無気肺を示した。上部消化管系は正常な術後外観を示した。低酸素と術中出血は 2008 年 6 月 13 日までに回復と判断され、被験者は同日退院した。

2008 年 6 月 17 日、肝生検の病理結果は、顕著な微小空胞変性及び大滴性脂肪変性を示した。軽度の慢性炎症及び軽度の局所門脈線維症がみられた。脂肪症を伴う肝肥大は、グルココルチコイドの使用で見られる薬物効果又は病的肥満に一致すると考えられ、肝臓の出血及び脆弱性は生検で報告された脂肪症と一致すると考えられた。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、低酸素（重度）はベリムマブと関連なし、睡眠時無呼吸が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、術中出血（重度）はベリムマブと関連なし、脂肪肝が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、低酸素症及び術中出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01183
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（ウイルス性疾患、消化管）

被験者 US025-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳多民族の女性。2007 年 10 月 30 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 25 日で、計 16 回投与された。2008 年 12 月 16 日、治験実施計画書逸脱のために、ベリムマブの投与が中止となった。Day 168 に、被験者のプレドニゾンの投与量が被験者のベースライン投与量を超えていた。病歴はベックウィズ・ヴィーデマン症候群であった。合併症は、季節性アレルギーであった。併用薬に、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、トリアムシノロン、プレドニゾンが含まれていた。

2008 年 5 月 5 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 20 日後に、被験者は臍に放散する心窩部の重度の間欠的な鋭い腹痛を呈して緊急治療室（ER）を受診した。突然発症した腹痛は 4 時間にわたって悪化した。悪心と嘔吐もみられたが、下痢や発熱はなかった。被験者は疼痛を 10 ポイント中 10 と評価し、評価のために入院した。バイタルサインは、体温 36.2℃、呼吸数は 20 回/分、ルームエアで酸素飽和度 98%、心拍数 70 bpm、血圧 129/83 mmHg であった。被験者は静注輸液、ラニチジン、ヒドロモルフォン、オンダンセトロンによる治療を受けた。臨床検査の結果は、RBC 3.55×10^{6}/cumm、Hb 10.8 g/dL、Hct 31.5%、WBC 7.8、好中球 86%であった。急性腹部造影は正常で、心電図も正常であった。2008 年 5 月 6 日、RBC 数は 3.05×10^{6}/cumm に減少し、Hb は 9.3 g/dL、Hct は 26.9%であった。腹部の CT スキャン（造影剤使用）は、回腸の非特異的腸壁肥厚とそれに伴う骨盤及び腹部の遊離液体、右腎の非閉塞性腎結石、疑問を生じる両側卵巣の不完全な下垂を示した。2008 年 5 月 7 日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）は軽度の胃炎を示した。前庭部生検は、うっ血、軽度の浮腫、腺窩上皮過形成、固有層の線維筋性拡大、軽微な慢性炎症及びそれに反応した上皮変化などの胃病変を示した。ルーチンのシュタイナー染色は、Helicobacter 型細菌陰性であった。被験者はセレコキシブを控えるよう助言され、2008 年 5 月 7 日退院した。

2008 年 5 月 14 日、治験実施施設において、被験者の疲労は安定し、心臓、肺、腹部の検査で異常は認められなかった。臨床検査で、軽度の貧血と白血球減少症が認められたが、これらは治験開始時から存在していた。軽度の関節炎も認められた。入院中の検査で胃不快感のエビデンスが認められたため、エソメプラゾールの使用を開始するよう助言された。ヒドロキシクロロキンは現在の用量を維持し、セレコキシブの使用は保留するよう計画された。被験者はウイルス性消化管感染だと結論付けられた。ウイルス性消化管感染は 2008 年 5 月 7 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ウイルス性消化管感染（中等度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者はもう一度ウイルス性消化管感染の SAE を経験し、本事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01418 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様ウイルス性消化管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01418
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（消化管のウイルス性疾患）

2008 年 5 月 5 日、被験者（US025-002）はウイルス性消化管感染により入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01183 参照）。本事象発現以降に追加された合併症には、関節痛、滑液包炎、片頭痛、及び尿路感染症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、トリアムシノロン、prednisone、サルファメトキサゾール／トリメトロプリム、及びエソメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 13 回目投与翌日の 2008 年 9 月 3 日に、筋肉痛、発熱、及び悪心が発現した。2008 年 9 月 4 日、これらの症状に他に悪寒及び関節痛もあり、救急医療室（ER）を受診した。被験者は、全身性疼痛を訴え、痛みスケールでは 9/10 であると評価した。体温は、約 37.7 度であった。心拍数は 118 bpm、呼吸数は 20 回/分、血圧は 119/86 mmHg、酸素飽和度は 100%（室内気）であり、身体検査は正常であった。臨床検査では、WBC 3.1 Thou/cumm、RBC 3.58 Mill/cumm、ヘモグロビン（Hb）10.7 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.5%、好中球 77.5%、リンパ球 13.9%、血中尿素窒素（BUN）10 mg/dL、クレアチニン 1.5 mg/dL、BUN／クレアチニン比 7.0、及び C 反応性蛋白（CRP）2.6 mg/dL であった。精査のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査及び心電図はいずれも正常であった。尿検査では、尿中蛋白 30 mg/dL、尿中ケトン 40 mg/dL であった。2008 年 9 月 5 日の臨床検査では、補体 C3 は 67 mg/dL、補体 C4 は 13 mg/dL、総補体価は 60 CaE 単位、CRP は 4.0、及び抗核抗体は陽性であった。同日の尿検査では、蛋白もケトンも認められず、尿培養及び血液培養でも何も増殖は認められなかった。ループス再燃が認められていたため、prednisone の投与量が 7.5 mg/日から 5 mg x3 回／日に増量された。症状は改善した。2008 年 9 月 7 日までに、筋肉痛、発熱、及び悪心は回復したとみなされ、被験者は安定した状態で退院した。2008 年 9 月 24 日、フォローアップの臨床検査では、dsDNA 抗体は 4.7 IU/mL、尿中蛋白は 13.8 mg/dL、尿中クレアチニンは 328.8 mg/dL、尿中蛋白／クレアチニン比は 0.04、赤血球沈降速度は 17 mm/hr、CRP 0.2 mg/dL、補体 C3 74 mg/dL、補体 C4 10 mg/dL、推算糸球体濾過量（eGFR）は 89 mL/分、WBC 5.1 K/mm^3、好中球 78.1%、及びリンパ球 13.5%であった。病院記録及び 2008 年 9 月 24 日の臨床検査結果を再評価後、治験責任医師は、ウイルス性消化器感染の発現と判断した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス性消化器感染（中等度）とベリムマブとは関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

ウイルス性消化器感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US026-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01807
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）、胆石症（胆石症）

40 歳の白人女性被験者（US026-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 11 日から開始した。最終投与日は 2009 年 5 月 6 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、四肢膿瘍、ツベルクリン反応陽性／イソニアジドの予防投与、及び足底筋膜炎が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（非ステロイド性抗炎症薬及びトラマドール）、片頭痛、緊張性頭痛、うつ病、不眠症、乾癬、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／hydrocodone、カルシウム／ビタミン D、葉酸、リシノプリル、メトトレキセート、マルチビタミン、ビオチン、melatonin、ビタミン D、オメプラゾール、ジクロフェナク、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

ベリムマブの 19 回目投与から 12 日後の 2009 年 5 月 18 日に、心窩部中央及び右乳房下の右上腹部に、背部に放散する重度の鋭痛が発現した。この痛みが発現する前、午後 8 時頃に被験者はケサディージャを食べた。痛みは、断続性で、悪心及び嘔吐と関連していた。被験者によれば、これまでにこのような痛みは経験したことがないとのことであった。被験者は、朝までこの痛みを我慢することが出来ず、救急医療室を受診した。2009 年 5 月 19 日、肝胆系及び胆嚢の超音波検査にて、拡張はしていないが、菲薄化（0.22 cm）した胆嚢が認められ、胆嚢頚部内に 2 cm 大の echogenic stone を伴っていた。総胆管は正常で 4.5 mm であった。胆嚢周囲の水分貯留はなく、マーフィ徴候は陰性であった。肝は右葉の長さが 18.4 cm と肥大が認められた。膵は確認できず、右腎には特筆すべき所見は認められなかった。臨床検査では、AST が 165 U/L（正常範囲：8～37 U/L）、ALT が 141 U/L（正常範囲：4～65 U/L）であった。総ビリルビンは正常（0.36 mg/dL）、肝炎検査［A 型肝炎抗体（Hep A-Ab）、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎ウイルス抗体 IgM（HBC Ab IgM）］は陰性であった。全血算では、WBC 7.6、顆粒球 66%であった。同日、被験者は、精査及び静注輸液のため入院した。胃腸専門医による身体検査では、腹部は軟で右上腹部にやや拍動を有する圧痛が認められた。軽度の腹壁防御はあったが、反跳はなかった。

2009 年 5 月 20 日、全身気管内麻酔下に腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。術中、胆嚢壁にいくつかの瘢痕を伴う肥厚が認められたが、急性期の炎症はないようであった。胆嚢頚部に 1 cm 大の結石があった。胆嚢管及び総胆管は小さかった。その他に異常は認められなかった。手術は成功した。胆石症、慢性胆嚢炎、及びコレステロール沈着症と診断された。臨床検査では、AST が 41 U/L、ALT が 95 U/L であった。同日、被験者は退院した。病院記録の再考後、治験責任医師は、急性胆嚢炎が発現していたと述べた。同日までに、胆嚢炎及び胆石症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。

治験責任医師は、胆石症（中等度）及び胆嚢炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、いずれの事象も胆嚢疾患によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症及び胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00937
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（痙攣発作）

41 歳の白人女性被験者（US027-007）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。最終投与日は 2009 年 5 月 5 日で、合計 17 回の投与を受けた。病歴には、心嚢液貯留、胆石症／胆嚢切除、虫垂炎／虫垂切除、細菌性結膜炎、副鼻腔炎、尿路感染、腺筋症／子宮焼灼、扁桃摘出、及び高血圧が含まれていた。合併症には、眼乾燥、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、薬物過敏症（compazine、ドロペリドール、セファラキシン、ペニシリン、サルファ剤、エリスロマイシン、及びメトクロプロミド）、不安、不眠症、及び季節性鼻炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、アルプラゾラム、ナプロキセン、オメプラゾール、フェンタニル、イブプロフェン、オキシコドン、ミコフェノール酸、マルチビタミン、プレガバリン、nitrofurantoin、hydrocodone／アセトアミノフェン、及びランソプラゾールが含まれていた。

2007 年 12 月 24 日、下痢が発現し、脱水状態になった。ベリムマブの初回投与から 5 日後の 2007 年 12 月 25 日に、下肢の痙攣が発現し、うつろな目つきとなった。被験者の夫によると、被験者の下肢が断続的に伸縮し、だらりとなって無反応となったとのことである。5 分後、再度下肢の伸縮が発現したが、その時には上肢の震えも伴っていた。この 2 回目のエピソードの後、被験者は目を閉じてだらりとなり、数分後に目覚めた時には、失見当識状態になっていた。約 1 時間後に見当識は戻った。被験者は病院へ連れていかれた。病院で、被験者は、今回の痙攣が発現する前に、発熱及び寒気を伴う頭痛が数日間続いていたことを報告した。2007 年 12 月 26 日、被験者は他院へ移送され、痙攣発作様エピソードのため、入院した。入院時の臨床検査で、尿路感染が発現していることが分かり、シプロフロキサシンの静注投与が開始された。造影剤なしの頭部 CT スキャンでは、急性期の頭蓋内異常所見は認められなかった。脳波検査（EEG）では、過剰なベータ波の活性化によって引き起こされる異常な覚醒型 EEG 所見が認められたが、これはほぼ薬剤による影響か、或いは不安を示していた。記録中にてんかん様活動や痙攣発作活動は全く認められなかった。

2007 年 12 月 27 日、脳脊髄液に悪性所見は認められなかった。脳脊髄液培養でも増殖は認められなかった。2007 年 12 月 28 日、脳磁気共鳴画像にて異常は認められなかった。臨床検査では、ミコフェノール酸濃度が 23.1 ug/mL と高値であることが分かった。このミコフェノール酸濃度高値が、頭痛、筋痛や全身性疲労、さらには失神のエピソードを引き起こした可能性があった。2007 年 12 月 31 日、ミコフェノール酸は中止された。入院中の処置にはさらに、モルヒネ、ファモチジン、prednisone、オンダンセトロン、及びセンナが含まれていた。被験者の状態は改善し、同日、退院した。痙攣は回復したとみなされた[1]。2008 年 1 月 23 日、ミコフェノール酸は低用量にて再開された。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、痙攣（中等度）とベリムマブとは多分関連なしとし、併用薬のミコフェノー

ル酸によるものである可能性が高いと述べた。また、下痢、脱水、多剤相互作用、及び血中ミコフェノール酸濃度高値が痙攣発現に寄与した可能性があるとも述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、背部痛、腹痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231、HGS1006-SL-01392、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、痙攣と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01231
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	背部痛（重度の背部痛）

2007 年 12 月 25 日、被験者（US027-007）は、痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）にて入院した。痙攣発現以降に追加された合併症には、悪心、尿路感染、ウイルス性胃腸炎、椎間板障害、及び眼刺激が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、ナプロキセン、オメプラゾール、オキシコドン、ミコフェノール酸、マルチビタミン、プレガバリン、アルプラゾラム、セチリジン、フェンタニル、イブプロフェン、ナプロキセン、及び hydrocodone／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目投与当日の 2008 年 5 月 13 日に、胸膜炎の症状が発現した。胸部 X 線画像は清明であった。被験者は外来にて処置（詳細不明）を受け、帰宅した。胸膜炎性胸痛は、48 時間以内に回復したとみなされた。ベリムマブの 6 回目投与から 2 日後の 2008 年 5 月 15 日、被験者は、重度の背部痛、腹痛、吸気時胸痛、悪心、嘔吐、全身倦怠、手の腫脹、及び重度の頭痛を訴えて、救急医療室（ER）を受診した。被験者によると、息を吸う時が辛く、胸部に刺すような痛みがあり、痛みをうまくコントロール出来ていないとのことであった。被験者は、精査のため入院した。身体検査では、特筆すべき所見はなかった。臨床検査（心臓含む）では、結果は正常であった。胸部 X 線検査、ECG、及び頭部 CT スキャンも正常であった。背部痛は、ループスと関係ない慢性のものである可能性があり、ループス再燃のエビデンスはなかった。メチルプレドニゾロン、オンダンセトロン、hydromorphone、プロメタジン、及び oxymorphone による治療が実施された。2008 年 5 月 17 日までに背部痛は回復し、同日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、背部痛（重度）とベリムマブとは関連なく、慢性的な腰部痛及び多発関節型関節炎によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である痙攣、腹痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937、HGS1006-SL-01392、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、背部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01392
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

別の症例として被験者 US027-007 は痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）背部痛のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231 参照）。それ以降に追加された合併症には、尿路感染、口腔カンジダ症、細菌性膣炎、低血圧、上気道感染、頭痛、外陰膣真菌感染、胃腸炎、卵巣嚢胞、及び蜂巣炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、オキシコドン、ミコフェノール酸、アルプラゾラム、セチリジン、ラニチジン、アモキシシリン／クラブラン酸、フェンタニル（パッチ）、イブプロフェン、及びオキシコドン／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 9 回目投与から 18 日後の 2008 年 8 月 18 日に、悪寒及び悪心を伴う腹痛及び心窩部痛が発現した。下痢や嘔吐は報告されていない。被験者は、精査のため入院した。基礎疾患のループスと臨床的に関連した症状や所見はなかった。生化学検査及び尿検査の結果では全て異常は認められなかった。2008 年 8 月 20 日、体温は約 36.6 度、心拍数は 52 bpm、呼吸数は 16 回/分、及び血圧は 134/79 mmHg であった。同日、被験者は退院し、主治医や疼痛管理医のフォローを受けるように言われた。この日までに、腹痛は回復したとみなされた。2008 年 8 月 31 日、ミコフェノール酸の投与量が 1500 mg に調整された。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、腹痛（軽度）とベリムマブとは多分関連なく、合併症（卵巣嚢胞、或いは腸管機能不全）、或いは併用薬のチザニジン、オキシコドン／アセトアミノフェン、オキシコドン、アルプラゾラム及びミコフェノール酸の合剤によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、痙攣、背部痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937、HGS1006-SL-01231、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01714
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸炎）

別の症例として被験者 US027-007 は痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）背部痛（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231 参照）、腹痛のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01392 参照）。それ以降に追加された合併症には、便秘、尿路感染、口腔カンジダ症、上気道感染、蜂巣炎、及び低血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、オキシコドン、ミコフェノール酸、アルプラゾラム、セチリジン、ラニチジン、フェンタニル（パッチ）、及び hydrocodone／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 16 回目投与から 11 日後の 2009 年 3 月 30 日に、腹痛、悪心、及び頭痛が発現した。頭痛は、主に後頭部に認められていた。夜間、突然悪心が発現し、被験者は、トイレに駆け込んだ。被験者によれば、夜間を通して 5～6 回の嘔吐があったとのことであった。翌日、下痢が発現した。軟便が頻回に発現したが、便潜血は認められなかった。悪寒、発熱、息切れや食事の変化、新たに追加された薬剤等はなかった。悪心は徐々に改善したが、軟便は継続した。被験者は、救急医療室を受診するように言われたが、自宅で何とか症状をやり過ごすことにした。2～3 日後、改善がほぼ認められず、定期的に服用している経口鎮痛剤を服用することが出来なくなってしまった。

2009 年 4 月 1 日、被験者は救急医療室を受診した。バイタルサインは安定しており、1 回目の臨床検査では異常は認められなかった。嘔吐がなかなか止まらないことから、被験者は精査のため入院した。入院時の検査で、体温は約 36.6 度、心拍数は 64 bpm、呼吸数は 20 回/分であった。腹部は軟で腫瘤はなかった。腹音やびまん性の圧痛が認められた。臨床検査では、WBC 5.5、好中球 82%、リンパ球 10%、ヘモグロビン（Hb）11.4 g/dL、赤血球沈降速度 10 mm/hr であった。便培養検査は陰性であった。尿検査では、WBC 5～10 /hpf、中等度の細菌数/hpf、扁平上皮細胞 20～25/hpf、少量の白血球エステラーゼが検出された。RBC は検出されなかった。尿培養では、大腸菌の増殖が認められ、これは nitrofurantoin に対して感受性があった。水分補給のため、静注輸液が実施された[1]。2009 年 4 月 3 日、単純立位腹部 X 線画像では、回腸及び結腸に及ぶ右下部の腸に軽度の腸拡張が認められ、これは炎症性疾患を示唆していた。胃腸炎と診断された。入院後も数回悪心が発現し、これは hydromorphone と関連している可能性があった。2009 年 4 月 6 日、診断的食道胃内視鏡検査にて中等度の大きさの裂孔ヘルニア及び軽度～中等度の胃炎が認められた。何回も生検が実施され、胃洞生検に関する病理学的報告書には、表面的な毛細血管うっ血を伴うごく軽度の慢性胃炎があると記載されていた。ギムザ染色法では、ヘリコバクター属は検出されなかった。胃痛、悪心、及び嘔吐は、定期的に服用している経口鎮痛剤を服用することが出来なくなったことによるものである可能性があった。入院中、経口鎮痛剤が再開され、疼痛管理は良好となった。さらに、過敏性腸症候群の再発や鎮痛剤によるいくらかの胃不全麻痺が発現していた可能性もあった。2009 年 4 月 7 日、被験者は退院して帰宅し、鎮痛薬について主

治医のフォローを受けるように言われた。胃腸炎は、回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、胃腸炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、憩室症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01259
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

23 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US028-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 9 月 19 日から開始した。最終投与日は 2008 年 5 月 28 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは本重篤な有害事象のため、2008 年 6 月 24 日に中止された。病歴には、リンパ節症、動悸、心嚢液貯留、心膜炎、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、ブドウ球菌感染性滑液包炎、蜂巣炎、副鼻腔炎、軟部組織感染、尿路感染、擦過傷（右肘、右側腹部）、転倒、足骨折、皮膚裂傷、便潜血陽性、体重増加、低カリウム血症、筋痙縮、滑膜炎、縦隔の良性新生物、うつ病、不眠症、自殺念慮、労作性呼吸困難、咽頭障害、寝汗、人工流産、及び帝王切開が含まれていた。合併症には、白血球減少症、甲状腺腫、陰部ヘルペス、爪真菌症、筋骨格硬直、及び滑膜炎が含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、及びマルチビタミンが含まれていた。

2008 年 5 月 28 日に、ベリムマブの 11 回目投与を受けた。受診時の臨床検査では、尿中蛋白／クレアチニン比が 1.105 mg/mg と治験薬投与前（0.535 mg/mg）から増加していた。その他の臨床検査の結果は、WBC 4.2 thou/mcL、ヘモグロビン（Hb）10.6 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.9%、RBC 3.7 mil/mcL、クレアチニン 1.1 mg/dL、アルブミン 3.0 g/dL、dsDNA 抗体>200 IU/mL、補体 C3 35 mg/dL、補体 C4 6 mg/dL であった。尿検査では、尿中蛋白 3+、尿潜血 2+、尿中 RBC 5～10 /hpf、尿中 WBC 3～5 /hpf、尿中顆粒状円柱 10～15 であった。Prednisone 及びミコフェノール酸の投与量が増量され、ヒドロキシクロロキン[1]、リシノプリル、及びラベタロール[1]が開始された。これらの治療にもかかわらず、被験者のループスは、活性化した多発関節炎、レイノー疾患、及び皮膚発疹等の症状が発現していた。血圧上昇、蛋白尿の急激な増悪、及び下肢浮腫のため、被験者は腎臓専門医に紹介された。2008 年 6 月 9 日、被験者は腎臓専門医の診察を受けた。被験者は、これまでに尿中蛋白が発現したことはあったが、血尿には気づかなかったと話した。被験者は、約 1 ヵ月前から下肢浮腫があった事に気づいており、これは蛋白尿の増悪に続発していると考えられた。被験者はさらに、低ナトリウム食を守り、非ステロイド系抗炎症薬は服用したことがないと報告した。身体検査では、血圧が 126/77 mmHg であった。両頬にレース様紅斑性発疹が認められた。心拍数及び律は整であった。両下肢とも 1+の浮腫があった。尿検査では、蛋白が 3+であり、大量の血液が認められた。顕微鏡検査では、多数の上皮細胞や RBC、中等度の量の顆粒状円柱及び RBC 円柱の残存物のようなものの混合物が認められた。2008 年 6 月 11 日の経皮的腎生検では、増殖性ループス性腎炎及び硬化性ループス腎炎が部分的に散在しており、膜性ループス腎炎を合併しているのがわかったが、これは INS/RPS（国際腎臓学会／国際腎病理学会）分類における IV-S (A/C) + V と一致していた。同日の血圧は、162/95 mmHg であった。2008 年 6 月 12 日、血圧は、156/100 mmHg であった。

2008 年 6 月 13 日、シクロフォスファミド及びステロイドによる治療のため入院した。入院時の血圧は、134/78 mmHg であった。臨床検査では、クレアチニン 1.0、尿素窒素 16、アルブミン 2.9、WBC 11.7、RBC 3.79、Hb 10.9、Hct 32.0 であった。ミコフェノール酸及び prednisone は中止され、メチルプレドニゾロンが開始された。2008 年 6 月 14 日、シクロフォスファミドによる治療が開始された。ヒドロキシクロロキン、リシノプリル、及びラベタロールは継続した。同日の尿検査では、尿中蛋白 100 mg/dL、pH 7.0、尿中赤血球 9～15 /hpf、尿中白血球 6～12 /hpf、尿中蛋白／クレアチニン比 1.27 であった。感染症のエビデンスはなかったため、白血球増加症は恐らくステロイド治療によるものであった。2008 年 6 月 16 日までに、ループス腎炎は回復（後遺症あり）したとみなされ、同日、被験者は退院した。ベリムマブは本事象のため中止された。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）とベリムマブとは関連あるかもしれないが、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

ループス腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US034-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01527
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸水（胸水）、肺炎（肺炎）

42 歳の白人女性被験者（US034-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 8 月 2 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 16 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、足骨折、及び女性不妊手術が含まれていた。合併症には、腎奇形、季節性アレルギー、指変形、関節リウマチ、無月経、及び薬物過敏症（リシノプリル及びアモキシシリン）が含まれていた。併用薬には、フェキソフェナジン、フルチカゾン、leflunomide、ヒドロキシクロロキン、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、及びマルチビタミンが含まれていた。

ベリムマブの 17 回目投与から 18 日後の 2008 年 10 月 18 日に、発熱、悪寒、発汗、下痢、及び胸焼け増悪が発現した。食事摂取量や尿量が減少し、最高体温は 37.8 度であった。また、右胸壁や右乳房下に疼痛もあった。痛みは背部まで広がり、深呼吸や咳をすると増悪した。横になるのが困難であったため、被験者はリクライニングチェアで眠っていた。2008 年 10 月 22 日、やや黄色をした痰を伴う湿性咳嗽が発現した。被験者は、緊急医療施設を受診し、セフトリアキソンにて治療を受けた。胸部 X 線画像では、右下葉及び右中葉肺炎が認められた。臨床検査では、ナトリウム 123、カリウム 3.9、クロール 97、血中尿素窒素（BUN）37、クレアチニン 2.8（0.7 から増加）、グルコース 91、WBC 11,700、ヘマトクリット（Hct）34.1%、血小板数 91,000 であった。被験者は入院した。入院時、血圧は 103/53 mmHg、心拍数 76 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 36.8 度、及び酸素飽和度 98%（室内気）であった。身体検査では、管性呼吸音をやや伴う右肺基底部での呼吸音減少が認められた。喘鳴やギー音、ラ音は認められなかった。腹部は軟で、平坦、右上腹部にやや圧痛はあるが、マーフィ徴候はなかった。四肢に浮腫は認められなかった。市中肺炎及び急性脱水に続発する低ナトリウム血症と診断された。セフトリアキソンは継続され、さらにアジスロマイシン[1]が追加された。高熱は依然として続き、右側の肺炎随伴胸水が発現していることが分かった。穿刺され、胸部チューブが留置された。臨床検査では、培養では何も検出されなかったが、肺炎連鎖球菌抗原が陽性となった。

2008 年 10 月 30 日に再度実施された胸部 X 線画像では、右胸水減少が認められたが、右肺基底部の無気肺／虚脱、右側横隔膜挙上や低換気、左肺基底部の無気肺様変化を伴っていた。追加の処置として、静注輸液、ネブライザー、及び深部静脈血栓症予防のための皮下ヘパリン投与が実施された。2008 年 10 月 31 日、排尿困難があり、被験者は排尿することが出来なかった。夜間、カテーテルを留置し、翌日には、自己排尿が出来るようになっていた。入院中、原因不明の貧血が発現した。便や尿管からの明らかな出血徴候は認められなかった。2008 年 11 月 1 日、2 単位の輸血が実施された。同日、抗生剤が経口セフジニールに変更され、2008 年 11 月 2 日、被験者は退院した。肺炎及び胸水は、回復したとみなされた。ベリ

ムマブの投与は継続した。治験責任医師は、胸水（重度）及び肺炎（重度）とベリムマブと関連あるかもしれないとしたが、ウイルス感染によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

胸水及び肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01237
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（ウイルス性胃腸炎）

47 歳の白人女性被験者（US034-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 26 日から開始した。最終投与日は 2008 年 9 月 20 日で、合計 12 回の投与を受けた。ベリムマブは、治験責任医師の判断により 2008 年 11 月 4 日に中止された。病歴には、白内障／白内障手術、胆嚢炎／胆嚢切除、虫垂炎／虫垂切除、顔の骨折（鼻）／鼻中隔形成、肥満、手根管症候群／手根管除圧、子宮内膜症、肺塞栓症、ルーワイ胃バイパス術、子宮摘出、腱手術、扁桃切除、及び子宮頚管拡張及び子宮内掻爬が含まれていた。合併症には、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、心電図 QT 延長、高コレステロール血症、2 型糖尿病、線維筋痛、変形性関節症、シェーグレン症候群、脱力発作、うつ病、ざ瘡、及び蕁麻疹が含まれていた。併用薬には、エソメプラゾール、モメタゾン、prednisone、プロプラノロール、アセチルサリチル酸、アダパレン、エリスロマイシン、鉄、レボチロキシン、レベチラセタム、メロキシカム、マルチビタミン、ヒドロキシクロロキン、ミソプロストール、シメチジン、プレガバリン、トラゾドン、フェキソフェナジン／プソイドエフェドリン、ゾルピデム、デュロキセチン、及びロペラミドが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 14 日後の 2008 年 5 月 27 日に、重度の細菌尿（非重篤事象）が発現していることが分かった。2008 年 5 月 28 日、悪心、下痢、及び嘔吐を伴う上腹部痛が発現し始めた。疼痛は食後には改善した。疼痛は潜行性に発症し、2 日間続いた。発熱や胸焼けはなかった。2008 年 5 月 30 日、午前中、被験者は失神し、倒れているところを義父に発見された。被験者によれば、極度の痛みのため気が遠くなることがあったが、失神を予見するような事象は何も思い当たらないとのことであった。極度の痛みについて、被験者は、両サイドから背部に放散する重度の刺痛で、痛みスケールは 6/10 であると述べた。通常は便秘であるが、この日には 4 回軟便が出たとのことであった。同日、被験者は救急医療室（ER）を受診した。体温は 36.5 度、心拍数は 90 bpm、呼吸数は 16 回/分、及び血圧は 142/77 mmHg であった。腹部は軟で、左右上腹部にわたる圧痛があったが、圧痛は心窩部で最も強かった。臓器肥大は認められなかった。尿検査（中間尿の検体）では、微量ケトン、RBC>30、WBC 15、上皮細胞 10、細菌 4+であることがわかった。腹部 X 線画像では、腹部中央部での小腸の境界型ダイアメーターループ及び軽度のイレウスか、或いは早期閉塞と一致する部分的なガス像が少し認められた。その他の血液検査では特筆すべき所見は認められなかった。WBC は正常で、アミラーゼ 116 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼは正常（22 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 54 U/L であった。救急医療室では、生理食塩水にて水分補給を受け、症状緩和のため hydromorphone 及びオンダンセトロンの投与を受けた。同日、被験者は、抗生剤治療及び精査のため、入院した。便検査は陰性であった。滅菌されたカテーテルで採尿した検体を用いての尿検査再検の結果は正常であった。抗生剤は中止された。2008 年 5 月 31 日までに腹痛は顕著に改善し、安定した状態で退院し

た。退院時、鎮痛剤、吐き気止め、及び軟下剤が処方された。ウイルス性胃腸炎は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、詳細不明のウイルスによるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である貧血、低カリウム血症、及び上部消化管出血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01425 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01425
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	上部消化管出血（上部消化管出血）、貧血（貧血の増悪）、低カリウム血症（低カリウム血症）

2008 年 5 月 30 日、被験者（US034-002）は、ウイルス性胃腸炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01237 参照）。その時以降に追加された合併症には、歯感染、外陰膣真菌感染、挫傷、悪心、及び嘔吐が含まれていた。併用薬には、エソメプラゾール、モメタゾン、prednisone、プロプラノロール、アセチルサリチル酸、アダパレン、エリスロマイシン、鉄、レボチロキシン、レベチラセタム、メロキシカム、マルチビタミン、ヒドロキシクロロキン、ミソプロストール、シメチジン、プレガバリン、トラゾドン、フェキソフェナジン／プソイドエフェドリン、ゾルピデム、デュロキセチン、ロペラミド、口腔用製剤、トリアムシノロン、プラバスタチン、及びノルフロキサシンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目投与から 3 日後の 2008 年 9 月 5 日に、心窩部痛増悪のため救急医療室（ER）を受診した。被験者によれば、腹痛は定期的に起こり、体を曲げて腹部に圧力がかかると痛みが増し、ひどい胸焼けのように背部及び胸骨下まで放散していたとのことであった。痛みスケールでは 10/10（非常に重度）と評価された。さらに、ここ 24 時間以内に 3 回の黒い水様便が発現していた。全身状態が不良であり、吐き気がひどく、何回もおくびが出るため、プロメタジン及びメトクロプロミドを試してみたが、大した効果を得られなかった。ER 入院時の心拍及び律は整であった。心拍数は 81 bpm、血圧は 159/81 mmHg であった。腹部検査では、心窩部に圧痛が認められたが、反跳や防御はなかった。臨床検査では、カリウム 2.9 mmol/L、ヘモグロビン（Hb）9.0 g/L、ヘマトクリット（Hct）28.5%、及びクレアチニン 0.92 mg/dL であった。グアヤコール試験は陽性であった。Hydromorphone、オンダンセトロン、生理食塩水静注、及びカリウムが投与された。パントプラゾールの点滴に続いて、パントプラゾール注射が実施された。精査及び治療のため、被験者は病院に入院した。

再度の身体検査で、腹部は軟、全体的な腸音増加を伴っていたが、平坦であった。心窩部に圧痛があったが、それは右上腹部でより強かった。反跳性圧痛はなかったが、自発的防御が認められた。再度の臨床検査では、カリウム 3.4 mmol/L であった。2008 年 9 月 6 日、上部内視鏡検査が実施されたが、食道・胃・十二指腸鏡（EGD）が届くところでは上部消化管出血は認められなかった。便潜血が陽性であったため、小腸出血が疑われ、以前手術をしたルーワイ吻合部を目視するために小腸鏡検査が勧められた。貧血に対しては、2 単位の濃厚赤血球が輸血され、Hb が 7.5 から 10.1 g/dL に増加した。低カリウム血症は、脱水によるものである可能性が高かったため、カリウムが投与された。2008 年 9 月 7 日、被験者は、腹痛はごくわずかになったと報告し、痛みスケールでは 3/10 であると評価した。臨床検査では、カリウム 4.3 mmol/L、Hb 9.4 g/dL であった。同日、被験者は退院した。

2008 年 9 月 8 日、小腸鏡が実施され、10 mm 大の潰瘍が吻合部に 3 個見つかったが、十二指腸第二部に高リスクの瘢痕はなかった。これらの潰瘍には、検査時に活動性の出血は認められず、全体的に低リスクであると思われた。2008 年 9 月 11 日、腹部症状やメレナのような症状はなくなったが、再度、腹痛及腹部不快感を伴う下血様便が発現し、これは 2008 年 9 月 12 日まで続いた。嘔吐や下痢はなかった。2008 年 9 月 13 日、被験者は ER を受診した。臨床検査では、Hb 10.4 g/dL、Hct 32.4%であった。便潜血陽性が認められた。静注輸液、白色の胃腸薬混合剤、及びモルヒネによる治療が実施された。同日、被験者は、出血の精査のため入院した。入院時、被験者のバイタルサインは、心拍数 95 bpm、血圧 149/86 mmHg で安定していた。身体検査では、心窩部にいくらか腹部圧痛が認められたが、反跳はなかった。Hb 値及び Hct 値が 6 時間毎に計測された。1 回目の値は、Hb 8.9 g/dL、Hct 27.9%であった。2 単位の濃厚赤血球が輸血され、Hct が 29.3%に増加した。パントプラゾール点滴、スクラルファート、及び清澄流動食が開始された。この薬物レジメンが奏功したが、次の 2 日間にかけては下血様便や時には鮮血便も続いた。赤血球タグ付け核スキャンが実施され、シンチグラフィーで胃腸管出血が発現しているというエビデンスは認められなかった。2008 年 9 月 15 日までに出血は治まった。臨床検査では、Hb 12.6 g/dL、Hct 9.3%であった。24 時間、出血の活性化は発現しなかった。2008 年 9 月 17 日、安定した状態で、被験者は退院した。退院時の診断は、上部消化管出血であった。非ステロイド性抗炎症薬を避けるようにとの指示が出た。2008 年 9 月 25 日の結腸鏡検査のフォローでは、結果は正常であった。

2008 年 9 月 28 日、被験者は、タール様黒色便、断続的な腹痛、及び前週から増悪する疼痛のために ER を受診した。頭部ふらつき感、胸痛や悪心はなかった。心拍数は 110 bpm、呼吸数は 20 回/分、血圧は 109/75 mmHg、酸素飽和度は 99%（室内気）であった。身体検査では、腹膜刺激症状はなかったが、腹部中央に軽度の圧痛があった。臨床検査では、カリウム 2.9、クレアチニン 1.11、リパーゼ 357、Hct 37.5、血小板数 258,000 であった。Hydromorphone、カリウム、及びパントプラゾールによる治療が実施された。被験者は ER で一晩過ごし、2008 年 9 月 29 日に入院した。2008 年 9 月 29 日、EGD にて 4 ヵ所の十二指腸潰瘍が認められた。それらは大きくなっており、出血を伴っていた。電気焼灼が実施され、確実に止血するためにエピネフリン注射が実施された。ヘリコバクター・ピロリ菌は検出されなかった。ステロイド剤は潰瘍のリスク及び重症度を増大させやすいため、さらにエソメプラゾール静注による治療を実施し、prednisone 療法は抑えられた。EGD 実施後、Hct が 31 から 24 に低下したが、次第に安定し、改善した。エソメプラゾール静注の 72 時間投与が完了した。Hct が 25、Hb が 8.3 と増加し、被験者は回復途上にあると考えられた。2008 年 10 月 1 日、prednisone が低用量で再開された。2008 年 10 月 2 日、被験者は退院した。

2008 年 10 月 22 日、被験者は、小腸鏡再実施のため受診したが、依然として断続的な心窩部痛、脱力、メレナ、及びおくびの増加を訴えた。小腸鏡検査では、十二指腸球部及び十二指腸第二部に色素沈着物を伴う 4 ヵ所の十二指腸潰瘍孔が認められた。手術が勧められ、被験者は難治性出血性十二指腸潰瘍との診断で入院した。同日の臨床検査では、WBC 9.33、Hb 11.4、Hct 34.7、血小板数 354,000、顆粒球 76.8%、顆粒球数 7.6、平均赤血球ヘモグロビ

ン濃度（MCHC）26.1、赤血球分布幅（RDW）17.9、ナトリウム 138、カリウム 3.0、クロール 108、重炭酸 17、血中尿素窒素 10、クレアチニン 0.9、カルシウム 9.5、グルコース 104、アニオンギャップ 12、アルカリホスファターゼ 240、国際化標準比 0.9、及びプロトロンビン時間（PT）12.2 であった。2008 年 10 月 24 日、試験開腹が実施され、胃亜全摘術にてバイパス術後に残されていた胃洞及び胃体を摘出し、十二指腸潰瘍部を切除した。手術は成功し、被験者はゆっくりと回復していった。術後、歩行時に症状がある両側性胸水を発現した。2008 年 10 月 28 日の朝、被験者は、新たに発現した右側胸痛を訴えた。酸素飽和度（室内気）が 75%まで低下していた。酸素飽和度を 90%より上にするために酸素投与が必要となった。胸部コンピュータ断層血管造影では、両側性胸水が認められたが、肺塞栓症のエビデンスはなかった。術後の治療には、さらに理学療法、呼吸訓練での深呼吸運動、及び疼痛管理が含まれた。2008 年 10 月 31 日、被験者は軽快し、退院して帰宅した。上部消化管出血、貧血、及び低カリウム血症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、上部消化管出血（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、消化性潰瘍疾患によるものである可能性が高いと述べた。また、低カリウム血症（軽度）とベリムマブとは関連なく、prednisone 及び合併症によるものである可能性が最も高いと述べた。さらに、貧血（軽度）とベリムマブとは関連なく、消化性潰瘍疾患によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、上部消化管出血、貧血、及び低カリウム血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01230
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の増悪）

49 歳の白人女性被験者（US036-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 5 日から開始した。最終投与日は 2009 年 7 月 22 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、不整脈、網脈絡膜症、高眼圧症、下痢、気管支炎、帯状疱疹、尿路感染、足骨折、滑膜炎、子宮平滑筋腫、健忘、ミオクローヌス、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、心的外傷後ストレス障害、子宮摘出、及び起立性高血圧が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、口腔カンジダ症、肥満、線維筋痛、椎間板変性症、筋骨格系胸痛、変形性関節症、片頭痛、不安、うつ病、喘息、睡眠時無呼吸症候群、乾癬、パニック発作、及び慢性疼痛疾患[1]が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、トラゾドン、トピラマート、カルシウム、アセトアミノフェン、シタロプラム、クロナゼパム、魚油、グルコサミン、オキサプロジン、オキシコドン、パントプラゾール、ビタミン D、hydrocodone／アセトアミノフェン、イプラトロピウム／アルブテロール、トラマドール、及びセチリジンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 13 日後の 2008 年 5 月 13 日に、うつ病の増悪が発現し、自殺念慮も呈していたため、被験者は入院した。入院時、被験者は意識清明で、覚醒しており、見当識も認められていた。急性期の臨床的苦痛はなかった。身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。自殺に対する予防策が取られた。臨床検査の結果は、正常範囲内であった。2008 年 5 月 14 日、シタロプラム及びトラゾドンの投与量が増量された。酵母菌性尿路感染に対してフルコナゾールが 1 回のみ投与された。被験者は服薬遵守し、副作用は何も認められなかった。2008 年 5 月 16 日、被験者は、もう自殺念慮はなくなったと報告した。被験者は、セラピストと一緒に外来受診をしていたが、これが奏功した。被験者は、グループカウンセリングの会にも参加した。被験者は精神病様態を示さず、不適切な／奇妙な態度も取らなかった。2008 年 5 月 18 日、被験者は、安定した状態で退院した。心的状態及び情動に著しい改善が認められていた。被験者は、自殺念慮、殺人念慮や、いかなる精神病様態もないと述べた。この日までに、うつ病は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、うつ病（重度）とベリムマブとは関連なく、合併症であるうつ病に関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01271
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	末梢性感覚ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチーの悪化）

被験者 US039-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 46 歳の黒人男性であった。2008 年 6 月 4 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた（この 1 回のみ）。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 8 月 6 日に中止された。病歴は、膵炎、敗血症、カルジオリピン抗体陽性、低マグネシウム血症、筋萎縮症、多発性関節炎、横紋筋融解症、ループス脳炎、脊髄炎、ループス腎炎、肺血管炎、呼吸不全、気管切開及び深部静脈炎であった。合併症は、クラインフェルター症候群、クッシング様症状、胃食道逆流性疾患、歩行障害、薬物過敏症（セレコキシブ及びサルファ剤）、体重減少、食欲不振、シェーグレン症候群、健忘、反射消失（両膝）、痙攣、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害（両手）、女性化乳房、多汗症及び高血圧であった。医薬品安全性データベースに入力されているその他の病態は、単径部の下大静脈（IVC）フィルター留置を要する深部静脈血栓症、発作性障害、骨粗鬆症及び慢性腰痛であった。併用薬は、スクラルファート、ベンラファキシン、パンクレアチン、フロセミド、エソメプラゾール、アザチオプリン、硫酸鉄、エナラプリル、アモキシシリン／クラブラン酸、カルバマゼピン、リセドロン酸、hydrocodone／アセトアミノフェン及び prednisone であった。

2008 年 6 月 10 日（治験薬の初回投与から 6 日後）、被験者は末梢性感覚ニューロパチーの悪化のため神経科を受診した。被験者は、重度の両足部痛（主に右足）のため、補助なしでは立っていることが困難な状態であった。使用中の薬剤に変更が加えられたほか、ガバペンチンが処方された。しかし、これらの薬剤の効果は見られなかった。両足部痛は我慢できないほどになり、被験者は痛みのせいで転倒した。被験者は 2008 年 6 月 17 日に再度神経科を受診し、駐車場で倒れ込んだ。2008 年 6 月 18 日、被験者は自宅でも両下肢に極度の脱力を来し、倒れ込んだ。被験者は、複数回の転倒を伴う両下肢のしびれ感、ピリピリ感及び著しい脱力を訴えて救急外来を受診した。特に右下肢に著しいピリピリ感があった。また、被験者の話では、発熱（体温不明）が続いており、左胸部と鎖骨上部に非放散痛があり、深呼吸をするとさらに痛みが増した。被験者による疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 7 点であった。被験者の食欲は低下していたが、咳嗽、喀血及び息切れはないとのことであった。身体的診察の結果、体温が 97.8°F、血圧が 122/96 mmHg、心拍数が 116 bpm、呼吸数が 18 回/分、酸素飽和度が室内空気で 100%であった。胸部 CT 血管造影で肺塞栓症は認められず、胸部 X 線検査で急性心肺疾患は認められなかった。被験者は入院し、静脈内輸液及びモルヒネの投与が開始された。臨床検査値は、クレアチンホスホキナーゼが 369、トロポニンが 0.010 未満、WBC 数が 5.3 で分画正常、Hb が 13、Hct が 40%、血小板数が 140,000 で、化学パネル検査値、肝機能検査値及び尿検査値には特に異常は認められなかった。脳 CT スキャンで、レンズ核近位左側に小さな低密度領域が認められた。出血や著しい質量効果の所

見は認められなかった。被験者は、SLE に続発した神経炎と診断された。治療として、静注用γ免疫グロブリン、静注用ステロイド及び静脈内輸液が投与された。

2008 年 6 月 19 日、脳の非造影 MRI で左側頭葉内に内側性の T2 限局性高信号域が認められた。2008 年 6 月 20 日、脳の造影 MRI で軽度の非特異的な慢性深部白質変化が認められたが、増強は伴っていなかった。鑑別診断として、慢性微小血管虚血、片頭痛性頭痛、脱髄化及び血管炎の検討が行われた。入院中、症状に改善が見られた。最高体温は 99.5°F で、バイタルサインは安定したままであった。下肢の診察では、両下肢の脱力に改善傾向が見られた。2008 年 6 月 22 日、被験者は理学療法を受けるためリハビリテーション施設に転院した。被験者は退院後、一度も治験実施施設に来院も連絡もしなかった。末梢性感覚ニューロパチーの転帰は不明である。治験薬の投与は本事象により中止された。治験責任医師からは、末梢性感覚ニューロパチー（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、末梢性感覚ニューロパチーと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00728
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎結石症（両腎結石症の悪化）

被験者 US040-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 45 歳の女性であった。2007 年 5 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 12 月 5 日で、総投与回数は 9 回であった。治験薬の投与は、治験実施計画書違反（治験実施計画書で許可されている用量を上回る prednisone が必要となった）により、2008 年 1 月 16 日に中止された。病歴は、虹彩炎、強膜炎、ヒストプラスマ症、足骨折、外骨腫、足底筋膜炎、滑液嚢腫、腺筋症、鼻中隔弯曲＋鼻中隔形成、卵巣嚢胞、帝王切開、子宮摘出、両側卵巣摘出術及び扁桃摘出であった。合併症は、大動脈弁狭窄、僧帽弁逸脱＋僧帽弁硬化症、難聴、潰瘍性大腸炎、胃炎、過敏性腸症候群、食道痙攣、非心臓性胸痛、薬物過敏症（belladone、セレコキシブ、コデイン、ブピバカイン、モルヒネ、アセトアミノフェン／オキシコドン及びサルファ剤）、骨減少症、末梢性感覚ニューロパチー、高カルシウム尿症＋高カルシウム血症、腎結石症、アレルギー性副鼻腔炎、喘息及び肺肉芽腫であった。報告によれば、1 回目の結石は何年も前に排出されており、結石は過去 5 年間存在していなかった。併用薬は、albuterol、エストラジオール、アセチルサリチル酸、トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、ラベプラゾール及びロラタジンであった。

2007 年 6 月 18 日（2 回目の治験薬投与から 10 日後）、骨盤下部痛が出現し、痛みは左右の側腹部に広がった。骨盤部 CT スキャンで両腎結石症が認められたが（両側尿管の遠位 3 分の 1 に結石が 2 個、左尿管膀胱移行部に 6.7 mm の結石が 1 個）、水腎症は認められなかった。この時点では経過観察が行われた。2007 年 6 月 22 日、3 回目の治験薬投与が行われた。被験者の症状は続いており、2007 年 7 月 8 日には腎臓・尿管・膀胱スキャンで左尿管遠位部に大きな結石が認められた。右尿管の結石は確認できなかった。2007 年 7 月 9 日、骨盤下部痛が増した。被験者は泌尿器科を紹介され、その泌尿器科にて外来での左尿管結石除去術が予定された。泌尿器科医の印象では、右尿管の結石はおそらくすでに排出されていた。2007 年 7 月 10 日、被験者は入院し、膀胱鏡検査、右逆行性腎盂造影検査、左尿管鏡検査及びステント留置が行われた。いずれの尿管にも結石は認められなかったが、左尿管に隣接する左尿管の外側に石灰化が認められた。この手技で結石の除去は行われなかった。CT スキャン所見からは、尿管内の瘢痕組織であると思われた。この手技において、血尿が認められたために一晩入院となった以外には、被験者に問題は見られなかった。被験者は 2007 年 7 月 11 日に退院し、帰宅した。hydrocodone／アセトアミノフェン、ketorolac、シプロフロキサシン及びプロメタジンの投与が行われた。2007 年 7 月 14 日、救急治療室での診察で、1 日前から持続している左側の痛みと圧力が認められた。また、被験者から尿に血塊が混ざっていたと報告された。骨盤部 CT スキャンで軽度の両側性水腎症が認められ、左尿管遠位部の結石は変化なし、右尿管遠位部の石灰化も変化なしであった。hydrocodone／アセトアミノフェン、meperidine、ketorolac、オンダンセトロン及びプロメタジンの投与が行われた。被験者は同日、鎮痛剤を処方されて退院し、帰宅した。被験者は 2008 年 1 月 1 日にはこの

事象から回復した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎結石症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は併存疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01020
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺塞栓症（肺塞栓症）

被験者 US041-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の白人女性であった。2007 年 5 月 15 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 1 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、クッシング様症状、片頭痛、腎結石症、アデノイド肥大＋アデノイド切除、扁桃摘出、呼吸困難及び女性不妊手術であった。合併症は、耳鳴、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（サルファ剤）、肩回旋筋腱板症候群、発声障害及びシェーグレン症候群であった。2007 年 7 月、胸痛のため CT 血管造影が行われたが、結果は正常であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、prednisone 及びシプロフロキサシンであった。

2008 年 2 月 4 日（11 回目の治験薬投与から 6 日後）、被験者は、疲労、軽度の息切れ、漠然とした胸部圧迫感、背部痛及び間欠的な悪寒を訴えて救急外来を受診した。また被験者は、「両脚に異変がある」とも述べた。身体的診察時、血圧が 117/75 mmHg、酸素飽和度が室内空気で 100%であり、心拍数は正常、両肺ともに異常は認められなかった。胸部 X 線検査で急性の異常は認められなかった。肺の CT 血管造影で左尖部にわずかな亜区域性肺動脈塞栓が認められた。被験者は同日入院した。両下肢の静脈ドップラー検査で深部静脈血栓症は認められなかった。治療としてワルファリン及びエノキサパリンの投与が行われた。2008 年 2 月 5 日、カリウム値が 3.2 mEq/L であり、経口カリウムの投与が 1 回行われた。被験者は依然として漠然とした胸痛を訴えていたが、バイタルサインは安定していた。被験者は 2008 年 2 月 5 日に安定した状態で退院した。2008 年 5 月 12 日、再 CT スキャン検査で肺塞栓症は認められず、被験者はこの時点でこの事象から回復したものと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺塞栓症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胆石症及び下部消化管出血の SAE が発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01197 及び HGS1006-SL-01449 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01197
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

被験者 US041-005 は肺塞栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 参照）のため入院した。この事象発現以降の病歴は、肋軟骨炎及び尿路感染であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、ワルファリン及び prednisone であった。

2008 年 4 月 23 日（14 回目の治験薬投与から 7 日後）、突然、重度の右上腹部痛が出現し、心窩部に広がった。同時に右腰痛も出現した。深呼吸をするとさらに痛みが増した。被験者は hydrocodone／アセトアミノフェンを服用したが痛みは治まらず、救急外来を受診した。被験者は、発熱、嘔吐及び下痢はないが、腹部膨満及び悪心があると述べた。口腔温が 36.8℃、心拍数が 69 bpm、呼吸数が 16 回/分、血圧が 95/60 mmHg であった。身体的診察で右上腹部の圧痛が認められた。腹壁防御、腹壁反跳及び腹部腫瘤は認められなかった。臨床検査の結果は、肝機能正常、WBC が 4.3 K/uL（83.2%が好中球）、Hb が 9.1 g/dL、Hct が 28.4%、カリウムが 2.9 mEq/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 24 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 12 U/L、アルカリホスファターゼが 77 U/L、プロトロンビン時間が 27.1 秒であった。腹部超音波検査で複数の胆石と、胆嚢壁周囲の液体貯留を伴う胆嚢肥厚が認められた。被験者は胆石症と診断された。胸部 X 線検査では変化は認められず、心電図にも異常はなかった。被験者は 2008 年 4 月 24 日に入院した。静注用抗生物質、鎮痛剤及び濃厚赤血球 2 単位が投与された。軽度の肝機能検査値上昇が認められ、AST が 191 U/L、ALT が 66 U/L、アルカリホスファターゼが 175 U/L であったが、2008 年 4 月 25 日にはそれぞれ 37 U/L、28 U/L、145 U/L まで低下した。磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）で総胆管結石の所見は認められなかった。2008 年 4 月 26 日、回復胆嚢切除術が行われた。被験者は回復し、2008 年 4 月 30 日に退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胆石症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は肥満及びステロイド剤の投与が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には肺塞栓症及び下部消化管出血の SAE が発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 及び HGS1006-SL-01449 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01449
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	下部消化管出血（下部消化管出血）

被験者 US041-005 は肺塞栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 参照）で入院し、これとは別に胆石症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01197 参照）でも入院した。これらの事象発現以降のその他の病歴は、筋膜疼痛症候群及び口腔カンジダ症であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、prednisone 及びワルファリンであった。

2008 年 9 月 24 日（19 回目の治験薬投与から 20 日後）、ごく軽微な直腸出血が認められた。2008 年 9 月 27 日、出血量が増し、腹部膨満とガスを伴うごく軽微な下腹部不快感も認められた。被験者はこの出血のため救急外来を受診し、右下肢後面の痛みと腫脹を訴えた。肛門鏡検査で鮮血が認められた。被験者は救急治療室（ER）に紹介された。到着時、血圧は 126/68 mmHg、心拍数は 69 bpm であった。臨床検査値は、RBC が 3.87 M/uL、Hb が 9.7 g/dL、Hct が 30.3%、平均赤血球容積（MCV）が 78.2 fL、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）が 25.1 pG、赤血球分布幅（RDW）が 16.6%、平均血小板容積（MPV）が 6.9 fL、血小板が 324 K/uL、プロトロンビン時間（PT）が 41.1 秒、国際標準比（INR）が 4.2 であった。ベースライン値は 10 前後であった。併用薬であるワルファリンの作用を反転させるため、ビタミン K 及び新鮮凍結血漿 2 単位が投与された。輸血後、INR は 1.8 となった。被験者はさらなる評価のため 2008 年 9 月 27 日に入院した。腹部・骨盤部 CT スキャンで、血管腫と思われる安定的な右肝病変、安定的な腎臓皮質瘢痕、安定的な 1 cm 大の右腎血管筋脂肪腫、そして少量の骨盤液貯留を伴う 2.4 cm 大の右卵巣嚢胞が認められた。両下肢の静脈超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。2008 年 9 月 28 日、濃厚赤血球 2 単位が投与され、Hb 値が 8.9 g/dL から 12.6 g/dL に上昇した。2008 年 9 月 29 日、結腸内視鏡検査で中程度の大きさの内痔核及び中程度の大きさの外痔核が認められた。血管奇形、結腸腫瘤及び憩室性疾患の所見は認められなかった。下行結腸に限局的な紅斑領域及び軽度の小結節形成が認められ、生検が行われた。手技は問題なく終了した。医師は、出血は痔核に続発したものである可能性が高く、それによって INR 値が異常上昇したものと判断した。2008 年 9 月 30 日、Hb 及び Hct はそれぞれ 11.0 g/dL、33.5%で、INR は 1.5 であった。被験者は 2008 年 9 月 30 日には下部消化管出血から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、下部消化管出血（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は併用薬であるワルファリンが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下部消化管出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-023
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01493
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	乳癌（左乳房の浸潤性小葉癌）

被験者 US041-023 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 11 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 11 月 26 日に中止された。最終投与日は 2008 年 10 月 20 日であった。病歴は子宮平滑筋腫及び子宮摘出であった。合併症は、リンパ節症、感音性難聴（軽度、両側）、耳鳴、霧視、薬物過敏症（サルファ剤）、心雑音、体重増加、高コレステロール血症、椎間板変性症、筋骨格系胸痛、てんかん、片頭痛及びパニック障害であった。医薬品安全性データベースから得られたその他の情報として、被験者には乳癌の家族歴があり（母親が 60 歳時に発症）、アシュケナージ系ユダヤ人であり、ホルモン補充療法歴があった。乳癌（BRCA）遺伝子変異検査の結果は陰性であった。併用薬は、フェノバルビタール、魚油、ビタミン B12、セルトラリン、トラゾドン、ガバペンチン、ミルタザピン、アルプラゾラム、ヒドロキシクロロキン、グルコサミン／methylsulfonylmethane、prednisone、葉酸、メトトレキサート、ラモトリギン、カルシウム及び butalbital／アセトアミノフェン／カフェインであった。

2008 年 9 月 24 日（4 回目の治験薬投与から 19 日後）、定期的な両側乳房撮影で、左乳房の外側後上部に疑わしい構造上の歪みが認められた。右乳房には、過去の検査結果と比較して、一見したところ良性の安定的な石灰化が認められ、悪性疾患や著しい間隔変化を示す乳房撮影所見は認められなかった。2008 年 9 月 29 日、5 回目の治験薬投与が行われた。2008 年 10 月 9 日に行われた左乳房の片側デジタル乳房撮影と超音波検査で、左乳房の外側上部、乳頭から 10 cm の位置に、構造上の歪みが認められ、著しい低エコーと不整な超音波の相関を伴っていた。2008 年 10 月 21 日（6 回目の治験薬投与から 1 日後）、左乳房の超音波ガイド下コア針生検で、浸潤性小葉癌（腺管上皮内癌［DCIS］を伴わないもの）との組織学的診断が下された。2008 年 10 月 27 日、被験者は治験責任医師に乳癌と診断されたことを知らせた。2008 年 10 月 28 日の磁気共鳴画像検査で、多発性浸潤癌又は結節性 DCIS の疑いのある網状結節影が認められた。腋窩リンパ節腫脹や内胸リンパ節腫脹の所見は見られなかった。

2009 年 1 月 9 日、被験者は入院し、センチネルリンパ節生検並びに組織エキスパンダーと AlloDerm 留置による段階的乳房再建を組み合わせた左皮膚温存乳房切除術が行われた。術中、左センチネルリンパ節生検で、凍結切片上は陰性と判定された。また、非センチネル腋窩リンパ節生検でも、凍結切片上は陰性と判定された。手技は無事完了し、合併症が生じることもなかった。Jackson-Pratt ドレーンが留置された。入院中、セファゾリン、自己調節鎮痛法、さまざまな鎮痛剤及び筋弛緩剤並びに静注用 hydromorphone による処置が行われた。2009 年 1 月 11 日、被験者は退院した。被験者はドレーン排出量のモニタリング並びに抗生

物質（詳細不明）、ジアゼパム及び hydrocodone／アセトアミノフェンの処方について指導を受けた。

2009 年 1 月 12 日付けの最終外科病理報告書によると、グレード 1～3 のうち 2 の 7.5 cm の浸潤性小葉癌で、Scarff-Bloom-Richardson（SBR）スコアは 9 点満点中 6 点（管腔形成 3 点、核異型度 2 点、核分裂像 1 点）であった。上皮内小葉癌が存在し、これは主に浸潤成分と関連していた。明らかなリンパ管浸潤は見られず、最終的な辺縁は陰性であったが限局的に接近していた。ある病巣では、浸潤癌は、表面の辺縁下面から 0.1 cm の位置にあった。9 個のリンパ節はいずれも癌陰性であった。その他に認められた所見は、乳管過形成、石灰化を伴う線維嚢胞性変化、円柱細胞変化及び乳頭近辺の表皮封入嚢胞であった。免疫組織化学的検査の結果は、エストロゲン受容体が強陽性（100%）、プロゲステロン受容体が弱～中陽性（50%）、Ki-67 低値（10%未満）、HER-2/neu は FISH 法で増幅なし、E-カドヘリン陰性で小葉癌の分化が裏付けられた。被験者の乳癌は、対癌米国合同委員会（AJCC）の TNM 分類に従って、ステージ IIB（T3 N0 M0）と病期分類された。2010 年 1 月 15 日時点で、この乳癌の転帰は「回復（後遺症あり）」と判断された。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、乳癌（生命を脅かす）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の家族歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、乳癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00733
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（好中球減少性発熱「紅斑性狼瘡の再燃」） 悪寒（悪寒「紅斑性狼瘡の再燃」） 悪心（悪心「紅斑性狼瘡の再燃」） 疲労（疲労「紅斑性狼瘡の再燃」SLE の再燃）

被験者 US048-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 30 歳の黒人女性であった。2007 年 6 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 1 月 9 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は、薬物過敏症（注入に伴う反応）の AE により、2008 年 3 月 14 日に中止された（14.3 項参照）。病歴はなしと報告された。合併症は胃食道逆流性疾患であった。併用薬は、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、イブプロフェン、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、トラマドール及び omeprazole であった。

2007 年 7 月 5 日（治験薬の初回投与から 9 日後）、被験者が悪心を訴え、発汗及び悪寒が出現した。体温は記録されなかった。血液専門医による経過観察で、左頚部リンパ節症が認められたが、発熱は認められなかった。WBC が 1.7 で、被験者は病院に搬送され、感染の鑑別診断に必要な血液学的検査と血液培養のため入院した。病院到着時、被験者は極度の悪寒を訴え、4～5 枚の毛布で覆われた。被験者からは、大量の寝汗、ほてり、疲労悪化、関節痛、筋肉痛、下肢浮腫、咽喉痛、悪心、全身性そう痒症及び手足の指のしびれ感／ピリピリ感も報告された。被験者による疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 6 点であった。血圧は 94/74 mmHg、体温は 98.5°F、心拍数は 80 bpm であった。身体的診察で左側前頚部リンパ節症が認められた。臨床検査値は、WBC が 1.7、好中球絶対数が 900、Hb が 11.7、血小板が 266,000 であった。入院時に好中球減少性発熱と診断され、prednisone が増量された。入院中に発熱は見られなかった。完全血球算定が連日測定されたが、変化は見られなかった。血液学的検査及びその他の検査（詳細不明）で異常は認められず、血液専門医は、被験者の症状は SLE の再燃によるものであると判断した。被験者は 2007 年 7 月 7 日に退院し、被験者はこの時点でこれらの事象から回復したものと判断された。退院前の最終臨床検査値は、WBC が 1.7、Hb が 10.6、Hct が 32.8、血小板が 202,000 であった。退院時の診断名は貧血及び白血球減少症であった。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、発熱性好中球減少症（中等度）、悪寒（中等度）、悪心（中等度）及び疲労（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症、悪寒、悪心及び疲労と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01060
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	関節痛（多発性関節痛［紅斑性狼瘡の再燃］）

被験者 US052-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 18 歳の黒人女性であった。2007 年 7 月 5 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 2 月 14 日で、総投与回数は 10 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 3 月 25 日に中止された。病歴は、リンパ節痛、汎血球減少症、網膜血管炎、副鼻腔炎、外陰腟真菌感染、骨髄過形成＋巨核球増加、血中リン減少、低カルシウム血症、ビタミン D 欠乏、骨減少症、感覚鈍麻、うつ病、巣状糸球体腎炎、腟出血、点状出血及び拘束性肺疾患であった。合併症は不眠症及び喘息であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、ポリエチレングリコール、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン、cyclobenzaprine、prednisone、propoxyphene、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシコドン、フルコナゾール、セファレキシン及びメトロニダゾールであった。

2008 年 2 月 21 日（10 回目の治験薬投与から 7 日後）、軽度のループス性関節炎再燃が認められた。被験者は多発性関節痛と 99.4～101.4°F の発熱を来した。その頃（日付不明）に被験者は性器疣贅除去治療も受けていた。皮膚病変に治癒の気配が見られず、3 種類の抗生物質（詳細不明）の投与が開始された。被験者からは、軽度の悪心、胃不調及び便秘の訴えもあった。諸症状と最近の臨床検査値（白血球減少、補体［C3/C4］減少、dsDNA 増加及び C-反応性蛋白［CRP］増加［測定値の記載なし］）より、紅斑性狼瘡の再燃と診断された。被験者は prednisone の増量を指示されたが、それには従わなかった。2008 年 3 月 2 日、多発性関節痛が悪化し、痛みはオキシコドン、hydrocodone 又は propoxyphene でも緩和されなかった。2008 年 3 月 5 日、蝶形皮疹が再発した。

2008 年 3 月 7 日（10 回目の治験薬投与から 22 日後）、被験者は救急外来を受診し、疼痛管理のため入院した。入院時、被験者は、疼痛、圧痛並びに左肘、右足関節、両膝及び両股関節の熱感を訴えた。歩行が困難で、動くと症状が悪化した。身体的診察で、左肘・両膝の熱感、左手首の熱感及び腫脹、両手指の腫脹並びに関節の触診時圧痛が認められた。発熱は見られなかった。臨床検査値は、WBC が 1.49×10^3/uL、好中球絶対数（ANC）が 0.92×10^3/uL、リンパ球絶対数（ALC）が 0.36×10^3/uL、血沈検査（ESR）が 35 mm/時間、補体成分 C3 が 42.9 mg/dL、補体成分 C4 が 6.1 mg/dL であった。尿検査では、微量の尿蛋白を伴うわずかな混濁尿が認められ、ケトンが 1＋、血液が 1＋、白血球が 1＋で、上皮が多く認められた。フェンタニル、モルヒネ、prednisone、ketorolac、hydrocodone／アセトアミノフェン、ラニチジン、ポリエチレングリコール散剤、docusate 及びオンダンセトロンが投与され、ミコフェノール酸モフェチルが継続された。2008 年 3 月 10 日の心電図で、下・左前胸部の誘導に、軽度の ST 部分上昇を伴う洞性徐脈が認められた。2008 年 3 月 10 日の臨床検査値は、WBC が 5.9×10^3/uL、Hb が 10.4 g/dL、Hct が 35.0%、血小板が 119×10^3/uL、ANC が 4.19×10^3/uL、ALC が 0.57×10^3/uL、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 20 U/L 未満、甲

状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.073 IU/mL、遊離 T4 が 1.0 ng/dL であった。入院以降、関節炎は改善したが、被験者は依然として両下肢痛（右のほうが痛みが強い）を訴えていた。被験者によると、右足底に鋭い非放散痛があり、歩けなくなることもあった。被験者は「筋肉の深部」に痛みがあると述べた。四肢のしびれ感やピリピリ感はなかった。

2008 年 3 月 12 日、右腓骨神経運動検査及び右下肢筋電図検査の結果はほぼ正常であった。末梢神経障害、筋炎及びミオパチーの所見は認められなかった。ガバペンチンが投与された。被験者は腹痛及び便秘も来していた。嘔吐や下痢はなかった。臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 128 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 245 U/L、GGT が 89 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）が 525 U/L であった。腹部の身体的診察で臓器肥大は認められなかった。右上腹部、右下腹部及び左下腹部の深部触診で圧痛が認められた。2008 年 3 月 12 日のその他の臨床検査結果としては、血清エプスタイン・バーウイルス（EBV）IgG 及びサイトメガロウイルス（CMV）陽性で、A 型・B 型・C 型肝炎の検査結果は陰性であった。腹部超音波検査で、肝臓全体にエコー輝度の増強が認められ、これは脂肪浸潤である可能性が考えられた。ラニチジン及びオンダンセトロンが投与された。2008 年 3 月 14 日、被験者の体調は全体的に改善した。肘腫脹と、左肘及び左 3 分の 1 の近位指節間関節の痛みは続いていた。肝酵素が減少していた。両股関節及び骨盤部の X 線検査の結果は正常であった。疼痛管理のため、ピロキシカムの投与が再開された。2008 年 3 月 15 日、被験者より、腹痛が軽減されたと報告された。わずかな悪心があったが、食事は摂れていた。肝酵素値には減少傾向が見られた。入院中の最高体温は 37.0°C であった。被験者は 2008 年 3 月 15 日に医師の指示に反して退院した。被験者は関節痛から回復したと報告された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、最終的に 2008 年 3 月 25 日に効果欠如により中止された。治験責任医師からは、関節痛（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01668
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

被験者 US052-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 29 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 14 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、胆石症、毛包炎、帯状疱疹、尿路感染、上肢骨折＋骨折治療、多発性関節炎、アレルギー性鼻炎及び末梢性虚血であった。合併症は、小口症、高コルチコイド症、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（サルファ剤）、肥満、線維筋痛、不安障害、高血圧及び胆石であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシコドン／アセトアミノフェン、bupropion、ラニチジン、リドカイン／prilocaine、オキシコドン、ガバペンチン、センナ、アザチオプリン、prednisone[1] 及び omeprazole[1] であった。

2009 年 2 月 12 日（17 回目の治験薬投与から 27 日後）、発熱（102° F）、排尿に伴う灼熱感、背部痛及び下腹痛が発現した。2009 年 2 月 13 日、被験者はかかりつけ医を受診した。尿検査及び尿培養の結果、WBC が 25/高倍率視野（hpf）、蛋白が 1＋、亜硝酸塩陽性、微量の白血球エステラーゼ、RBC が 2～5/hpf、硝子性円柱が 2～5/hpf、細菌が 3＋であった。被験者は評価と治療のため 2009 年 2 月 13 日に入院した。入院時の臨床検査で WBC は 8100 であり、分画は 80%が好中球分葉核球、2%が好中球桿状核球、11%がリンパ球、7%が単球であった。培養と感受性検査のために尿検体と血液検体が送付された。静注用シプロフロキサシン、静注用セフォタキシム、非経口補液及び prednisone が投与された。被験者はアザチオプリンの服用を中断するよう指示されたが、被験者からは服用を続けたと報告された。2009 年 2 月 14 日に行われた両腎超音波検査で異常は認められなかった。被験者から、症状は著しく改善し、側腹部痛、腹痛及び排尿痛は消失したと報告された。バイタルサインは変わらず正常で、2009 年 2 月 15 日には発熱は消失した。最後の尿培養の結果は肺炎桿菌陽性（>100,000/mL）で、血液培養の結果は陰性であった。被験者は最終的に腎盂腎炎と診断されて 2009 年 2 月 15 日に退院した。被験者は 2009 年 2 月 21 日には腎盂腎炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎盂腎炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は併用薬であるアザチオプリンと prednisone が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

腎盂腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US052-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01756
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚真菌感染（両乳房下の酵母菌） 口腔カンジダ症（鵞口瘡）

被験者 US052-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 27 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われ、最終投与日は 2009 年 7 月 14 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、特発性血小板減少性／血栓性血小板減少性紫斑病＋脾摘、末梢性浮腫（両手及び両足）、蜂巣炎、尿路感染、水痘、関節脱臼、股関節腫脹、乳房分泌、卵巣嚢胞＋卵巣摘除、子宮出血＋子宮摘出及び寝汗であった。合併症は、肥満、不眠症、大うつ病及び全身性そう痒症であった。また、予防として高用量の静注用抗生物質（セファゾリン）の使用歴があった。有害事象として外陰腟真菌感染（2008 年 8 月 13 日～22 日）及び経口真菌感染（2008 年 7 月 13 日～8 月 27 日、2009 年 1 月 6 日～11 日、2009 年 2 月 4 日～13 日、2009 年 3 月 10 日～19 日及び 2009 年 4 月 8 日～15 日）が報告された。本事象の 2 週間前に鵞口瘡及び口腔内潰瘍と診断され、ナイスタチン経口懸濁剤（口の中でグチュグチュしてから飲み込む）により軽減した。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、hydrocodone／アセトアミノフェン、イブプロフェン、temazepam、アザチオプリン、結合型エストロゲン、シタロプラム、クエチアピン、ラベプラゾール、フェンタニル及びトリアムシノロンであった。

2009 年 5 月 3 日（17 回目の治験薬投与から 12 日後）、被験者は疼痛及び灼熱感を伴う両乳房下の「真っ赤な発疹」を訴えて救急外来を受診した。被験者は皮膚真菌感染（両乳房下の酵母菌）と診断され、ナイスタチン（クリーム剤及び散剤）を投与されて帰宅した。投与後にいくらか改善したと被験者から報告された。2009 年 5 月 5 日、被験者は医師の診察を受け、2 日前から熱感・冷感、嚥下困難、嘔吐及び空嘔吐が続いていると訴えた。被験者によると、薬を飲んだり食事を摂ったりすることができず、何かを飲み込もうとすると、すぐさま吐き気を催し、痛みが増すとのことであった。また、疲労感も増した。腹痛はなく、便通は正常とのことであった。体温は診察室にて 101.2°F で、被験者は病院に搬送された。病院での身体的診察所見は、体温が 98.6°F、脈拍数が 115 bpm、呼吸数が 20 回/分、血圧が 136/91 mmHg であった。右舌後部にカンジダ症が認められ、口蓋垂上方の中咽頭後部にもカンジダ症が散見されたが、膿瘍の所見は見られなかった。両乳房下に軽度の酵母菌性発疹が認められた。静注用フルコナゾール及びナイスタチン（口の中でグチュグチュしてから飲み込む）が投与され、被験者はこれを継続した。深部静脈血栓症予防としてエノキサパリンも投与された。2009 年 5 月 5 日の臨床検査値は、WBC が 16.6（82.2%が好中球、13.2%がリンパ球、4.5%が単球、0.5%が好酸球、0.1%が好塩基球）、Hb が 13.9、血小板が 626,000、ナトリウムが 136 mmol/L、カリウムが 3.8 mmol/L、クロールが 98 mmol/L、二酸化炭素が 26 mmol/L、血中尿素窒素が 12 mg/dL、クレアチニンが 0.5 mg/dL、総蛋白が 8.8 g/dL、アルブミンが 4.9 g/dL、アルカリホスファターゼが 102 IU/L、AST が 19 IU/L、ALT が 17 IU/L、総ビリルビンが 0.4 mg/dL、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 2.12 uIU/mL であった。2009 年 5

月 5 日の尿検査の結果は、わずかな混濁尿を呈しており、ケトン体が 40 mg/dL、蛋白が微量、ウロビリノーゲンが 0.2 mg/dL、RBC が 0～2/高倍率視野、細菌が中程度、扁平上皮細胞が中程度であった。血液培養（真菌培養も含む）では、5 日目の時点で菌増殖は認められなかった。胸部 X 線検査の結果は、右側門脈カテーテルが存在する以外は正常であった。食道胃十二指腸内視鏡検査でわずかな裂孔ヘルニア及び鵞口瘡が認められた。ピロリ菌定性 IgG 検査の結果は陰性であった。2009 年 5 月 6 日、再診で口腔カンジダ症の消失が確認された。被験者は食事や薬の服用ができるようになった。被験者は 2009 年 5 月 6 日に退院した。被験者は 2009 年 5 月 10 日には皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症から回復したものと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬によって生じ得る免疫抑制が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US062-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01027
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性気管支炎（急性細菌性気管支炎）

被験者 US062-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 70 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 29 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、白内障＋白内障手術（両側）、痔核＋痔核手術、胆石症、関節鏡検査（左膝関節）、乳癌＋悪性乳房腫瘤摘除、手根管症候群＋手根管除圧、顔面神経麻痺、月経過多、発疹、胆嚢切除、膀胱固定、子宮摘出及び深部静脈血栓症であった。合併症は、眼瞼下垂、緑内障（両側）、季節性アレルギー、ラクトース不耐性、線維筋痛、頻尿、乳房障害（良性組織）、高血圧、間欠性跛行、静脈瘤及び静脈不全であった。併用薬は、カルシウム、複合ビタミン剤、prednisone、ベラパミル、ヒドロキシクロロキン、ワルファリン、ビマトプロスト、ドルゾラミド、葉酸、ロラタジン、メトトレキサート、メロキシカム、アレンドロン酸、pantoprazole 及びガバペンチンであった。

2008 年 2 月 9 日（7 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は耳感染、咳嗽及び右眼充血を来した状態で救急外来を受診した。胸部 X 線検査及び一連の急性腹症検査で、急性肺実質障害は見られず、腸のガスパターンは正常で、いずれの検査でも閉塞の所見は認められなかった。臨床検査値は、WBC が 6.3 K/uL、RBC が 4.16 M/uL、Hb が 13.3 g/dL、Hct が 37.7%であった。尿検査の結果は、ケトン体が 40、WBC が 100 超（輝細胞多数）、RBC が 10～20、細菌が 3＋、粘液が 4＋であった。被験者は評価と治療のため入院した。静脈内水分補給と、アセトアミノフェン、アジスロマイシン、セフトリアキソン、フルチカゾン、ゲンタマイシン、pantoprazole 及びプロクロルペラジンの投与、並びにネブライザー治療（薬剤名不明）が開始された。2008 年 2 月 10 日、臨床検査の結果、カリウムが 2.78 mmol/L で、カリウム補給が行われた。血液培養では 5 日目の時点で菌増殖は認められず、尿培養では 1 日目の時点で菌増殖は認められなかった。痰培養ではわずかに正常細菌叢の増殖が認められ、複数菌や微生物は認められなかった。被験者の状態は著しく改善した。座って食事をしても悪心や嘔吐を来さなくなった。2008 年 2 月 12 日の臨床検査値は、WBC が 3.8 K/uL、RBC が 3.47 M/uL、Hb が 10.9 g/dL、Hct が 31.3%、カリウムが 3.75 mmol/L、クロールが 114.0 mmol/L、カルシウムが 7.9 mg/dL であった。被験者は 2008 年 2 月 12 日に安定した状態で退院し、今後は外来で治療を継続することとなった。自宅で使用する常用薬に加え、退院時に、アジスロマイシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、albuterol／イプラトロピウム吸入剤、グアイフェネシン、ゲンタマイシン点眼剤及びシプロフロキサシン点眼剤が処方された。

2008 年 2 月 13 日、被験者は発熱（103°F）を来し、再度救急外来を受診した。血圧も低く、80 台であった。輸液が行われ、被験者は入院した。臨床検査値は WBC が 8.0×10^{9}/L、RBC が 3.58×10^{12}/L、Hb が 10.8 g/dL、Hct が 32.2%、プロトロンビン時間が 27.3 秒、活性化部分トロンボプラスチン時間が 50.6 秒、国際標準比が 4.69 であった。静注用レボフロキ

サシン及び経口オセルタミビルの投与が開始された。免疫学的検査でB型インフルエンザ抗原が検出された。胸部X線検査で心肥大が見られたが、急性肺実質障害は認められなかった。顎顔面の非造影CTスキャンで右上顎及び両側篩骨の副鼻腔疾患が確認された。血液培養は陰性であった。最初の低プロトロンビン血症により、ワルファリンの投与が一時中断され、その後に用量調節が行われた。被験者は2008年2月18日に退院し、フルチカゾン／サルメテロール、シプロフロキサシン点眼剤及びロラタジンを処方されて、点眼剤は以前の用法・用量で再開するよう指示された。被験者は2008年2月18日には細菌性気管支炎から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2008年3月20日に次回の投与が行われた。治験責任医師からは、細菌性気管支炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は複数の季節的要因によって発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

細菌性気管支炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01647
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性菌血症（大腸菌性菌血症） 尿路感染（尿路感染）

被験者 US064-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 32 歳の黒人女性であった。2008 年 8 月 1 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 23 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は被験者からの申し出により 2009 年 1 月 13 日に中止された。病歴は、口内乾燥及び女性不妊手術であった。合併症は、尿路感染、低カリウム血症、ビタミン欠乏症、鉄欠乏、不眠症、寝汗、高血圧及び頻脈性不整脈であった。被験者には菌血症（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌［MSSA］［2008 年 2 月］及び化膿性連鎖球菌［2008 年 6 月］）の既往歴もあった。2008 年 6 月 29 日から 2008 年 7 月 24 日まで尿路感染を来していた。2008 年 7 月 24 日に採取された中間尿検体は、大腸菌陽性であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンであった。

2008 年 9 月 7 日（3 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は救急外来を受診し、1 日前から頭痛及び咽喉痛、2 週間前から関節痛の増大（主に両上肢）が続いていると訴えた。また、2 週間前から夜間に最高 103° F の発熱があり、被験者はこれを基礎疾患の紅斑性狼瘡によるもとだと考えていた。頻尿や排尿困難はないとのことであった。身体的診察では、体温が 99.1° F、血圧が 144/87 mmHg、心拍数が 96 bpm、呼吸数が 18 回/分であった。この診察で、痛みが生じている第 3 中足指節関節にいくらかの腫脹が認められた。赤みや熱感を帯びている関節はなかったが、すべての皮膚及び関節に痛みがあった。臨床検査の結果は、血沈検査が 69 mm/時間で紅斑性狼瘡の再燃を示しており、WBC が 4.5、Hb が 11.1、好中球桿状核球が 9%、カリウム値が 3 であった。尿検査では亜硝酸塩及び白血球は認められなかった。血液培養のための検体採取が行われた。被験者はメチルプレドニゾロン、hydromorphone 及びカリウムを投与され、prednisone 増量の指示を受けて帰宅した。

2008 年 9 月 8 日、血液培養の結果は大腸菌陽性と報告された。被験者は連絡を受け、救急外来を再受診するよう指示された。来院時、体温が 98.3°F、呼吸数が 20 回/分、脈拍数が 72 bpm、血圧が 118/78 mmHg であった。被験者の体調は改善し、痛みや頭痛は軽減したが、依然として全身の痛みを訴えており、疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 6 点であった。ルーチンの臨床検査の結果は、カリウムが 3.0 mmol/L、ナトリウムが 132 mmol/L、アルブミンが 3.0 g/L（低値）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 56 U/L（軽度の増加）であった。尿検査の結果は、WBC が 50/高倍率視野（hpf）超、RBC が 15～19/hpf、細菌が（＋）、扁平上皮細胞が 1＋/hpf、ウロビリノーゲンが（－）、ビリルビンが異常値であった。咽喉の迅速連鎖球菌検査の結果は陰性で、中咽頭には常在細菌叢が認められただけであった。尿培養の結果は大腸菌陽性と報告された。被験者は入院し、静注用シプ

ロフロキサシンによる治療が開始された。腹部及び骨盤部の CT スキャンの結果は正常であった。2008 年 9 月 9 日、臨床検査の結果は、ナトリウムが 137 mmol/L、カリウムが 4.2 mmol/L、AST が 44 U/L、アルブミンが 2.6 g/L であった。再血液培養では 5 日目に菌増殖は認められなかった。被験者の状態は改善し、入院期間を通して安定していた。治療薬は経口シプロフロキサシンに切り替えられ、被験者は 2008 年 9 月 10 日に退院した。被験者はこの時点で大腸菌性菌血症及び尿路感染から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、大腸菌性菌血症（中等度）及び尿路感染（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、いずれの事象も併用薬である prednisone が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には発熱並びに複視及び頚部痛の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01543 及び HGS1006-SL-01542 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大腸菌性菌血症及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01543
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱［紅斑性狼瘡の再燃］）

被験者 US064-005 は大腸菌性菌血症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 参照）で入院した。この事象の発現以降の病歴は特になしと報告された。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone 及びシプロフロキサシンであった。

2008 年 9 月 29 日（4 回目の治験薬投与から 3 日後）、被験者は胸痛、背部痛及び発熱のため救急外来を受診した。被験者によると、軽度の右上背部痛を伴う胸痛が続いており、その後に発熱を来したとのことであった。粘液産生がいくらか増加しており、仰臥位では息切れが増した。咽喉痛、咳嗽、排尿困難及び頻尿の悪化は見られないとのことであった。来院時のバイタルサインは体温が 101.8°F、血圧が 158/72 mmHg、心拍数が 99 bpm、呼吸数が 20 回/分、パルスオキシメトリが室内空気で 98%であった。被験者は入院した。入院時のバイタルサインは体温が 99.1°F、心拍数が 101 bpm、呼吸数が 20 回/分、血圧が 132/90 mmHg、パルスオキシメトリが室内空気で 100%であった。尿培養及び血液培養のための検体採取が行われ、菌血症が疑われたためピペラシリン／タゾバクタムの投与が開始された。心電図検査で、洞性頻脈（心拍数 110 bpm）、右室伝導遅延、下壁・前壁梗塞（発症時期不明）及びいくらかのアーチファクトが認められたが、急性所見は見られなかった。胸部 X 線検査で、両肺底部の無気肺又は線維化を伴う低肺気量位が認められた。尿培養及び血液培養の結果は陰性であった。2008 年 9 月 30 日の臨床検査の結果は、カリウムが 2.9 mmol/L、ナトリウムが 134 mmol/L、WBC が 3.7、網状赤血球が 2.2、フェリチンが 122、鉄が 16、総鉄結合能が 256、トランスフェリンが 172、鉄飽和度が 6%であった。心筋酵素及び肝酵素は一部を除き正常範囲内で、アルドラーゼは 18.9、乳酸脱水素酵素は 135、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 56 であった。低カリウム血症に対してカリウムが投与された。また、生理食塩液、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与された。被験者は 2008 年 10 月 1 日に安定した状態で退院し、シプロフロキサシンを処方された。治験責任医師は、一連の症状は紅斑性狼瘡の再燃によるものであり、被験者は 2008 年 10 月 1 日にはこの再燃から回復したと判断した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、発熱（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には大腸菌性菌血症並びに複視及び頚部痛の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 及び HGS1006-SL-01542 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01542
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	複視（複視［紅斑性狼瘡の再燃］） 頚部痛（頚部痛［紅斑性狼瘡の再燃］）

被験者 US064-005 は大腸菌性菌血症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 参照）で入院し、これとは別に発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01543 参照）でも入院した。これらの事象の発現以降の病歴は、筋肉痛、尿路感染及び顔面浮腫であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone、カリウム、hydrocodone／アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、アセトアミノフェン及びロラタジンであった。

2008 年 10 月 4 日、被験者は、頚部、胸部及び上肢の痛みで救急外来を受診した。prednisone 及び hydromorphone が投与された。臨床検査で尿路感染が判明し、nitrofurantoin による治療が行われた。2008 年 10 月 6 日、被験者は顔面腫脹により再度救急外来を受診した。血圧が 179/119 mmHg で、被験者はかなり痛むと訴えた。アレルギー反応が考えられたため、救急治療室にて追加のステロイド剤とジフェンヒドラミンが投与された。2008 年 10 月 29 日（5 回目の治験薬投与から 6 日後）、被験者は救急外来を受診した。主訴は、複視、両上肢に広がる非労作性の頚部痛及び頭痛であった。被験者は評価のため入院した。複視は間欠的で、左方に眼を向けたときのみ生じた。CT 動脈造影で、わずかな胸水、わずかな心嚢液貯留及び肺底部の線形無気肺が認められた。心臓は肥大していた。腋窩リンパ節が両側とも非常に大きくなっていたが、肺塞栓症の所見は見られなかった。血液培養の結果は陰性であった。2008 年 10 月 30 日、心エコー所見は、軽度の左室（LV）肥大、LV 収縮機能正常で心室中隔の呼吸性偏位あり、中等度の肺高血圧症であった。異常な心室中隔偏位は肺高血圧症によるものであると考えられた。わずかな心嚢液貯留が認められた。被験者は急性心膜炎を発症しており、prednisone 及びその他の抗炎症剤が投与された。脳の CT スキャン及び磁気共鳴画像（MRI）検査では異常は認められなかった。頭部の磁気共鳴血管撮影（MRA）では、左中大脳動脈の 3 分岐部で血管がわずかに隆起していたが、明らかな動脈瘤は認められなかった。主要動脈の構造は主に開存性であった。頚椎 X 線検査では異常は認められず、頚椎 MRI では、軽度の退行性変化（C5～C6 レベルで最も顕著）と、軽度の境界部中央狭窄が認められた。椎間板突出はなく、頚髄は正常範囲内であった。頚部 MRA でも異常は認められなかった。2008 年 10 月 31 日に行われた臨床検査の結果は、血沈検査が 66 mm/時間、アルブミンが 2.7 であった。2008 年 11 月 1 日、WBC が 2.6、C-反応性蛋白が 3.5、甲状腺刺激ホルモンが 0.26、トロポニンが 0.130、網状赤血球絶対数が 0.017、Hb が 9.5 であった。血液培養の結果は陰性であった。胸部 X 線検査では、両肺底部の過少通気を伴う浅吸気（被験者の対照 X 線像と類似）が認められたが、新規あるいは急性の異常は見られなかった。心筋酵素の増加は心膜炎によるものである可能性が最も高かった。甲状腺機能異常については調査中であった。被験者の症状の根本的原因は紅斑性狼瘡であると考えられた。被験者は 2008 年 11 月 2 日に退院した。治験責任医師は、一連の症状は紅斑性狼瘡の再燃による

ものであり、被験者は 2008 年 11 月 2 日にはこの再燃から回復したと判断した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、複視（中等度）及び頚部痛（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、複視及び頚部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US065-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01843
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス心膜炎（心膜炎［紅斑性狼瘡の再燃］）

被験者 US065-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 42 歳の白人男性であった。2008 年 1 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、痔核及び下肢静止不能症候群であった。合併症は、大動脈弁石灰化、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、第 II 因子突然変異、甲状腺機能亢進症、網脈絡膜症、脳核磁気共鳴画像異常、軟骨疾患、変形性関節症、骨壊死、骨減少症、認知障害、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、不安障害、閉塞性気道障害、拘束性肺疾患、縮小肺症候群、深部静脈血栓症、高血圧及び心膜炎であった。併用薬は、カルシウム、ワルファリン、omeprazole、ケトコナゾール、アムロジピン、オランザピン、buspirone、アレンドロン酸、ヒドロキシクロロキン、トラマドール、albuterol、プレガバリン、バルサルタン、docusate、エソメプラゾール、ナプロキセン、クロナゼパム、エスシタロプラム及びミコフェノール酸モフェチルであった。

2009 年 7 月 23 日（20 回目かつ最後の治験薬投与から 44 日後）、鋭い胸痛が出現した。胸痛は悪化し、2009 年 7 月 24 日に被験者は救急外来を受診した。被験者によると、胸痛は横になると悪化し、座っているときは軽減した。胸痛には息切れ及び発汗が伴った。被験者は、この痛みは過去の SLE 再燃と似ていると述べた。心電図検査の結果、洞調律は正常であったが、心拍数は 64 bpm で、間隔的な変動が認められた。被験者は心筋梗塞の除外診断のため入院した。臨床検査の結果、トロポニン陰性であった。胸部 X 線検査で急性心肺疾患や胸水は認められなかった。胸部 CT スキャンで肺塞栓症や膝窩静脈レベルの深部静脈血栓症の所見は認められなかった。メロキシカムが投与された。被験者は 2009 年 7 月 25 日にはループス心膜炎から回復したと判断され、同日退院した。被験者はこの事象の発現前に本治験を完了していたため、治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、ループス心膜炎（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス心膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01232
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染） 血中細菌検出（血液培養大腸菌陽性）

被験者 AT001-014 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 24 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 12 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 29 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は、高脂血症及び高血圧であった。併用薬は、pantoprazole、アセチルサリチル酸、カルシウム、クロロキン、コレカルシフェロール、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン及びシンバスタチンであった。

2008 年 5 月 7 日（7 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は発熱及び排尿痛が 3 日間続いた後に入院した。臨床検査の結果は、C-反応性蛋白（CRP）が 54.3 mg/L（正常範囲：0.8～5.0 mg/L）、白血球が 10.70/nL（正常範囲：4～10/nL）で、尿検査の結果は、pH が 6.5（正常範囲：5～9）、亜硝酸塩陽性（正常値：なし）、白血球が 500/uL（正常範囲：0～10/uL）、赤血球が 500/uL（正常値：なし）、細菌陽性（正常値：なし）、上皮細胞陽性（正常値：陰性）、蛋白が 300 mg/dL（正常値：陰性）であった。被験者は尿路感染と診断され、静注用セフロキシムを投与された。尿培養及び血液培養で大腸菌の増殖が認められた。入院 2 日後、被験者からは何の訴えもなかった（発熱なし、排尿困難なし）。2008 年 5 月 11 日の臨床検査の結果は、CRP が 8.9 mg/L、白血球が 4.91/nL であった。被験者は 2008 年 5 月 17 日には尿路感染及び血中細菌検出から回復したと判断され、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尿路感染（中等度）及び血中細菌検出（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象はいずれも被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には発熱及び悪心の SAE も発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01574 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染及び血中細菌検出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01574
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱） 悪心（悪心）

2008 年 5 月 7 日、被験者 AT001-014 は尿路感染及び血中細菌検出（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01232 参照）で入院した。この事象の発現以降の病歴は特になしと報告された。併用薬は、pantoprazole、アセチルサリチル酸、カルシウム、クロロキン、コレカルシフェロール、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン及びシンバスタチンであった。

2008 年 11 月 30 日（14 回目の治験薬投与から 24 日後）、被験者は発熱及び悪心を来し、入院した。また、被験者は頭痛（非重篤）も訴えた。ECG 所見は異常なしであった。2008 年 12 月 2 日の婦人科診察及び 2008 年 12 月 3 日の神経学的診察で病理所見は特に認められなかった。2008 年 12 月 3 日の皮膚科診察で血管炎の徴候は認められなかった。悪心及び発熱の根底にある病態は不明であった。2008 年 12 月 3 日、24 時間尿蛋白が 917.1 mg/L（2476.17 mg/24 時間）であった。被験者は、特に治療を受けることなく 2008 年 12 月 4 日には発熱及び悪心から回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、発熱及び悪心（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱及び悪心と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01525
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血（SLE 再燃［貧血］） 水疱性皮膚炎（SLE 再燃［類骨水疱性発疹］）

被験者 AT001-022 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 50 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 13 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 7 月 1 日で、総投与回数は 6 回であった。被験者は 2008 年 8 月 11 日に追跡不能と判断された。病歴は、虫垂炎＋虫垂切除、扁桃炎＋扁桃摘出及び女性不妊手術であった。合併症は、乾燥症候群、骨減少症及びビタミン欠乏症 D であった。併用薬は、ジクロフェナク、クロロキン、メトトレキサート、pantoprazole 及びプレドニゾロンであった。

2008 年 7 月 8 日の臨床検査値が、RBC が 3.29×1012/L、Hb が 8.4 g/dL、Hct が 26%、MCV が 79%、WBC が 3.46×10^9/L であった。2008 年 7 月 11 日には、RBC が 2.95×10^{12}/L、Hb が 7.5 g/dL、Hct が 23%、MCV が 79%、WBC が 2.14×10^9/L、血小板数が 239,000、CRP が 1.6 mg/dL、クロールが 107 mmol/L であった。2008 年 7 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 10 日後）、被験者は貧血と診断された。2008 年 7 月 14 日には、RBC が 3.41×10^{12}/L、Hb が 8.5 g/dL、Hct が 27%、MCV が 79%、WBC が 3.02×10^9/L、クロールが 104 mmol/L であった。2008 年 7 月 22 日（6 回目の治験薬投与から 21 日後）、水疱性皮膚炎が発現した。2008 年 7 月 31 日、被験者は、発熱、痒みを伴う著しい全身性発疹及び蝶形紅斑が出現したため来院した。このときに被験者は入院した。入院時の臨床検査値は、RBC が 3.82×10^{12}/L、Hb が 9.4 g/dL、Hct が 30%、MCV が 79%、WBC が 2.57×10^9/L、血小板数が 187,000、CRP が 1.0 mg/dL、クロールが 102 mmol/L（正常範囲：37.0～145.0 µg/dL）、鉄が 15 µg/dL、フェリチンが 754 ng/mL（正常範囲：20～300 ng/mL）、トランスフェリンが 172 mg/dL（正常範囲：200～360 mg/dL）、血沈検査が 53 mm/h、補体成分 C3 が 75 mg/dL（正常範囲：80～201 mg/dL）、補体成分 C4 が 4 mg/dL（正常範囲：16～47 mg/dL）であった。痒みはそれほど典型的なものではなかったが、その他の症状は SLE 再燃と一致するものであった。被験者は ANA 陽性（抗 Ro 抗体及び抗 La 抗体陽性）及び dsDNA 陽性で、補体 C3 及び C4 が減少していた。その他の検査で感染ではないことが確認された後、静注用プレドニゾロンが投与された。腹部超音波検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンで異常は認められなかった。皮膚生検でも確定的な結果は得られなかった。創傷治癒障害に対し、クリンダマイシンが投与された。しばらくして発熱は治まり、皮膚症状や血球数変動は徐々に改善した。25-ヒドロキシビタミン D 低値が認められたが、これは重篤でない事象と判断された。コレカルシフェロールとともにカルシウム及びビタミン D が投与された。2008 年 8 月 16 日、臨床検査値は Hb が 8.7 g/dL、CRP が 2.9 mg/dL であった。被験者は 2008 年 8 月 21 日に退院し、被験者はこの時点で水疱性皮膚炎及び貧血から回復したと判断された。治験薬の投与は中止された。治験責任医師からは、貧血（軽度）及び水疱性皮膚炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、貧血及び水疱性皮膚炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01341
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増加）

被験者 BE002-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 20 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 7 月 15 日で、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は効果欠如（蛋白尿増加）により 2008 年 8 月 12 日に中止された。病歴は手首関節骨折であった。合併症は、外傷性血腫及び耐糖能障害であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、カルシウム／ビタミン D3、エストラジオール／gestodene、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、エナラプリル及びセチリジンであった。

2008 年 7 月 24 日（12 回目の治験薬投与から 9 日後）、臨床検査の結果、24 時間尿量が 1850 mL、クレアチニン（尿量）が 65.4 mg/dL、総蛋白（尿量）が 2.54 g/L、総蛋白／クレアチニン比がクレアチニン 1 g 当たり 3.88 g であった。被験者は蛋白尿と診断され、腎生検のため入院した。入院中、ゴナドレリンが 1 回投与された。被験者は 2008 年 7 月 25 日には蛋白尿増加から回復（後遺症あり［測定値の上昇、ただし非重篤］）したと判断され、退院した。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、その後に中止された。腎生検の結果は、主に膜成分から成る広範囲増殖性のループス腎炎で、WHO 分類 IVa 及び V であった。2008 年 8 月 7 日に治験実施計画書で禁止されている薬剤であるシクロホスファミドによる治療が開始され、2008 年 8 月 12 日に治験が中止された。治験責任医師からは、蛋白尿（軽度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00818
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路性敗血症（尿路性敗血症）

被験者 BE002-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 9 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は腎盂腎炎であった。合併症は、外傷性血腫及び耐糖能障害であった。併用薬は、アセトアミノフェン、エストロゲン／プロゲスチン、カルシウム／ビタミン D、葉酸、ヒドロキシクロロキン、レパグリニド及び prednisone であった。

2007 年 10 月 19 日（治験薬の初回投与から 4 日後）、被験者は高熱（最高温度の記載なし）、嘔吐、悪心及び食欲不振を訴えて救急外来を受診した。被験者からは、治験薬の初回注入では合併症などの問題は見られなかったと報告された。被験者は、治験薬の初回注入の 1 日後に嘔吐、頭痛及び乾性咳嗽が出現したと述べた。腹痛やその他の感冒症状はないとのことであった。臨床検査値は、C-反応性蛋白が 346 mg/L、白血球数が 34.7×10^9/L、ナトリウムが 130.0 mmol/L、クレアチニンが 2.34 mg/dL であった。胸部及び腹部の X 線検査で異常は認められず、腹部エコー検査でも異常は認められなかった。尿培養及び血液培養の結果、大腸菌陽性であった。被験者は尿路性敗血症と診断され、入院した。入院中、レボフロキサシンが投与された。レボフロキサシンの投与開始から 2 日後、発熱は治まった。クレアチニン値は 1.48 mg/dL まで改善し、2007 年 10 月 25 日に被験者は退院した。被験者は 2007 年 10 月 25 日には尿路性敗血症から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2007 年 11 月 12 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、尿路性敗血症（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01369
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸炎）

被験者 BE004-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 21 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 8 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 10 月 1 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は、貧血、胃炎、食道炎、季節性アレルギー及び喘息であった。併用薬は、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、ヒドロキシクロロキン、pantoprazole、メチルプレドニゾロン、トラマドール、ヒドロキシジン及び硫酸鉄であった。

2008 年 8 月 9 日（5 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は、腹部全体に広がる臍部の痙性腹痛と特徴付けられる腹痛を訴えて、救急外来を受診した。この腹痛に伴って、嘔吐が 2 回出現した。発熱や下痢はなく、便通は正常であった。2008 年 8 月 9 日の臨床検査値は、Hb が 8.6 g/dL（正常範囲：11.7～14.9 g/dL）、Hct が 30.9%（正常範囲：35.2～45.2%）、球状赤血球容量が 63.4 fL（正常範囲：81.0～97.0 fL）、球状赤血球値が 17.7 pg（正常範囲：26.5～32.6 pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 27.8 g/dL（正常範囲：31.4～35.5 g/dL）、低色素性球状赤血球が 51.1%（正常値：0.1～3.5%）、球状白球が 8.11/mm（正常範囲：4.30～11.90/mm）、フィブリノゲンが 4.81 g/L（正常範囲：2.30～4.30 g/L）、C-反応性蛋白が 10.2 mg/L（正常範囲：0.0～6.0 mg/L）、アルブミンが 36 g/L（正常範囲：38～49 g/L）であった。腹部 X 線検査でびまん性の結腸閉塞が認められた。被験者は胃腸炎と診断され、治療のため入院した。胃腸炎に対して静注用 hyoscine が投与され、重篤でない鉄欠乏性貧血に対して濃厚赤血球 2 単位が投与された。被験者は 2008 年 8 月 11 日には胃腸炎から回復したと判断され、同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胃腸炎（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は食中毒が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01567
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

被験者 CZ001-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 71 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 11 月 4 日で、総投与回数は 8 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 11 月 26 日に中止された。病歴は、白内障＋白内障手術、気管支炎、肺炎及びレンサ球菌性敗血症であった。合併症は、瞳孔不同、背部痛、骨減少症、閉経後、高血圧及び緑内障であった。併用薬は、prednisone、ペリンドプリル、ファモチジン、アレンドロン酸、カルシウム、ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、葉酸、amiloride 及びヒドロクロロチアジドであった。

2008 年 11 月 10 日（8 回目かつ最後の治験薬投与から 6 日後）、被験者は胸骨後痛のため入院した。心電図に V3～V6 の ST 部分下降及びトロポニン変動（2008 年 11 月 10 日：0.51 µg/L、2008 年 11 月 11 日：10.80 µg/L［正常範囲：0.00～0.03 µg/L］）が記録された。ミオグロビンが 2008 年 11 月 10 日時点で 84 µg/L（正常範囲：25.0～58.0 µg/L）であった。心筋梗塞（心内膜下病変）と確定診断された。心エコー検査の結果は正常であった。2008 年 11 月 13 日、冠動脈造影が行われ、右前冠動脈に狭窄が見つかった。Presillion ステント（3.0/33 mm）が留置され、同ステントのバルーン拡張が行われた。左室機能は良好で、駆出率は正常であった。被験者の体調は術後に改善し、症状は見られなかった。心臓専門医との検討後にスタチン剤による治療が開始されることとなったが、コレステロール値は得られていなかった。院内で投与された治療薬は、nadroparin、アセチルサリチル酸、メトプロロール、アトルバスタチン、クロピドグレル、omeprazole 及びペリンドプリルであった。2008 年 11 月 14 日、被験者は心筋梗塞から回復し、退院した。治験薬の投与は心筋梗塞により中止された。中止理由は、治験実施計画書で規定されている除外基準に抵触した（スタチン剤［アトルバスタチン］の投与が新たに開始された）ことで治験の継続が不可能となったためであった。2008 年 11 月 4 日が 8 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、心筋梗塞（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は併存疾患（虚血性心臓病）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01355
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（注入に伴う反応）

被験者 DE001-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の Mixed race の女性であった。2008 年 7 月 24 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 5 日で、総投与回数は 2 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 8 月 5 日に中止された。既往歴はなしと報告された。合併症は、高血圧、眼球乾燥症、腰髄神経根障害、慢性閉塞性肺疾患、貨幣状湿疹、乾癬及び閉経であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン及びジクロフェナクであった。

2008 年 8 月 5 日（治験薬の 2 回目の注入開始から 7 分後）、注入に伴う反応が発現した。Day 0（無作為化実施日）の初回注入時には、注入開始から 1 時間後に血圧が 130/90 mmHg から 130/100 mmHg へと上昇した。Week 2 の来院時（2008 年 8 月 5 日）は、14 時 20 分に注入が開始された。注入開始から 7 分後、軽度の呼吸困難、心臓の動悸及びほてりが出現した。注入は直ちに中止され、プレドニゾロンが投与された。14 時 35 分、被験者はほてりが続いていると訴えたが、その他の症状は見られなかった。14 時 40 分、dimetindine、ナトリウム及びプレドニゾロンが投与された。被験者は経過観察のため入院した。被験者は 2008 年 8 月 6 日に退院し、2008 年 8 月 7 日には注入に伴う反応から回復したと判断された。治験薬の投与は注入に伴う反応により中止された。2008 年 8 月 5 日が 2 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、注入に伴う反応（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と報告された。

治験依頼者の見解：

注入に伴う反応は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01195
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 DE002-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 22 歳の白人女性であった。2008 年 1 月 16 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 4 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は尿路感染であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、プレドニゾロン、metamizole 及びヒドロキシクロロキンであった。

2008 年 5 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 6 日後）、発熱（最高体温 39.7°C）、疲労、関節痛、大腿筋痛及び悪寒が出現した。最初は疲労と「発熱」（37.5°C）が続いたが、その日のうちにこれらの症状は自然に治まった。2008 年 5 月 13 日、被験者は来院した。このとき、体温は 36.0°C で改善が認められた。血圧は 125/72 mmHg、心拍数は 78 bpm であったが、疲労が持続していた。臨床検査の結果、尿沈渣で細菌の値が 11439.80（正常値：10000 未満）、C-反応性蛋白が 2.06 mg/dL（正常値：0.5 mg/dL 未満）、プロカルシトニンが 0.77 ng/mL（正常値：0.5 mg/mL 未満）、WBC が 2.57/nL であった。被験者には排尿困難や血尿などの典型的な尿路感染症状はなかったものの、尿路感染と診断された。静注用シプロフロキサシンが投与された。2009 年 5 月 15 日、CRP は 0.57 となり、被験者は退院した。被験者は 2008 年 5 月 21 日には尿路感染から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尿路感染（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は治験薬と他剤（ヒドロキシクロロキン及びステロイド剤）を併用したことが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE003-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01262
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経精神ループス（神経精神ループス）

被験者 DE003-012 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 4 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 1 回のみ受けた。2008 年 6 月 29 日に被験者はこの重篤な有害事象のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には薬物依存が含まれていた。また被験者は幻視と幻聴（精神病）があり、2008 年 2 月に自殺を試み、これは試験登録時には明らかになっていなかったが、患者の医師からの書簡で伝えられた。被験者の継続中の疾患には、甲状腺機能低下症、嗅覚減退、及びうつ病が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム、ミコフェノール酸、ビタミン D3、ramipril、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、及びレボチロキシンが含まれていた。

ベリムマブの初回かつ唯一の投与から 14 日後の 2008 年 6 月 18 日に、被験者は神経精神ループスのため入院した。被験者は、号泣発作、コントロール不能で原因不明の攻撃性、再発性の失名辞、及び下肢静止不能症候群の新規発症について説明した。臨床検査では、発疹、胸膜炎、及び軽度脱毛症が認められた。入院中、神経精神ループスのため、シクロホスファミドの静脈内投与を受けた。また、クエチアピン、メチルプレドニゾロン、メスナ、及びオンダンセトロンも投与された。2008 年 6 月 30 日に被験者は退院し、その時点で神経精神ループスは軽快していた。ベリムマブ投与は神経精神ループスのため中止された。被験者の 1 回目かつ最後の投与は 2008 年 6 月 4 日であった。治験責任医師は、神経精神ループス（重度）はベリムマブと関連なく、治験対象疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

医薬品安全性データベースに記録されていた続報では、神経精神ループスは 2008 年 8 月 1 日に回復とみなされたということが示されていた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経精神ループスと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01046
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（シタロプラム投与終了後のうつ病の主要なエピソード）[1]

被験者 DE004-002 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 31 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2008 年 2 月 26 日に最終投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 3 月 19 日に被験者は有効性欠如（SLE の進行）によりベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には亜鉛欠乏が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、疲労、食欲不振、うつ病、悪夢、喘息、ざ瘡、及び寝汗が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、カルシウム、コレカルシフェロール、pantoprazole、亜鉛、ビタミン、シタロプラム、クエチアピン、プレドニゾロン、トラマドール、レフルノミド、ペチジン、及びメピバカインが含まれていた。

ベリムマブの 3 回目の投与から 5 日後の 2008 年 3 月 2 日に、治験実施施設は被験者がうつ病の主要なエピソードで入院したという通知を受けた。2 日前（2008 年 2 月 28 日）にクエチアピン[1]の投与を中止後、発汗及び激越が発現し、被験者は入院となった。メトクロプラミド（悪心）、アセトアミノフェン（SLE 関連の筋肉痛及び関節痛）、及びプロメタジン（神経過敏）による対症療法が行われた。退院日である 2008 年 3 月 3 日までに、当該事象は後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、重篤な有害事象であるうつ病（重度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の継続中のうつ病が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎が発現した。これは、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01153 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

[1]Listing L20-3 の報告では、シタロプラム投与の終了について言及されている。しかし、Listing L7-1 及びオリジナルの医薬品安全性の症例経過によれば、被験者はクエチアピンの投与を中止し、シタロプラムは中止していなかった。

被験者番号	DE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01153
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（好中球減少を伴う発熱） 中毒性肝炎（肝炎［レフルノミド毒性］）

2008 年 3 月 2 日に被験者 DE004-002 はうつ病のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01046 を参照）。その時点以降のその他の疾患には尿路感染及び血管浮腫が含まれていた。被験者の併用薬にはアセチルサリチル酸、カルシウム、コレカルシフェロール、pantoprazole、ビタミン、レフルノミド、及びシプロフロキサシンが含まれていた。

2008 年 2 月 22 日に、中毒性副作用のため、被験者の SLE 治療はアザチオプリンからレフルノミドに変更された。2008 年 3 月 7 日の WBC は 3570/μL であった。ベリムマブの 3 回目の投与から 20 日後の 2008 年 3 月 17 日、臨床検査値から、被験者は発熱性好中球減少症（WBC 1680/microl）及び中毒性肝炎を発現しているということが示された。貧血及び蛋白尿の増加が認められたが、これらは重篤とはみなされなかった。2008 年 3 月 17 日に、レフルノミドの投与は中止された。2008 年 3 月 19 日に被験者はリツキシマブの投与を受け、コレスチラミンを用いた wash-out 療法が開始された。この日の臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）300 U/L（正常範囲：＜31 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）197 U/L（正常範囲：＜34 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）63 U/L（正常範囲：＜38 U/L）であった。2008 年 3 月 20 日、被験者の WBC は 1440/μL であった。

2008 年 3 月 27 日、臨床検査値では、WBC 数がさらに減少していた（960/microl）。その時点で、被験者は前の晩の発熱について訴えた。被験者は、発熱、白血球減少症、肝機能検査値上昇、顔面の丘疹性皮膚変化、筋肉痛、及び関節痛で入院した。被験者はピペラシリン／タゾバクタム及びフィルグラスチムの投与を開始した。感染源は特定されなかった。2008 年 3 月 30 日、臨床検査値は、AST 155 U/L、ALT 109 U/L、及び GGT 55 U/L であった。2008 年 4 月 1 日、骨髄生検で骨髄細胞減少が認められ、細胞充実度は 20～30%であった。骨髄生検の最終評価は、3 細胞列の正常な成熟を伴う骨髄形成不全で、これは一過性の汎骨髄癆である可能性が高かった。2008 年 4 月 4 日の赤血球沈降速度は 65/106 であった。鑑別診断には、ウイルス感染、ループスフレア、又はレフルノミド毒性が含まれていたが、発熱性好中球減少症の最も可能性の高い原因はレフルノミドであった。発熱は、ピペラシリン／タゾバクタム及び顆粒球コロニー刺激因子[1]の投与後に回復した。被験者はリツキシマブの 2 回目の投与を受け、プレドニゾン、トリメトプリム、アシクロビル、及びアムホテリシン B の投与を受けた。発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎は、退院日である 2008 年 4 月 8 日までに回復とみなされた（WBC 数は正常範囲をわずかに下回っており［詳細不明の結果］、肝機能検査値は低下していた：AST 219 U/L、ALT 113 U/L、及び GGT 79 U/L）。被験者は 2008 年 3 月 19 日に有効性欠如のためすでに治験を中止していたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症（重度）及び中毒性肝炎

（重度）はベリムマブと多分関連なく、併用薬であるレフルノミドが原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01489
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹部癒着（3 回の手術［帝王切開］後の腹部癒着）

被験者 DE004-003 は 41 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 2 月 11 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 7 月 6 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、帝王切開（3 回）、女性不妊手術、及び腎盂腎炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、先天性ニューロパチー、腹部癒着、鼡径部膿瘍、本態性振戦、うつ病、心的外傷後ストレス障害、腎結石症、月経過多、及び鉄欠乏性貧血が含まれていた。被験者の併用薬には、トリミプラミン、metamizole、オメプラゾール、tetrazepam、etoricoxib、ミコフェノール酸、トルペリゾン、及び hydromorphone が含まれていた。

ベリムマブの 10 回目の投与から 13 日後の 2008 年 10 月 12 日に、被験者は断続的な重度の腹痛が発現した。被験者の疼痛は強まり、2008 年 10 月 14 日に入院した。被験者は、トルペリゾン及び metamizole の投与を受けた。婦人科検査では、病因不明の卵巣腫瘍という予備的診断であった。2008 年 10 月 16 日に、被験者は精密検査を行わずに退院した。2008 年 10 月 21 日に、被験者はベリムマブの 11 回目の投与を受けた。

被験者は依然として腹痛があり、2008 年 10 月 27 日に再入院した。2008 年 10 月 28 日に、腹腔鏡検査で、子宮が前腹壁と癒着しているのが認められた。さらに、小さな子宮内膜病変が観察され、両側卵巣はわずかに肥大しており、右卵巣には黄体が認識できた。Douglas 窩はクリアで、卵管は正常であった。腫瘍は認められなかった。しかし、その後の超音波検査ではやはり腫瘍が確認された（1 回目の超音波検査の結果と比較して径は減少していた）。被験者は疼痛に対してアセトアミノフェンと metamizole の投与を受けた。その時点で確定診断を下すことはできなかった。腹痛の原因としての卵巣悪性腫瘍又は卵巣嚢胞の疑いを証明することはできなかった。追跡調査のためにさらに検査が計画された。2008 年 11 月 17 日に、ベリムマブの 12 回目の投与が行われた。

被験者は依然として腹痛があり、2009 年 4 月 2 日に 3 回目の入院となった。2009 年 4 月 3 日に、被験者は、子宮摘出及び卵巣摘除を受けた。組織学的検査では、悪性腫瘍又は卵巣嚢胞のエビデンスは認められなかった。手術時、広汎な腹腔内癒着が認められた。これらの癒着は手術後（すなわち 3 回の帝王切開）に起因していた。その他の説明がつかないことから、再発性の腹痛は癒着に起因すると考えられた。2009 年 4 月 10 日に被験者は退院し、腹部癒着は回復とみなされた。当該事象によりベリムマブの投与は中断された。治験責任医師は、腹部癒着（重度）はベリムマブと関連なく（予測されない）、3 回の帝王切開後の術後変化が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹部癒着と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01311
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	感染性小腸結腸炎（非特異的な感染性小腸結腸炎）

被験者 DE006-001 は 53 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 17 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 3 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、膵炎、気管支炎、乳腺炎、マイコプラズマ性肺炎、脳梗塞、閉経後、高血圧、及び病変を伴わない結腸内視鏡検査が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、片耳難聴、耳鳴、回転性めまい、眼乾燥、口腔ヘルペス、高脂血症、骨硬化症、抑うつ気分、及び外陰膣乾燥が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム／コレカルシフェロール、マグネシウム、pantoprazole、ミコフェノール酸、アムロジピン、エゼチミブ／シンバスタチン、グリセリル、オメガ 3 酸、アセチルサリチル酸、ロサルタン／ヒドロクロロチアジド、イバンドロン酸、プレドニゾン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 4 日後の 2008 年 7 月 12 日に、悪心、腹痛／痙攣、頭痛、及び発熱（39℃）が発現した。被験者は評価及び治療のため入院した。入院時の臨床検査データでは、白血球 11.7×10^3/μL、赤血球 3.24×10^6/μL、ヘモグロビン 9.8 g/dL、ヘマトクリット 29.7%、血清クレアチニン 1.50 mg/dL、C 反応性蛋白 59 mg/L、プロカルシトニン定量が 0.79 ng/mL、総蛋白が 6.1 g/dL、及び尿蛋白（自然尿）が 220 mg/dL であった。被験者は当初、左下腹部の疼痛が強い憩室炎の疑いがあったため、セフトリアキソン、メトロニダゾール及びシプロフロキサシンを投与された。被験者の炎症パラメータはすぐに回復し、発熱は急速に改善した。2008 年 7 月 14 日、腹部超音波検査で、肝左葉の血管腫、胆嚢胆泥、及び SLE に伴う慢性腎障害が認められた。2008 年 7 月 15 日の結腸内視鏡検査では、肛門から 40～50 cm に渡る赤みを帯びた粘膜病変、及び憩室症による感染性腸炎が認められた。再度行った臨床検査では、白血球 3.5×10^3/μL、赤血球 2.76×10^6/μL、ヘモグロビン 8.2 g/dL、ヘマトクリット 25.6%、血清クレアチニン 1.35 mg/dL、C 反応性蛋白 68 mg/L であった。2008 年 7 月 15 日に被験者は退院した。2008 年 7 月 16 日に当該事象は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、感染性小腸結腸炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、併存疾患（憩室症）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

感染性小腸結腸炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE010-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01478
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象（レイノー症候群）

被験者 DE010-001 は 38 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 11 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 4 月 1 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、口腔カンジダ症、腺筋症、肺線維症、子宮摘出、及び扁桃摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、僧帽弁閉鎖不全症、便秘、消化管運動障害、薬物過敏症（セファロスポリン系、メトロニダゾール、及びペニシリン）、骨減少症、シェーグレン症候群、及び末梢性感覚ニューロパチーが含まれていた。被験者の併用薬にはヒアルロン酸、コレカルシフェロール、metamizole、メトクロプラミド、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、オメプラゾール、イトラコナゾール、マクロゴール、ピロカルピン、及びプレドニゾンが含まれていた。

ベリムマブの 13 回目の投与から 11 日後の 2008 年 10 月 10 日に、被験者は胸骨痛の増加（過去 3 ヵ月間）、右手首の再発性の疼痛、及び腰部の疼痛で病院を受診した。身体診察にて、下肢の冷え、白色指、及び下肢の偶発的で著明な赤色変色が認められた。被験者はレイノー現象と診断され、治療のため入院した。2008 年 10 月 10 日の臨床検査値は、C 反応性蛋白 0.1 mg/dL（正常範囲：≦0.5 mg/dL）及び可溶性核抗原／抗体 4 IU/mL（正常範囲：0～0.94 IU/mL）であった。被験者はナトリウム、カルシウム／コレカルシフェロール、エソメプラゾール、及び ilomedin の投与を受けた。腹部超音波検査で胆嚢結石症が明らかとなったが、その他の所見は正常であった。両側胸膜超音波検査では、胸水は認められなかった。毛細血管顕微鏡検査では、微小血管炎の徴候として分岐がいくつか認められたが、この所見は 2007 年 10 月と比較して治まりつつあった。2008 年 10 月 17 日に被験者は退院した。2008 年 10 月 18 日にオメプラゾールの投与を開始し、2008 年 10 月 28 日にアレンドロン酸の投与を開始した。2009 年 6 月 15 日に、レイノー現象は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、レイノー現象（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01520
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	麻薬中毒（Valoron 中毒）

被験者 DE010-012 は 32 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 3 日に最終投与を受け、計 16 回の投与を受けた。被験者の病歴には、胸腺摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、季節性アレルギー、気管支炎、過剰可動性症候群、重症筋無力症、睡眠の質低下、うつ病、及び喘息が含まれていた。被験者の併用薬には、フェノテロール／イプラトロピウム、ピリドスチグミン、ミコフェノール酸、サルブタモール、ゾピクロン、及びトラマドールが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 18 日後の 2008 年 9 月 26 日、感情的にストレスがある状況において、被験者は、自殺の意図はなくチリジン（Valoron）を過剰に摂取した。被験者は悪心及び嘔吐を訴えて、外来で塩化ナトリウムの静脈内投与及びメトクロプラミドの投与を受けた。2008 年 9 月 27 日に被験者は入院した。心電図検査では脈拍 90 bpm で、非特異的な再分極障害が認められ、洞調律は正常であった。入院時の臨床検査では、カリウム 2.96 mmol/L（正常範囲：3.6～4.8 mmol/L）、ビリルビン 1.08 mg/dL（正常範囲：0.1～1.25 mg/dL）、血小板 153/nL（正常範囲：150～400/nL）、RBC 5.3/pL（正常範囲：4.1～5.1/pL）、及びヘモグロビン 14.7 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL）であった。身体診察にて、軽度脱水が認められた。被験者の低カリウム血症及び脱水は再発性の嘔吐が原因である可能性が最も高かった。被験者に静脈からの水分補給及びカリウムの投与を行った。2008 年 9 月 28 日の臨床検査では、カリウム 4.22 mmol/L、ビリルビン 1.41 mg/dL、血小板 147/nL であった。2008 年 9 月 29 日、カリウムは 3.99 mmol/L でビリルビンは 1.05 mg/dL であった。麻薬中毒は 2008 年 9 月 29 日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、麻薬中毒（軽度）はベリムマブと関連なく、併用薬（チリジン）が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である変形性脊椎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01611 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、麻薬中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01611
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性脊椎症（頸椎［C5／C6］の退行性変化）

被験者 DE010-012 は 2008 年 9 月 27 日に麻薬中毒のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01520 を参照）。その時点以降に報告されたその他の疾患には、末梢性浮腫及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、フェノテロール/イプラトロピウム、ピリドスチグミン、ミコフェノール酸、サルブタモール、ゾピクロン、トラマドール、アムロジピン、 イブプロフェン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目の投与から 5 日後の 2008 年 12 月 1 日に、被験者は首／肩から右腕に放射状に広がる持続性の疼痛、両手首及び両膝の疼痛、及び疲労の増加を訴えて入院した。身体診察にて、正常な年齢相当の左側の反射と比較して右側の反射が弱いことが明らかとなった。リウマチ検査では、被験者の全身の筋力は両側でそれぞれ低下していることが明らかとなった。核磁気共鳴断層撮影では、当初、突出及び後彎して動力学的に位置のねじれを含む椎間板のコンパートメント C5／C6 の退行性変化が認められた。アミトリプチリンの投与が開始された。治療体操、理学療法及び運動療法を含む頸椎の集中治療を開始することが推奨された。また、精神的疼痛管理及びリラクゼーション療法も行われた。2008 年 12 月 2 日の臨床検査では、クレアチニン 0.91 mg/dL（正常範囲：0.4～0.9 mg/dL）、フェリチン 11.6 µg/mL（正常範囲：15～150 µg/mL）、及びトリグリセリド 46 mg/dL（正常範囲：50～200 mg/dL）であった。2008 年 12 月 13 日に被験者は退院し、変形性脊椎症はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、変形性脊椎症（軽度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、変形性脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01472
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	四肢痛（SLE フレア［左足痛］） 末梢性浮腫（SLE フレア［左足浮腫］） 気管支炎（気管支炎）

被験者 DE010-0014 は 47 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 11 月 30 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、網膜動脈狭窄（左）、腺筋症、及び子宮摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、腎性貧血、末梢性浮腫、抗リン脂質抗体症候群、高コレステロール血症、高尿酸血症、肥満、2 型糖尿、骨減少症、うつ病、慢性腎不全、鎖骨下動脈狭窄及び動静脈シャント、並びに高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、アロプリノール、アルファカルシドール、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril／ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、マグネシウム、アミトリプチリン、pantoprazole、アセトアミノフェン、及びシロリムスが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 8 日後の 2008 年 10 月 14 日に、被験者は気管支炎及び下肢及び足の浮腫を伴う左足の疼痛で入院した。身体診察にて、体温がわずかに上昇し（数値は記録なし）、左足中央部及び下肢遠位部の腫脹が認められた。2008 年 10 月 15 日の臨床検査では、C 反応性蛋白（CRP）6.5 mg/dL（正常範囲：≦0.5 mg/dL）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL）、HB_{A1C} 11.4%（正常範囲：3.0～6.1%）、クレアチニン 2.60（正常範囲：0.4～0.9）、及びトリグリセリド 465 mg/dL（正常範囲：50～200 mg/dL）であった。鑑別診断では、腎機能不全の文脈において、高尿酸血症を伴う急性の痛風が明らかとなった。しかし、X 線検査での徴候は、左側親指の基部関節及び両足中央部を含む関節変化の症状と、より一致していた。胸部 X 線検査では、肺葉中心部の無気肺が認められ、気管支肺炎性の浸潤が疑われた。被験者は SLE フレアに対してプレドニゾロンを、及び気管支炎に対してモキシフロキサシンの投与を受けた。2008 年 10 月 22 日、CRP は 3.4 mg/dL に低下した。2008 年 10 月 25 日までに、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎は回復とみなされ、被験者は退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、四肢痛（中等度）及び末梢性浮腫（中等度）はベリムマブと多分関連なく、気管支炎（軽度）はベリムマブと関連なしと判断した。また治験責任医師は、当該事象は被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01740 で詳細に説明する。また被験者は重篤な有害事象である糖尿病性腎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01981 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、四肢痛、末梢性浮腫及び気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01981
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	糖尿病性腎症（糖尿病性腎症）

被験者 DE010-014 は、2008 年 10 月 14 日に、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01472 を参照）。さらに、被験者は 2009 年 4 月 7 日に、蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病の悪化で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01740 を参照）。その時点以降、報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、ミコフェノール酸、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril／ヒドロクロロチアジド、マグネシウム、pantoprazole、アセトアミノフェン、アロプリノール、プレドニゾロン、シンバスタチン、ダルベポエチンアルファ、及びアルファカルシドールが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目かつ最終投与日である 2009 年 11 月 30 日の臨床検査値から、クレアチニンが 2.61 mg/dL と上昇（正常範囲：0.6～1.1 mg/dL）、尿素が 117 mg/dL と上昇（正常範囲：7～19 mg/dL）、及び C 反応性蛋白（CRP）が 32 mg/L と上昇（正常範囲：＜5 mg/L）していることが明らかとなった。これらの結果に基づき、被験者は糖尿病性腎症と診断された。SLE 活動性のエビデンスは認められなかった。その時点で、被験者は透析を開始しなければならない可能性があると知らされた。2009 年 12 月に、被験者の腎臓専門医は、被験者は透析を開始するべきであると判断した。1 回目の透析は 2010 年 1 月 5 日に実施され、引き続き週 3 回の透析を行っている。2010 年 1 月 6 日の臨床検査値は、クレアチニン 2.7 mg/dL、尿素 28.1 mmol/L、及び CRP 31.8 mg/L であった。糖尿病性腎症は 2010 年 1 月 5 日までに後遺症を伴って回復とみなされた。被験者は当該事象前にベリムマブの最終投与を受けていたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、糖尿病性腎症（中等度）はベリムマブと関連なく、併存疾患（腎機能不全）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、糖尿病性腎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01740
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿） 糖尿病性腎症（糖尿病性腎症） うつ病（うつ病の悪化）

被験者 DE010-014 は、2008 年 10 月 14 日に、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01472 を参照）。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、アロプリノール、アルファカルシドール、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril／ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、マグネシウム、pantoprazole、アセトアミノフェン、シロリムス、及びシンバスタチンが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目の投与日である 2009 年 3 月 25 日の臨床検査値から、被験者は蛋白尿を発現していたということが示された。2009 年 4 月 7 日、被験者は糖尿病性腎症及びうつ病の悪化で入院した。ループスフレアのエビデンスは認められなかった。被験者の糖尿病は、前回の入院（2008 年 10 月）以降、著明に悪化していた。その時点以降、頻回に抑うつ気分の変化が認められ、食事療法を遵守せず、摂食がコントロールできておらず、2008 年 10 月以降、体重が 3 kg 増加した。入院時の臨床検査値は、赤血球沈降速度（ESR）120 mm、C 反応性蛋白（CRP）6.5 mg/dL、総蛋白 6.0 g/dL、鉄 28 μg/dL、フェリチン 57.3 ng/mL、及びトリグリセリド 375 mg/dL であった。尿の状態は、蛋白尿 150 mg/dL 及び蛋白排泄 1.6 g/24h であった。入院中、クレアチニンは 2.39～2.57 mg/dL、尿素は 214～257 mg/dL、及び尿酸は 6.9～7.7 mg/dL であった。2009 年 4 月 14 日の全血算では、ヘモグロビン 8.8 g/dL、赤血球 3.6×10^{6}/μL、ヘマトクリット 28.6%、白血球 9900/μL、及び血小板 439000/μL であった。胸部 X 線検査では、肺門部分に瘢痕化した残留物及び左下肺野に縞模様の瘢痕、肥満及び高い位置にある横隔膜で評価可能な左室の中等度の拡張が認められ、上肺野の静脈は限界の幅であり、軽度～中等度のうっ血を示していた。それ以外に、所見上のその他の変化は認められなかった。糖尿病性腎症及び蛋白尿は 2009 年 4 月 21 日までに回復とみなされ、被験者は同日退院した。退院前、被験者の ESR は 84 mm、及び CRP は 2.9 mg/dL であった。被験者のうつ病は引き続き悪化していた。2009 年 6 月 30 日に、被験者はうつ病のモニタリング及び治療のために入院した。被験者の状態は改善し、うつ病は被験者が退院した 2009 年 8 月 4 日までに後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、糖尿病性腎症（中等度）、蛋白尿（中等度）及びうつ病（重度）はベリムマブと関連なしと判断した。また治験責任医師は、糖尿病性腎症は被験者の糖尿病が原因である可能性が最も高く、うつ病は被験者の個人的な状況が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である糖尿病性腎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01981 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01940
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	多汗症（多汗症の悪化）

被験者 DE010-015 は 35 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 12 月 2 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、糸球体腎炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、不眠症、うつ病、骨粗鬆症、高血圧、大動脈弁及び僧帽弁閉鎖不全症、逆流性食道炎、薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）、鉄欠乏、錯感覚、胸膜炎、及び 2001 年の妊娠以降の多汗症が含まれていた。被験者の併用薬には、クラビット D、ramipril、トラマドール、アレンドロン酸、硫酸鉄グリシン、プレドニゾロン、アザチオプリン、カルベジロール、マルチビタミン／ミネラル、アミトリプチリン、ロルメタゼパム、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目の投与から 23 日後の 2008 年 10 月 8 日に、被験者は治験に登録したころから始まった多汗症の悪化を報告した。多汗症に対する治療は特に報告されなかった。2008 年 12 月 3 日に、睡眠困難に対して oxazepam の投与が開始された。2009 年 1 月 7 日にアザチオプリンの投与が開始され、2009 年 2 月 26 日にプレドニゾロンの投与が開始された。2009 年 5 月 6 日、基礎疾患であるうつ病に対して、agomelatine の投与が開始された。2009 年 10 月 21 日までに oxazepam の投与が中止され、アミトリプチリンの投与が開始された。被験者は引き続き全身の異常な発汗が 1 日に数回認められた。2009 年 11 月 19 日に、被験者は多汗症の診断的評価のために入院した。被験者は全身に異常な発汗があり、発熱は伴わないが、寒気を伴うと報告した。さらに、被験者は特に肩及び骨盤部分に移動性の疼痛があると訴えた。また、夜間眠ることができないと報告した。身体診察では特に異常はなかった。婦人科医が実施したホルモン検査は正常であると報告された。血液生化学検査、血液学的検査、及び甲状腺機能検査の結果は特に異常はなかった。胸部 X 線検査は陰性であった。腹部超音波検査では、胆嚢結石症及び胆嚢ポリープが認められた。消化管の造影検査を伴う腹部及び骨盤の CT スキャンでは、胆石症以外に異常は認められなかった。心電図検査では不整脈は認められなかった。多汗症のはっきりした原因は、臨床的にも臨床化学検査でも明らかにすることはできなかった。2009 年 11 月 19 日に、トラマドールは増量され、当該事象に対する影響はなかった。2009 年 12 月 1 日に被験者は退院した。治験責任医師は、2009 年 10 月 [1] に開始されたアミトリプチリン投与後に多汗症は改善したが再発したと指摘した。被験者の状態が安定していたことから、当該事象は 2010 年 1 月 7 日、後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、多汗症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、併用薬であるトラマドールが原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である直腸炎が発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01745 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多汗症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01745
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	直腸炎（軽度直腸炎）

被験者 DE010-015 は 2008 年 10 月 8 日に、多汗症で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01940 を参照）。その時点以降に報告されたその他の疾患には鼻咽頭炎が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、トラマドール、ramipril、アセトアミノフェン、oxazepam、アザチオプリン、pantoprazole、プレドニゾロン、及びカルベジロールが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 8 日後の 2009 年 4 月 30 日に、被験者は、血性下痢、下腹部の広範囲に及ぶ痙攣痛、及び右上腹部の圧迫時の腹痛で来院した。被験者は評価のため入院した。直腸検査では血液又は便は認められなかった。血圧は 111/78 mmHg で、脈拍は 81 bpm であった。入院時（午前 9 時 28 分）の臨床検査結果は、赤血球沈降速度（ESR）6 mm/1h、C 反応性蛋白（CRP）5.5 mg/L（正常値：＜5 mg/L）、WBC 17.8/nL（正常範囲：3.5～10/nL）、及び RBC 5.23/nL（正常範囲：3.7～4.8 /nL）であった。2009 年 4 月 30 日午後 7 時の臨床検査値は、ESR 18 mm/2h、WBC 14.0/nL、及び RBC 4.7/nL であった。S 状結腸鏡検査及び結腸内視鏡検査ではいずれも軽度直腸炎が認められた。結腸粘膜の顕微鏡的評価では炎症反応は認められなかった。被験者は、pantoprazole、トラマドール、及び硫酸鉄の投与を受けた。2009 年 5 月 1 日の臨床検査値は、CRP 21 mg/L、WBC 9.31/nL、RBC 4.58/nL、カリウム 3.4 mmol/L であった。2009 年 5 月 2 日午前 10 時 51 分の臨床検査値は、CRP 7.9 mg/L、WBC 8.60/nL、RBC 4.74/nL であった。2009 年 5 月 2 日午後 10 時 28 分の臨床検査値は、CRP 4.8 mg/L、RBC 4.61/nL、カリウム 3.8 mmol/L であった。直腸炎は 2009 年 5 月 6 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、直腸炎（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01777
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	末梢性浮腫（下肢腫脹）

被験者 DE013-005 は 56 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 26 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、複視、虫垂炎、蛋白尿、皮膚血管炎、及び子宮頚部円錐切除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、乾性角結膜炎、原発性胆汁性肝硬変、閉経後、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、ウルソデオキシコール酸、ミコフェノール酸、メトプロロール、トラマドール、pantoprazole、セレコキシブ、及びプレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 5 月 10 日ごろ、被験者は右前腕に有痛性の小結節が出現し、下肢には錯感覚が認められた。ベリムマブの 16 回目の投与から 11 日後の 2009 年 5 月 17 日に、被験者は右脚の腫脹で入院した。2009 年 5 月 20 日、臨床検査で、血清グルコース 6.29 mmol/L（正常範囲：3.33～5.55 mmol/L）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）23.8 秒（正常範囲：26.0～40.0 秒）、γ-GT 1.83 µkat/L（正常範囲：0.15～0.60 µkat/L）、及び血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.16 mU/L（正常範囲：0.30～4.00 mU/L）であった。皮膚科検査では、結節性紅斑又は薬剤に対する反応の徴候は認められず、ループスの症状の徴候も認められなかった。下肢の腫脹は昆虫咬傷によるものであると考えられた。被験者は既存の関節炎の悪化によりプレドニゾロンを、また対症療法として prednicarbate を投与された。被験者の疲労及び右下肢の腫脹はその後数日間で著明に改善した。両方の膝及び肩の関節には依然として疼痛があった。2009 年 5 月 26 日までに、末梢性浮腫は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、末梢性浮腫（中等度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に被験者は重篤な有害事象である皮膚カンジダ及び甲状腺機能亢進症が発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01818 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、末梢性浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01818
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚カンジダ（乳房下カンジダ症） 甲状腺機能亢進症（潜在性甲状腺機能亢進症）

被験者 DE013-005 は 2009 年 5 月 17 日に、末梢性浮腫で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01777 を参照）。その事象以降のその他の病歴には眼乾燥が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、ウルソデオキシコール酸、ミコフェノール酸、メトプロロール、トラマドール、pantoprazole、セレコキシブ、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 17 回目の投与から 20 日後の 2009 年 6 月 23 日に、被験者は全身不快感を訴えて来院した。被験者は両方の乳房の下に新たに発疹が発現していた。被験者は SLE フレアの可能性を除外するために入院した。診察した皮膚科医は皮膚発疹をカンジダ症と診断した。被験者はモメタゾンクリーム及びナイスタチンガーゼ包帯での治療を開始した。入院時の被験者の臨床検査値及び臨床所見では、ループスフレアの疑いは裏付けられなかった。入院時、身体診察にて洞調律正常、左軸偏位が認められ、心拍数は 60 bpm であった。24 時間 ECG では、高グレードのリズム障害は認められなかった。動悸は改善し、24 時間 ECG 及び心臓超音波検査は正常とみなされた。臨床検査値では、甲状腺刺激ホルモンが低く（0.20 mU/L、正常範囲：0.40～3.77）が認められ、被験者は甲状腺機能亢進症と診断された。甲状腺抗体は陰性であった。甲状腺超音波検査では、右の結節は約 0.9×0.8×1.2 cm で、良性であるとみなされた。治験責任医師と被験者は、心因性の要素が被験者の現在の問題に関連していた可能性があるということで合意した。2009 年 7 月 4 日までに、皮膚カンジダは回復とみなされ、被験者は退院した。

2009 年 8 月 3 日、定量的甲状腺シンチグラフィで、甲状腺結節の内分泌活動が正常であることが認められた。甲状腺機能亢進症の原因は、甲状腺の播散性の自律性であると考えられ、放射性ヨウ素療法が適応とされた。2009 年 8 月 26 日に、被験者は 20 回目かつ最後のベリムマブ投与を受けた。2009 年 9 月 2 日、甲状腺抑制シンチグラフィ及び放射性ヨウ素検査が行われた。シンチグラフィ上では、76.00 MBq の Tc-99m PTT を静脈内投与した 20 分後、播散性自律性という意味において、甲状腺両葉における均一のトレーサー投与での総取り込み率は 0.62%であった。その後、2009 年 9 月 3 日～2009 年 9 月 8 日まで、被験者は放射性ヨウ素療法のため入院し、2009 年 9 月 3 日に 1239 MBq のヨウ素 131 を 1 回静脈内投与した。2009 年 9 月 8 日、甲状腺機能亢進症は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、甲状腺機能亢進症（軽度）及び皮膚カンジダ（軽度）はベリムマブと多分関連なしと判断した。甲状腺機能亢進症は併存疾患（甲状腺機能亢進症）が原因である可能性が最も高く、皮膚カンジダは被験者の SLE 及び併用薬（ミコフェノール酸及びプレドニゾロン）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚カンジダ及び甲状腺機能亢進症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE014-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01979
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化）

被験者 DE014-003 は 55 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 11 月 18 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、甲状腺腫、イレウス、胆石症及び胆嚢切除、薬物過敏症（アンピシリン、ドキシサイクリン、及びトリメトプリム）、気管支炎、副鼻腔炎、血中コレステロール増加、女性不妊手術、及び扁桃摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、変形性関節症、高血圧、及び閉経後が含まれていた。被験者は以前、SLE により蛋白尿が増加した。被験者の併用薬には、エナラプリル、カルシウム、ビタミン D3、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、及びアシクロビルが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目の投与から 33 日後の 2009 年 12 月 21 日、被験者のループス腎炎は悪化し始めた。2010 年 1 月 4 日に、被験者は抗二本鎖デオキシリボ核酸抗体の増加を伴う蛋白尿の増加のため、入院した。腎生検では、巣状ループス糸球体腎炎、膜性ループス糸球体腎炎、及び巣状分節性糸球体硬化症が認められた。実質的な尿細管間質性病変は特定されなかった。2009 年 12 月 21 日の臨床検査値は、尿中蛋白／クレアチニン比 244.2 mg/mmol（正常範囲：1.7～24.9 mg/mmol）及び 24 時間尿蛋白 2360 mg/24h（正常範囲：<135 mg/24h）であった。2010 年 1 月 4 日までの臨床検査値は、24 時間尿蛋白 2424 mg/24h であった。これらの所見から、治療にもかかわらず、ループス腎炎の活動性亢進が示された。被験者のミコフェノール酸の用量は増量された。被験者は当該事象以前にベリムマブの最終投与を受けていたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（軽度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	FR003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01319
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 FR003-002 は 35 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 1 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 24 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、A 型肝炎及び子宮出血が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、乾燥症候群、自己免疫性肝炎、うつ病、及び不眠症が含まれていた。被験者の併用薬にはアセトアミノフェン、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ニフェジピン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 4 日後の 2008 年 7 月 5 日に、被験者は咳嗽、息切れ、及び脱力が発現した。2008 年 7 月 8 日に、被験者は発熱（体温は記録なし）、咳嗽、呼吸困難、及び無力症で来院した。身体診察にて、左肺底に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査では、巣状肺炎が認められた。細菌は特定されなかった。被験者はアモキシシリン及びスピラマイシンの投与を受けた。被験者の疾患は改善しなかったため、アモキシシリンはセフトリアキソンの静脈内投与に変更された。C 反応性蛋白（正常範囲：＜5 mg/L）の臨床検査結果は以下の通りであった。2008 年 7 月 8 日－25.4 mg/L、2008 年 7 月 9 日－70.7 mg/L、2008 年 7 月 11 日－123.2 mg/L、及び 2008 年 7 月 14 日－21.2 mg/L。2008 年 7 月 16 日、被験者は退院した。被験者は 2008 年 7 月 22 日まで、セフトリアキソンの静脈内投与及びスピラマイシンの投与を継続した。2008 年 7 月 22 日までに、肺炎は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、プレドニゾロン及びミコフェノール酸が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	GB001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01581
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス脳炎（ループス脳炎［SLE フレア］）

被験者 GB001-007 は 32 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 28 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2008 年 11 月 12 日に最終投与を受け、計 8 回の投与を受けた。2008 年 12 月 5 日にこの重篤な有害事象のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、疼痛を伴う手の潰瘍性病変、頭部及び右耳の複数の皮膚病変、及び幻聴と幻視の発作が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、溶血性貧血、末梢性感覚ニューロパチー、てんかん、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、ミコフェノール酸、ワルファリン、ニフェジピン、カルシウム／コレカルシフェロール、バルプロ酸、鉄、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目かつ最終投与から 23 日後の 2008 年 12 月 5 日に、幻聴と幻視を含むループス脳炎を伴う SLE フレアが認められた。被験者は治験の追跡調査の一環として受診し、体調が思わしくない様子が認められた。被験者は疼痛を伴う手の潰瘍性病変、頭部及び右耳の複数の皮膚病変、最近の発作を訴え、また幻聴並びに幻視の発作が最近増加したと訴えた。被験者は数週間前、発作後に緊急治療室を受診しており、ステロイドの用量が増量された。2008 年 12 月 5 日に被験者は入院した。予備的検査の結果は正常で、赤血球沈降速度（ESR 23）及び C 反応性蛋白（CRP＜5）は比較的低かった。2008 年 12 月 8 日の脳 MRI では、脳ループス又は虚血性小血管変化のエビデンスは認められなかった。2008 年 12 月 9 日、脳波検査（EEG）で、シータ波の一時的な高まりから成る軽度の一時的な異常が認められた。異常は軽度であったが、SLE の観点から、これは軽度の、おそらく脳血管の病変を示していた可能性があった。真性てんかんの活動性のエビデンスは認められなかった。腰椎穿刺では、単純ヘルペス、水痘ウイルスデオキシリボ核酸（DNA）、又はエンテロウイルスリボ核酸（RNA）は陰性であった。脳脊髄液（CSF）では、オリゴクローナルな IgG パターンが認められ、限局性の IgG 合成を示しており、RBC 数及び WBC 数はいずれも 1×10^6 個/L 未満であった[1]。CSF 培養では、48 時間後で陰性であった。ミコフェノール酸の投与は中止され、シクロホスファミド注入が開始された。入院中、被験者はメチルプレドニゾロン、リドカイン、アセチルサリチル酸、及びアセトアミノフェンの投与も受けた。ループス脳炎は 2008 年 12 月 10 日に回復とみなされ、被験者は同日退院した。被験者は外来での追跡調査のため、神経心理学専門医に紹介となった。ベリムマブ投与はループス脳炎のため中止された。被験者の 8 回目かつ最終投与は 2008 年 11 月 12 日であった。治験責任医師は、ループス脳炎（重度）はベリムマブと関連なく、治験対象の疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス脳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01820
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心膜性の胸痛） 心膜炎（心膜炎） 発熱（高熱）

被験者 IL003-002 は 48 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 6 月 2 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴は報告されなかった。被験者の継続中の疾患には、再発性の心嚢液貯留、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、エナラプリル、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、リセドロン酸、dextropropoxyphene／アセトアミノフェン、及びプレドニゾンが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目の投与から 25 日後の 2009 年 6 月 27 日、高熱、（39.3°C）及び胸痛が発現した。胸痛は神経障害の症状を伴っていなかった。被験者のプレドニゾンの用量は 20 mg/日から 30 mg/日に増量された。2009 年 6 月 28 日、胸部 X 線検査にて、左側の滲出液が認められた。臨床検査結果は、WBC 13.26、好中球 92.5%、及び赤血球沈降速度（ESR）88 であった。2009 年 6 月 30 日、被験者は発熱のため入院したが、入院時、熱はなかった。入院時、被験者は意識低下を呈していたが、静脈内輸液後正常な意識を取り戻した。2009 年 6 月 30 日の臨床検査値は、WBC 8670（正常値：11,000）、赤血球沈降速度（ESR）75、C 反応性蛋白（CRP）76（正常範囲：0～8）、補体因子 C3 143（正常範囲：90～180）、補体因子 C4 27.3（正常範囲：10～40）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）162 IU/L（正常範囲：0～36 IU/L）であった。血液培養は陰性であった。2009 年 7 月 1 日、心エコー検査にて、軽度の心嚢液貯留が認められた。被験者の WBC は 9070 で、胸部 X 線検査では、2009 年 6 月 28 日の画像検査と比較して、著明な変化は認められなかった。発熱、狭心症、及び心膜炎は、2009 年 7 月 3 日までに回復とみなされ、被験者は退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）、狭心症（中等度）、及び心膜炎（中等度）はベリムマブと関連なく、すべて被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である無菌性髄膜炎を発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01825 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症、心膜炎、及び発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01825
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	無菌性髄膜炎（無菌性髄膜炎-SLE）

2009 年 6 月 30 日、被験者 IL003-002 は、狭心症、心膜炎、発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01820 を参照）を呈して入院した。この時点以降に報告された追加の病状はなかった。併用薬に、エナラプリル、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、リセドロン酸、デキストロプロポキシフェン／アセトアミノフェン、prednisone が含まれていた。

2009 年 7 月 10 日、ベリムマブの 20 回目の投与から 38 日後に、悪寒が発現し始めた。体温が 39.9℃に上昇し、錯乱が見られた。緊急治療室到着時に、体温は平熱であったが、依然錯乱が見られ、後頭部痛を訴えていた。被験者は評価のために入院した。身体検査時に、髄膜症は認められなかった。意識低下が見られた。息切れ及び胸痛はなかった。脳の CT スキャンは、病理学的異常を示さなかった。尿及び血液培養は陰性であった。常圧で腰椎穿刺から濁った液体が明らかになり、脳脊髄液（CSF）は、グルコース 44（正常範囲：60～80）、CSF 中蛋白 300（正常範囲：15～45）、CSF 中 WBC 2000（10%単核球）（正常範囲：1～5）、CSF 中 RBC 微量（正常範囲：なし）であった。

2009 年 7 月 10 日のその他の臨床検査値は、WBC 10770（正常範囲：4500～11000）、補体因子 C3 102（正常範囲 90～180）、補体因子 C4 20（正常範囲：10～40）、好中球 92.0（正常範囲：40～74）、ANC 12.1（正常範囲：2.2～7.7）であった。無菌性髄膜炎と診断された。prednisone の投与が中止され、バンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリン、ヒドロコルチゾン、アシクロビルによる治療が開始された。脊髄液及び血液の培養は、増殖を示さなかった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）テストは、単純ヘルペス 1 型陰性であった。アシクロビルと抗生物質の投与が中止された。2009 年 7 月 12 日の臨床検査値は、血沈（ESR）49（正常範囲：1～30）、乳酸脱水素酵素 540（正常範囲：185～480）、クレアチンキナーゼ（CK）344（正常範囲：10～167）であった。2009 年 7 月 13 日の臨床検査値は、WBC 11800、補体因子 C3 102、補体因子 C4 20 であった。入院中に被験者は転倒し、脳の再 CT スキャンで外傷の証拠は認められなかった。退院サマリーに、最終診断として無菌性髄膜脳炎が記載され、多分ループス性疾患の一部だと思われた。無菌性髄膜炎は 2009 年 7 月 13 日までに回復と判断された。2009 年 7 月 17 日、被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、無菌性髄膜炎（中等度）はベリムマブと関連なし、本事象は被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、無菌性髄膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01397
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血（貧血）

被験者 IL008-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2008 年 2 月 17 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 13 日で、計 19 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、貧血、抗リン脂質抗体症候群、高血圧、リブマン・サックス心内膜炎であった。併用薬に、カルシウム、クエン酸第一鉄、ヒドロキシクロロキン、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、アザチオプリン、ビソプロロール、カルシウム、ラミプリル、ワルファリン、prednisone、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 8 月 4 日（ベリムマブの 8 回目の投与日）の臨床検査値は、Hb 8.6 g/dL であった。被験者は貧血と診断され、Hb のモニタリングのために施設を定期的に訪れた。2008 年 8 月 10 日、Hb は今回も 8.6 g/dL であった。2008 年 8 月 17 日、午後 3 時 42 分、Hb 9.56 g/dL（正常範囲：11.6～16.5 g/dL）、Hct 28.8%（正常範囲：37～47%）、平均赤血球容積（MCV）85.80 fL（正常範囲：60～96 fL）、WBC 4.24×10^3/uL（正常範囲：$4\sim11\times10^3$/uL）、RBC 3.36×10^6/uL（正常範囲：$3.6\sim8\times10^6$/uL）、血小板（PLT）276.00×10^3/uL（正常範囲：$150.0\sim400.0\times10^3$/uL）、赤血球分布幅（RDW）16.20（正常範囲：11.6～14.5）であった。その他の臨床検査値は、プロトロンビン（PT）38%（正常範囲：70.0～120.0%）、活性化プロトロンビン時間（aPTT）41.2 sec（通常範囲：24.0～34.0 sec）、国際標準比（INR）1.94（正常範囲：0.85～1.2）であった。2009 年 8 月 17 日、午後 4 時 11 分、鉄 19.55（正常範囲：35～160）、フェリチン 164（正常範囲：10～158）、葉酸 ＞24.0（正常範囲：3.7～14.4）であった。

2008 年 8 月 18 日、被験者は貧血の検査のために入院した。溶血、出血、SLE 血管炎の証拠はなかった。被験者は鉄を摂取していたが、鉄飽和度は低かった。2008 年 8 月 18 日、午後 4 時 4 分までに、Hb 10.4 g/dL、Hct 32.0%、MCV 87.30 fL、WBC 数 4.07×10^3/uL、RBC 数 3.67×10^6/uL、PLT 279.00×10^3/uL、RDW 19.30 であった。さらに、PT 52%、aPTT 44.7 sec、INR 1.53 であった。貧血は 2008 年 8 月 18 日までに回復と判断され、同日の臨床検査値は Hb 10.4 g/dL であった。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、貧血（軽度）はベリムマブと多分関連なし、本事象は被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT008-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01552
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右膝窩静脈の深部静脈血栓症） ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群［SLE 再燃］）

被験者 IT008-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 30 歳アラスカ人、又はアメリカインディアンの男性。2008 年 4 月 8 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 27 日で、計 8 回投与された。2008 年 12 月 1 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止された。病歴は、ネフローゼ症候群、喘息、縮小肺症候群であった。合併症は、骨盤静脈血栓症と大静脈血栓症、高血圧であった。併用薬は、アセチルサリチル酸、prednisone、シクロスポリン、calcitrol、ラミプリル、カルシウムであった。

2008 年 11 月 18 日、ベリムマブの 8 回目の投与（最終投与）から 22 日後に、右脚膝窩部に疼痛が発現し始め、浮腫と歩行困難が伴った。2008 年 11 月 19 日、被験者は深部静脈血栓症の疑いと SAE 再燃であることが確認されたネフローゼ症候群のために入院した。ドップラー超音波検査で、右膝窩静脈に発現した完全な血栓の存在が確認された。血液検査と尿検査は、蛋白尿、範囲内の腎機能のアルブミン血症、高尿酸血症を示した。エノキサパリンとワルファリンによる抗凝固療法が開始された。2008 年 12 月 9 日～2008 年 12 月 11 日、メチルプレドニゾロンによる治療が行われ、その後 2009 年 12 月 12 日に prednisone1 日 1 回が開始され、2009 年 1 月 8 日と 2009 年 1 月 22 日にシクロホスファミドが投与された。アモキシシリン／クラブラン酸、アセトアミノフェン、オメプラゾール、ランソプラゾール、フロセミド、プロメタジンによる治療も受けた。メチルプレドニゾロン、prednisone、シクロホスファミドの追加コースが 2009 年 2 月から 2009 年 5 月まで継続され、2009 年 5 月 12 日、ミコフェノール酸が開始された。その時点で、深部静脈血栓症は未回復であった。

血液検査と尿検査から、クレアチニン 0.96 mg/dL、クレアチニンクリアランス 128 mL/min、尿酸 8.12 mg/dL、アルブミン（正常範囲：>3.6 g/dL）は 2008 年 11 月 19 日に 2.9 g/dL、2008 年 12 月 9 日に 3.14 g/dL、2009 年 2 月 24 日に 3.14 g/dL、2009 年 6 月 9 日に 3.23 g/dL、2009 年 7 月 16 日に 3.04 g/dL であった。24 時間尿中蛋白は 2008 年 11 月 19 日に 5.5 g/24h 、2008 年 11 月 24 日に 6.89 g/24h、2008 年 12 月 9 日に 6.83 g/24h、2009 年 2 月 24 日に 8.81 g/24h、2009 年 4 月 23 日に 5.06 g/24h、2009 年 6 月 9 日に 8.05 g/24h、2009 年 7 月 16 日に 7.29 g/24h であった。2009 年 8 月 20 日、被験者は静脈ドップラー超音波検査を受け、右膝窩静脈疎通とバルサルバ法でグレード IV の逆流が明らかになった。2009 年 8 月 28 日、ネフローゼ症候群（SLE 再燃）は未回復であった。ネフローゼ症候群を伴う活動性の腎炎継続しており、蛋白尿はベースライン値に戻っていなかった。ネフローゼ症候群のためにベリムマブによる治療が中止となった。被験者の 8 回目の投与（最終投与）は 2008 年 10 月 27 日であった。深部静脈血栓症に起因するベリムマブの処置はとられなかった。治験責任医師は、深

部静脈血栓症（重度）とネフローゼ症候群（重度）はベリムマブと多分関連なし、これらの事象は試験中の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 8 月 20 日と 2010 年 2 月 23 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。これらの情報は、深部静脈血栓症とネフローゼ症候群の各事象が前述の日付で回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた [1]。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症及びネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01492
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋虚血（心虚血）

被験者 IT011-00 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳白人女性。2008 年 8 月 26 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 24 日で、計 3 回投与された。2008 年 12 月 3 日、治験責任医師の決定によりベリムマブの投与が中止された。病歴は報告されなかった。合併症は、高血圧であった。併用薬に、フロセミド、prednisone、ラミプリルが含まれていた。

2008 年 9 月 30 日、ベリムマブの 3 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、左腕に放散する中～左側胸部の疼痛が発現した。息切れも発現した。被験者は疼痛の原因は関節炎だと考え、アセトアミノフェンを服用した。疼痛は消散した。2008 年 10 月 22 日、心電図（ECG）は、心筋虚血の特徴である異常を示した（T 波陰性）。これらの異常は治験開始時（2008 年 8 月 26 日）の ECG では見られなかった。2008 年 10 月 22 日に実施した心エコーは、軽度の僧帽弁不全、軽度の三尖弁逆流、放出が変化した左室流入パターン、左室駆出率 60.1%で左室収縮機能は全体的に正常であることを示した。2008 年 10 月 22 日の臨床検査値は、血中尿素窒素 219 mg/dL（正常範囲：10～50 mg/dL）、血清クレアチニン 3.8 mg/dL（正常範囲：0.6～1.3 mg/dL）、クレアチニンキナーゼ MB（CK-MB）11.10 ng/mL（正常範囲 < 5.0 ng/mL）、トロポニン 0.06 ng/mL（正常範囲：0～0.080 ng/mL）、ミオグロビン 99.7 ng/mL（正常範囲：12～76 ng/mL）であった。これらの検査値のために治験薬は投与されなかった。この時点で被験者は入院を拒否した。

2008 年 10 月 25 日、被験者は心筋虚血のために入院した。トリニトログリセリンによる治療を受けた。2008 年 10 月 27 日、血管心臓造影は、前室間動脈の 40%の狭窄を示した。2008 年 10 月 28 日、被験者は退院し、心筋虚血は 2008 年 10 月 30 日までに回復と判断された。これ以外に入手した入院情報はない。本事象のためにベリムマブの投与は中断された。2008 年 12 月 3 日、治験責任医師の判断に基づいて、被験者は治験を中止した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 24 日であった。治験責任医師は、心筋虚血（中等度）は、ベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

心筋虚血は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	MX001-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00795
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化） ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群）

被験者 MX001-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 7 月 24 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 9 月 18 日で、計 4 回投与された。2007 年 10 月 22 日、ループス腎炎の SAE のためにベリムマブの投与が中止された。病歴は、大腿ヘルニアと修復、口腔カンジダ症、月経過多、濃厚赤血球輸血であった。合併症は貧血とループス腎炎（WHO III B）であった。併用薬に、prednisone、アザチオプリン、フロセミド、エナラプリル、フマル酸第一鉄が含まれていた。

2007 年 9 月 18 日、ベリムマブの 4 回目の投与（最終投与）日に、被験者は浮腫を呈し、ループス腎炎の悪化とネフローゼ症候群と診断された。2007 年 9 月 26 日から 2007 年 9 月 28 日までメチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療を受けたが、改善しなかった。貧血の悪化に対して濃厚 RBC1 単位が輸血された。2007 年 10 月 1 日、被験者は悪心、脱力、無力症、乏尿、全身性浮腫を呈して受診し、その後入院した。身体検査で顔面浮腫、腹水、腕と脚の重大な浮腫が明らかになった。バイタルサインは、血圧（BP）170/100 mmHg、心拍数（HR）86 bpm、呼吸数 16 回/分、体温 36℃であった 1。臨床検査の結果は、Hb 7.06 g/dL、Hct 20%、白血球 2.0×10^3/μL、リンパ球 0.17×10^3/μL、尿素 141 mg/dL、クレアチニン 3.2 mg/dL、アルブミン 1.5 g/dL、蛋白尿> 300 mg/dL であった。2007 年 10 月 2 日、血圧は 150/86 mmHg に改善し、HR 78 bpm、呼吸数 14 回/分、体温 36℃であった。身体検査で、蒼白と顔面及び四肢の浮腫が認められた。被験者はシクロホスファミドの注入 1 回と、輸血 2 回を受けた。入院中、被験者はオメプラゾール、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、セフォタキシム、エナラプリル、ニフェジピン、オンダンセトロン、prednisone、アザチオプリン、葉酸による治療を受けた。腎臓専門医が被験者を評価し、ミコフェノール酸又はリツキシマブを処方した。腎生検は実施されなかった。治験責任医師は被験者の治験中止を決定した。被験者は改善し、2007 年 10 月 6 日に退院した。その時点で、ループス腎炎とネフローゼ症候群は未回復と判断された。2007 年 10 月 22 日、ループス腎炎のためにベリムマブによる治療は中止となった。最終投与は 2007 年 9 月 18 日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）とネフローゼ症候群（中等度）はベリムマブと関連なし、これらの事象は治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008 年 11 月 21 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、ループス腎炎とネフローゼ症候群の事象がその時点で回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた。被験者は血液透析を受けており、腎移植を待っていた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及びネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01233
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎）

被験者 MX006-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 5 月 19 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 10 日で、計 6 回投与された。2008 年 12 月 4 日、有効性の欠如のためにベリムマブの投与が中止となった（被験者は治験実施計画書で許可されていない治療の変更を必要とした）。病歴は報告されなかった。合併症は、甲状腺機能低下症、消化性潰瘍、末梢性浮腫、線維筋痛、部分発作、うつ病、静脈瘤、脂質異常症であった。併用薬に、prednisone、エナラプリル、オメプラゾール、シクロホスファミド、ヒドロキシクロロキン、プラバスタチン、アセトアミノフェン、トラマドール、アミトリプチリン、ドンペリドンであった。

2009 年 5 月 29 日、ベリムマブの 1 回目の投与から 10 日後に、悪心と倦怠感を伴う鋭い臍周囲痛と下腹部痛が発現した。オメプラゾールとブチルヒヨスチンで疼痛は緩和されなかった。被験者は緊急治療室を受診し、脱水と頻脈が認められ、血圧は正常、腹部圧痛と顔面紅斑があった。2008 年 5 月 29 日の臨床検査は、アミラーゼ値 9324 U/L、リパーゼ 1943 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）331 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）106 U/L、アルブミン 2.2 g/dL、Hb 15.3 g/dL、白血球数 5.3 K/uL、血小板数 151 K/uL、グルコース 131 mg/dL、総ビリルビン 1.5 mg/dL であることを示した。急性膵炎の診断で被験者は入院した。初期治療は、静注輸液、ヒドロコルチゾン、モルヒネ、ナドロパリンであった。腹腔内無菌収集物を経皮的に排出させた。2009 年 5 月 30 日、被験者は尿路感染に対してセフトリアキソン、高血糖に対してインスリンリスプロを投与された。

2008 年 6 月 4 日、腹部及び胸部の CT スキャンは、膵臓の前後径の増加、低密度の膵周囲脂肪、モリソン窩の液体、前側膵腔を示した。膵炎と関連のある所見は、バルタザールの重症度指数に照らしてグレード D であった。腹膜腹部感染に対するクリンダマイシンの静脈内投与による治療が開始された。2008 年 6 月 5 日、セフタジジムの静脈内投与とアミカシンが追加された。2008 年 6 月 6 日の臨床検査は、アミラーゼ値 179 U/L、リパーゼ 181 U/L、AST 56 U/L、ALT 38 U/L、アルブミン 1.2 g/dL、Hb 9.5 g/dL、白血球数 5.1 K/uL、血小板数 170 K/uL、グルコース 152 mg/dL、総ビリルビン 0.7 mg/dL であることを示した。2008 年 6 月 9 日、クリンダマイシン、セフタジジム、アミカシンの投与が中止された。2008 年 6 月 10 日、イミペネムの静脈内投与が開始された。2008 年 6 月 13 日の臨床検査は、アミラーゼ 119 U/L、リパーゼ 113 U/L、AST 51 U/L、ALT 50 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）275 U/L、アルブミン 1.6 g/dL、Hct 29.3、Hb 9.9 g/dL、白血球数 6.5 K/uL、血小板数 239K/uL、グルコース 81 mg/dL、総ビリルビン 1 mg/dL であることを示した。

2008 年 6 月 17 日、腎超音波検査は、腎嚢胞と右腎のエコー輝度の低下を示した。2008 年 6 月 18 日の臨床検査は、アミラーゼ値 62 U/L、リパーゼ 65 U/L、ALT 21 U/L、Hct 28.2、Hb 9.5 g/dL、白血球数 4.4 K/uL、血小板数 199 K/uL、総ビリルビン 0.5 mg/dL であることを示した。2008 年 6 月 20 日、バンコマイシンの静脈内投与とアミカシンの投与が開始された。2008 年 6 月 24 日、アミカシンの投与が中断され、2008 年 6 月 25 日、アムホテリシン B の静脈内投与が開始された。2008 年 6 月 30 日、バンコマイシンの投与が中止された。2008 年 7 月 4 日、腹部の CT スキャンは、急性膵炎と横行結腸の腸間膜上の初期収集物だと思われるものを示した。ドレナージカテーテルを取り外したが、収集物の再発はなかった。熱が治まり、経口摂取できるようになり始めた。2008 年 7 月 7 日、イミペネムの投与が中止され、1 日後にアムホテリシンの投与も中止となった。2008 年 7 月 11 日、被験者は退院し、急性膵炎はその時点で回復と判断された。本事象のためにベリムマブは中断された。次回投与は 2008 年 7 月 17 日であった。治験責任医師は、急性膵炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の脂質異常症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008 年 10 月 2 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、急性膵炎が回復と判断されたことを示していた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	NL001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00889
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（治験薬 Blyss 後の注入に伴うアレルギー反応）

被験者 NL001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳白人女性。2007 年 11 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 11 月 29 日で、計 2 回投与された。2008 年 1 月 3 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、チアノーゼ（指先）と指先切断、うつ病、薬物乱用（コカイン）であった。SLE 以外の関連のある合併症はなかった。併用薬に、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、ヒドロキシクロロキン、カルバサラート、イブプロフェンが含まれていた。

2007 年 11 月 29 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 15 分以内に、被験者は悪寒と悪心を伴う発熱が生じた（38.3℃）。その時点のバイタルサインは、安静時血圧（BP）160/80 mmHg、心拍数（HR）110bpm、酸素飽和度 83%であった。被験者はクレマスチンの静脈内投与とヒドロコルチゾンの投与を受けた。15 分後に、症状が回復し始めた。被験者はさらに 4.5 時間観察下におかれ、観察された最終のバイタルサインは、体温 37.7℃、安静時 BP 120/90 mmHg、HR 72 bpm であった。2007 年 11 月 29 日の退院時点で、被験者はめまいを経験していたが、それ以外の体調は良かった。注入に伴う反応は 2007 年 11 月 29 日に回復と判断された。原因として感染を除外するために血液培養を行った。注入に伴う反応のためにベリムマは中止となった。治験責任医師は、注入に伴う反応（重度）は多分ベリムマブと関連ありとの見解を示した。

別の機会に、ループス腎炎と僧帽弁閉鎖不全の SAE が発現し、本事象については SAE 番号 HGS1006-SL-00952 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

注入に伴う反応は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	NL001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00952
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE 腎炎の再燃） 僧帽弁閉鎖不全（僧帽弁逆流）

被験者 NL001-001 は、注入に伴う反応を経験した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00889 を参照）。その時点から追加された病状は、蛋白尿、筋肉痛、関節腫脹、無食欲、疲労、口腔内潰瘍形成、悪心、発疹、体重増加であった。併用薬に、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン、カルバサラートが含まれていた。

2008 年 1 月 3 日、ベリムマブの 2 回目の投与（最終投与）から 35 日後に、被験者はループス腎炎（SLE 腎炎の再燃）と僧帽弁閉鎖不全と診断された。被験者は、2 週間前から始まった重度の疲労、関節痛、時に関節の腫脹、口腔潰瘍、左胸部の疼痛の増加、無食欲、びまん性腹痛に苦しんでいた[1]。身体検査で、広範な口腔潰瘍、顔面の新たな皮膚病変が明らかになったが、心臓、肺、関節の他の異常は認められなかった。診察時に腹部に若干の圧痛が認められたが、腹膜炎の徴候はなかった。臨床検査の結果は、血小板の減少（83 μmol/L）、Hb 7.1、平均赤血球容積（MCV）85、クレアチニンのわずかな増加（106 μmol/L）、血沈の上昇（115）で、24 時間尿は総蛋白 0.66（2007 年 9 月 17 日には 0.34）を示し、尿沈渣は蛋白尿（3+）と血尿（2+）を示した。被験者は精密検査のために入院した。2008 年 1 月 3 日、被験者は静脈内メチルプレドニゾロンによる治療を開始し、3 日間投与され、その後プレドニゾロンが投与された。シクロホスファミドとミコフェノール酸も投与された。2008 年 1 月 4 日、腎生検はループス腎炎クラス III/IV を示した。2008 年 1 月 7 日、腎エコー検査を実施し、目に見える腎臓の異常は認められなかった。SLE の活動性との関連が疑われる胸痛のために、心臓専門医が被験者を診察し、心雑音を聴いた。胸部 X 線フィルムは、肥大心を示し、2008 年 1 月 6 日の経胸壁心エコー図と経食道心エコーは、新しいグレード IV の僧帽弁閉鎖不全を示し、僧帽弁閉鎖不全の説明として SLE 以外に考えられなかった。肝酵素値もやや上昇しており、SLE と関連している可能性が最も高く、SLE 再燃の治療後に正常値に戻った。2008 年 1 月 15 日、被験者は退院したが、ループス腎炎はその時点では未回復であった。

2008 年 2 月 21 日、ベリムマブの 2 回目の投与（最終投与）から 84 日後に、被験者は僧帽弁閉鎖不全の手術（セントジュード弁置換）を受けた。僧帽弁弁尖の顕微鏡的評価で、SLE でみられる線維芽細胞増殖とリンパ球性炎症性浸潤が明らかになった。グラム染色は陰性であった。術後合併症はなく、僧帽弁閉鎖不全の事象は 2008 年 2 月 21 日に回復と判断された。2008 年 4 月 4 日、追跡調査の心エコーで、少量の心嚢液貯留（最大 7 mm）が示された。2009 年 3 月 5 日、ミコフェノール酸とプレドニゾロンによる治療が継続されていた。ベリムマブによる治療は、2008 年 1 月 3 日に、注入に伴う反応のために既に中止されていたため、ループス腎炎又は僧帽弁閉鎖不全の事象に関して、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はベリムマブと関連があるかもしれな

いが、治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。また、治験責任医師は、僧帽弁閉鎖不全（重度）はベリムマブと多分関連なしで、治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008 年 7 月 23 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、ループス腎炎の事象が回復と判断されたことを示していた。

治験依頼者の見解：
ループス腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、僧帽弁閉鎖不全と本剤との関連性は否定できると考える

被験者番号	NL005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01168
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（左肢上部と左殿部の帯状疱疹）

被験者 NL005-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳アジア人女性。2008 年 3 月 12 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 29 日で、計 20 回投与された。SLE 以外の病歴や合併症は報告されなかった。併用薬に、リセドロン酸、アセトアミノフェン、ゾピクロン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、prednisone が含まれていた。

2008 年 5 月 3 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後に、軽度の発熱（38℃）、殿部と左脚上部の疼痛が生じ、小水疱が発現した。2008 年 5 月 4 日に入院し、帯状疱疹と診断された。バラシクロビルとプレガバリンによる治療を受けた。2008 年 5 月 5 日に退院した。帯状疱疹は 2008 年 5 月 13 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併用薬（不特定）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PL007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01457
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部障害（子宮頚部の伸長）

被験者 PL007-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳白人女性。2007 年 10 月 29 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 24 日で、計 20 回投与された。SLE 以外の病歴や合併症は報告されなかった。併用薬に、クロロキン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、パロキセチン、カリウム、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 15 日、被験者はルーチンの婦人科検診を受けた。被験者に症状はなかったが、検査中に、婦人科医が子宮頚部の伸長に気付いた。2008 年 9 月 29 日、ベリムマブの 13 回目の投与から 26 日後に、被験者は入院した。入院時の臨床検査で（正常範囲は未入手）、WBC 7.99、RBC 4.81、Hct 35.2%、Hb 11.0 g/dL、血小板 145、カリウム 3.8mEq/L、ナトリウム 139 mEq/L、クロール 108 mEq/L、血中尿素窒素 26、グルコース 94 mg/dL、尿酸 2.6 mg/dL、国際標準化比 1.1、プロトロンビン時間 17.1、プロトロンビン指数 92.0、凝固時間 25.8 であることが明らかになった。2008 年 9 月 30 日、被験者は子宮頚部の切断術を受けた。入院中、ミダゾラム、電解質、静注用セフォタキシム、アモキシシリンの投与を受けた。2008 年 10 月 2 日、被験者は良好な状態で退院し、その時点で本事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、子宮頚部障害（中等度）はベリムマブと関連なし、ホルモンの変化原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮頚部障害との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01589
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	卵巣嚢胞（右卵巣嚢胞）

被験者 PL007-013 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳白人女性。2008 年 5 月 14 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 30 日で、計 20 回投与された。病歴は、骨壊死、帝王切開、股関節形成（左）、卵巣嚢腫摘出術（右）であった。合併症は、近視、側弯症、血管筋脂肪腫、蛋白尿、卵巣嚢胞（右）、脱毛症、高血圧であった。併用薬に、プレドニゾロン、パントプラゾール、エチニルエストラジオール／ノルゲストレル、カルシウム／コレカルシフェロール、イバンドロン酸が含まれていた。

治験参加前に、被験者の婦人科医は、卵巣嚢胞（右）の存在に気付いていた。その時点で、婦人科医は被験者を経過観察することにした。2008 年 11 月 28 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 1 日後に、被験者は 3 ヵ月間月経がないために婦人科医を受診した。2008 年 12 月 1 日の臨床検査で、糖鎖抗原 125（CA-125）が上昇していることがわかった（結果、68.2；正常範囲：0～21）。2008 年 12 月 5 日、被験者は治験実施施設に嚢胞のために右卵巣の手術を受けることを伝えた。2008 年 12 月 9 日、被験者は入院し、2008 年 12 月 10 日、腹腔鏡検査と子宮付属器切除を受けた。右卵巣嚢胞は漿液性内容物を含み、直径 5 cm であった。生検が実施された。術後組織病理学検査は、左卵巣の卵巣組織は正常、右卵巣は単純嚢胞であることを示した。臨床検査値は、Hb 13.8 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、Hct 41.2%（正常範囲：37～47%）、RBC 5.12×10^{6}/uL（正常範囲：4～5×10^{6}/uL）、WBC 11.01×10^{3}/uL（正常範囲：4～10 × 10^{3}/uL）、血小板 216×10^{3}/uL（正常範囲：130～400×10^{3}/uL）、グルコース 107 mg/dL（正常範囲：60～100 mg/dL）、ナトリウム 142 mmol/L（正常範囲：135～145 mmol/L）、カリウム 4.01 mmol/L（正常範囲：3.5～5.0 mmol/L）、INR 1.0（正常値：1.2）、フィブリノーゲン 2.9 g/dL（正常範囲：1.8～3.5 g/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間 25.9 sec（正常範囲：23～29 sec）、プロトロンビン時間 11.6 であった。尿検査から、多くの扁平上皮細胞と少数の円形上皮細胞が明らかになり、（尿中）白血球数は 25/uL（正常値：<10/uL）、（尿中）赤血球数は 5/uL（正常範囲：<5/uL）であることがわかった。卵巣嚢胞は 2008 年 12 月 10 日までに回復と判断され、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、卵巣嚢胞（中等度）はベリムマブと関連なし、併存症（持続性のグラーフ卵胞）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵巣嚢胞との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01871
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	網脈絡膜症（中心性漿液性脈絡膜症［CSC］の悪化）

被験者 PL007-014 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳白人女性。2008 年 5 月 20 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 5 日で、計 18 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、ステロイドざ瘡、バセドウ病、高プロラクチン血症、瘢痕（指先）、2008 年 5 月からの網脈絡膜症（両側）、共存する網膜瘢痕で、過去に同様の過程の徴候があったかもしれないが、被験者は（今回の SAE まで）視力喪失に気付いておらず、過去の変化が側方に局在していたためだと思われる。併用薬に、メチルプレドニゾロン、オメプラゾール、ビタミン E、アザチオプリン、フルオキセチン、ドキシサイクリン、アジスロマイシンが含まれていた。

2009 年 8 月 5 日、被験者は、ベリムマブの 18 回目の投与（最終投与）から数時間後、帰宅中に左眼の視力喪失を経験した。視力喪失が持続したため、被験者は 2009 年 8 月 6 日に眼科医を受診し、蛍光眼底観察法が提案された。2009 年 8 月 7 日、蛍光眼底観察法で両側性網脈絡膜症の徴候が認められ、左眼の方が大きかった。眼科医は、新しい疾患の発現ではなく慢性プロセスの進行で、以前のエピソードは無症候性であったと評価した。SLE のリスク因子、長期グルココルチコイド療法、新しい治療法の潜在的リスクのために、眼科医は 1 週間の床上安静、アセタゾラミドによる治療の開始、密接なモニタリングを推奨した。2009 年 9 月 25 日、再蛍光眼底観察法は、2009 年 8 月 7 日に行った以前の血管造影と比較して、疾患の画像が変化したことを示した。右眼など以前は非活動性であったスポットに漏出の特徴が見られ、中心性漿液性網膜症の原因となる煙突の煙のような画像が吸収されていた。右眼の漏出にもかかわらず、被験者は視力の問題を報告しなかった。全身性疾患と被験者に対する積極的な治療のために、特定の診断を下すのが難しかった。光干渉断層撮影（OCT）又はインドシアニングリーン（ICG）蛍光血管造影検査が提案された。2009 年 9 月 30 日、被験者は治験 504 日目の来院を行い、症状は継続していた。ベリムマブの投与は中断された。被験者の最終投与は 2009 年 8 月 5 日であった。レーザー療法は実施されなかった。被験者と最後に接触したのは 2009 年 11 月 25 日の最終来院で、本事象は回復（後遺症あり）していた（継続しているが状態は安定していた）。治験実施責任者は、網脈絡膜症はベリムマブと多分関連なし、併存症（既存の、だが無症候性の CSC）と併用薬（ステロイド）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、網脈絡膜症との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01321
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脱水（嘔吐に起因する脱水）

被験者 PL007-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 38 歳白人女性。2008 年 5 月 27 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 14 日で、計 20 回投与された。病歴は、裂孔ヘルニア、椎間板障害、シェーグレン症候群、うつ病、尿失禁であった。合併症は、回転性めまいであった。併用薬に、カリウム、オメプラゾール、アレンドロン酸、アザチオプリン、カルシウム／コレカルシフェロール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 11 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 2 日後に、腹痛と嘔吐が発現した。被験者は脱水状態になり、入院した。臨床検査値に重大な変化はなく、Hb 12.2、Hct 36.2、RBC 4.18、WBC 3.6、血小板 198、尿素 21.5、クレアチニン 0.71、ナトリウム 141、カリウム 3.34、C-反応性蛋白 0.18、アミラーゼ 67.2、ビリルビン 0.68、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 17.4、アラニンアミノトランスフェラーゼ 11.0、甲状腺刺激ホルモン 1.150、グルコース 87.1 であった。被験者は電解質溶液（不特定）の静脈内投与、シサプリド、フェンピベリニウム／メタミゾール／ピトフェノン、マグネシウム、ピリドスチグミン、ベンラファキシンによる治療を受けた。2008 年 6 月 12 日の腹部超音波検査で、異常は認められなかった。本事象は 2008 年 6 月 12 日までに回復と判断され、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、脱水（中等度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、嘔吐が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

脱水は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PR002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01759
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	気管支炎（気管支攣縮性気管支炎）

被験者 PR002-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳白人女性。2007 年 12 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 4 月 24 日で、計 20 回投与された。病歴は、胆石症、胆嚢炎と胆嚢摘出術、帝王切開、女性不妊手術であった。合併症は、甲状腺機能低下症、胃炎、尿路感染、胃食道逆流性疾患であった。併用薬に、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、カルシウム、アレンドロン酸、prednisone、レボチロキシンが含まれていた。

2008 年 4 月 20 日、被験者は中等度の気管支炎と診断された。アジスロマイシンとグアイフェネシンで治療され、2008 年 4 月 30 日までに本事象は回復した。2009 年 5 月 1 日、被験者は再び中等度の気管支炎と診断された。2009 年 5 月 6 日、ベリムマブの 20 回目の投与（最終投与）から 12 日後に、発熱、悪寒、咽喉痛、咳嗽、頭痛、息切れが悪化した。2009 年 5 月 11 日、被験者は重度の気管支炎で入院した。それ以外の情報は未入手。2009 年 5 月 18 日、被験者は退院し、その時点で本事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、気管支炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、気管支炎との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01157
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱性疾患―病因不明）

被験者 US004-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳黒人女性。2007 年 12 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 23 日で、計 12 回投与された。2008 年 10 月 9 日、嚥下障害（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）の AE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、自己免疫性溶血性貧血、ヘパリン起因性血小板減少症、子宮頚部スメア異常と子宮頚部焼灼、うつ病であった。合併症は、チアノーゼ、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、月経困難症、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマブロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロポキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサートが含まれていた。

2008 年 4 月 21 日、ベリムマブの 6 回目の投与から 19 日後、副鼻腔圧迫感を伴う頭痛が発現した。翌日、鼻漏が見られた。2008 年 4 月 23 日に発熱し、2008 年 4 月 25 日までに体温が 38.9℃に上昇した。アジスロマイシンによる治療が開始された。2008 年 4 月 26 日、悪心と嘔吐が生じた。被験者は緊急治療室を受診し、入院した。入院時の主訴は間欠的な頭痛とそれに伴う副鼻腔うっ血であった。被験者は頭痛を 10 ポイント中 9 と評価した。体温 37.9℃、脈拍 89 bpm、血圧 120/82 mmHg であった。身体検査で心拍正常、リズムは規則正しいことがわかった。肺の聴診で雑音は認められなかった。臨床検査値は、WBC 3.8×10^3、カリウム 3.3 mmol/L、ナトリウム 134 mmol/L、アルカリホスファターゼ 61 IU/L、AST 82 IU/L、ALT 62、ビリルビン 0.2 mg/dL であった。ヘモグロビンは 10.9 g/dL、Hct 33.3%、RBC 4.19×10^6、血小板数 244×10^3 であった。尿検査の結果は正常範囲内であった。胸部 X 線フィルムは左横隔膜の中等度の上昇を示した。心臓は右に移動し、これは左横隔膜の先天性麻痺が原因だと考えられた。肺炎は認められなかった。頭部 CT スキャン（造影剤なし）で、重大な脳の異常はなく、両側の耳下腺に多くの小さな石灰化が認められた。2008 年 4 月 26 日に採取した血液培養は、5 日後に増殖を示さなかった。メチルプレドニゾロン、レボフロキサシン、メペリジン、プロメタジンによる治療が行われた。2008 年 4 月 27 日、再臨床検査値は、赤沈 69 mm/hr、カリウム 4.4 mmol/L、AST 74、ALT 55 であった。被験者は病因不明の発熱と診断され、発熱は 2008 年 4 月 27 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、発熱（重度）はベリムマブと多分関連なし、原因は不明との見解を示した。

別の機会に、被験者は滑膜炎と発熱の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 と HGS1006-SL-01524 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01468
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	滑膜炎（ループス再燃［滑膜炎］） 嚥下障害（嚥下困難）

2008 年 4 月 26 日、被験者 US004-009 は発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01157 を参照）のために入院した。それ以降追加された病状は、背部痛、頭痛、鼻出血、発熱、食欲低下、鼻咽頭炎、耳鳴、発疹、嚥下障害（治験中止に至った AE）であった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマブロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロポキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサート、ヒドロキシジン、ケトコナゾール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 23 日、ベリムマブの 12 回目の投与日に、被験者は嚥下困難を訴えて治験実施施設を訪れた。治験責任医師は、被験者の症状は SLE 筋炎と関連していると考えた。被験者は発熱（38.3～38.9℃）と悪寒に伴う手首、指、足の疼痛増加も訴えた。筋力低下、特に下肢の筋力低下に気づいており、日常生活動作に支障があり、特に椅子から立ち上がるのが難しいと報告した。メチルプレドニゾロンの単回静脈内投与による治療を受けた。

2008 年 10 月 2 日までに、両手及び両足の疼痛症状は時間とともに悪化した。被験者は、MCP、IP、手首、膝関節に関節痛があると述べた。疼痛は 10 ポイント中 8 で、鈍痛で、アセトアミノフェン／コデインによって緩和されたと記述された。疼痛が時々股関節から腰部に広がり、時に嚥下と関連していると被験者は述べた。この間に被験者は食道造影図を受け、食道の蠕動低下を伴う食道運動不全（嚥下障害）が明らかになり、既知の自己免疫疾患と関連している可能性が高かった。小さな食道裂孔ヘルニアが認められ、早期食道炎を伴う逆流が疑われた。過度の胸焼け、過度の疲労、食欲低下も報告した。2008 年 10 月 9 日、重度の嚥下障害のためにベリムマブの投与が中止となった。

2008 年 10 月 9 日、被験者は関節痛、筋肉痛、発熱のために入院した。身体検査は、海綿状 PIP 示し、左手と比較して右手で顕著で、MCP 間にくぼみの平坦化が見られ、滑膜炎を示していた。臨床検査値は、グルコース 97 mg/dL、クロール 107 mEq/L、Hct 33、Hb 11.5、WBC 3.80×10^3/cmm、アルドラーゼ 10.1 U/L、AST 49 U/L、ALT 46 U/L、クレアチニンキナーゼ（CK）1456 U/L であった。胸部 X 線フィルムで急性疾患は見られなかった。2008 年 10 月 10 日の身体検査で、体温 37.7℃で、脈拍 82 bpm であった。触診で両側の手首と MCP に圧痛が認められた。関節滲出液、熱感、紅斑はなかった。近位筋力は、上肢は 5 中 4 であった。下肢の検査で、両側足首と MTP の触診で圧痛が認められた。関節滲出液はなかった。下肢の近位筋の筋力は 5 中 3 であった。遠位筋力は 5 中 4 であった。反射は、上肢は 2+、下肢は 1+で、緊張は正常であった。腹部は柔らかく、深部触診で左右下腹に圧痛が認められた。リウマチ専門医は、被験者の症状はループス多発性筋炎と一致し、被験者は強皮症の症状も

発現しているようだと考えた。被験者はメチルプレドニゾロンの静脈内投与によって治療された。その後 3 日間にわたって被験者の症状は改善した。2008 年 10 月 12 日、手の滑膜炎は回復しているようであった。被験者は退院し、翌週中にリウマチ専門医を受診して経過を観察するよう指示された。メチルプレドニゾロンの静脈内投与は中止され、prednisone の経口薬を処方された。退院時の診断は滑膜炎であった。滑膜炎は 2008 年 10 月 12 日までに回復と判断された。嚥下障害のためにベリムマブの投与は既に中止されていたため、滑膜炎と関連してベリムマブに対する処置はとられなかった。最終追跡調査来院時に嚥下障害は軽快であった。治験責任医師は、滑膜炎（中等度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、嚥下障害（重度）はベリムマブと多分関連なしとの見解を示した。

別の機会に、被験者は発熱の SAE を 2 件経験し、これらの事象についてはそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01157 と HGS1006-SL-01524 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、滑膜炎及び嚥下障害との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01524
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱性疾患―病因不明）

被験者 US004-009 は別の機会に、発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01157 を参照）と滑膜炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）のために入院した。それ以降に報告された病状はなかった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマブロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロポキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサート、ヒドロキシジン、ケトコナゾール、トラマドールが含まれていた。

2008 年 11 月 5 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 43 日後に、被験者は、鼻、顎、前頭の疼痛を伴う発熱、倦怠感、前頭部痛を訴えて受診した。被験者は、これらの症状は咳嗽と咽頭痛から始まり、ルームメイトが最近呼吸器疾患にかかり発熱したと報告した。被験者は肘、手、肩、膝、腰部の疼痛も訴えた。被験者は急性熱性疾患の診断で入院した。入院時のバイタルサインは、体温 38.9℃、心拍数 115 bpm、血圧 104/53 mmHg、呼吸数 16 回/分であった。身体検査で特に異常は認められなかった。2008 年 11 月 5 日の臨床検査値は、WBC 3.4×10^3 と好中球 78.2%、Hb 11.7 g/dL、Hct 34.9 %、赤沈 37 mm/hr、ナトリウム 134 mmol/L、カリウム 3.7 mmol/L、AST 51 IU/L、プレアルブミン 15.0mg/dL であった。尿検査は、白血球 1+、ケトン 1+、及び細菌の存在を示した。迅速 Streptococcus A 検査は陰性であった。胸部 X 線フィルムは、左片側横隔膜の上昇を示し、これは慢性的なもので、急性肺疾患又は胸膜疾患は認められなかった。咽頭、尿、血液の培養は全て陰性であった。セフトリアキソンによる治療が開始された。2008 年 11 月 6 日、副鼻腔の CT スキャンで副鼻腔炎は認められなかった。被験者の体温は 36.7℃に低下した。関節痛は改善し、他の症状は見られなかった。2008 年 11 月 11 日の臨床検査で、WBC 2.8 と好中球 85.4%、Hb 10.6 g/dL、Hct 31.3%であった。2008 年 11 月 8 日、被験者は改善した状態で退院し、経口セフロキシムを 1 週間服用するよう指示された。

2008 年 11 月 11 日、退院から 3 日後、被験者は同じ持続的な症状を訴えて再び受診した。被験者は、通常のループス再燃だと感じたと述べ、全身性の関節痛と倦怠感を報告した。抗生物質の静脈内投与を継続し、さらに検査するために入院した。入院時、心拍数 115 bpm、血圧 104/53 mmHg、体温 38.9℃であった。急性の窮迫した症状はなかった。2008 年 11 月 11 日の臨床検査は、WBC 4.3×10^3、Hb 10.8 g/dL、Hct 31.8 %、アルブミン 3.2 g/dL、アミラーゼ 134 U/L、AST 48 IU/L、プレアルブミン 17.0 mg/dL、D-ダイマー2.17 ug/mL であることを示した。2018 年 11 月 11 日の胸部 X 線フィルムは、区間変化や急性の肺病態を示さなかった。尿培養と血液培養は全て陰性であった。2008 年 11 月 12 日、ESR は 1 mm/hr であった。胸部の CT 血管造影は、肺血栓塞栓症の証拠を示さなかった。食道の非特異的拡張、胃の膨満、右肺上葉のわずかな分枝様小結節形成、右肺底の円板状無気肺の疑いがあった。心エコー図は心内膜炎を示さなかった。ピペラシリン／タゾバクタムで治療を行った。さらに、

prednisone がメチルプレドニゾロンに切り替えられた。深部静脈血栓症の予防と胃腸の保護のために予防療法が実施された。ステロイド治療の増加に伴って、被験者の病状は改善した。2008 年 11 月 13 日、臨床検査で WBC 4.4×10^3、好中球 92.1%、ESR 56 mm/hr であることがわかった。2008 年 11 月 14 日、被験者は退院し、最終診断は発熱であった。退院時の投薬は、prednisone の漸減及びアモキシシリン／クラブラン酸であった。2008 年 11 月 14 日までに、発熱は回復と判断された。AE（嚥下障害：SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）のためにベリムマブの投与は既に中止となっていたため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）はベリムマブと多分関連なし、ウイルス症候群が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01784
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹（皮疹、全身性 SLE 関連）

被験者 US004-014 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳黒人女性。2008 年 4 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 4 日で、計 16 回投与された。2009 年 5 月 4 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、リンパ節腫脹とリンパ節切除、胆石と胆嚢切除、女性不妊手術、肺炎、急性腎不全、肺高血圧症、精神病として発現した SLE であった。合併症は、狭心症、季節性アレルギー、肺高血圧症であった。併用薬に、ミコフェノール酸、アムロジピン、prednisone、ビタミン D、シクロベンザプリン、プロポキシフェン／アセトアミノフェンが含まれていた。

2009 年 5 月 11 日、ベリムマブの 16 回目の投与（最終投与）から 7 日後に、顔面、体幹、四肢に全身性皮疹が発現した。担当のリウマチ専門医に通知され、2009 年 5 月 18 日からトリアムシノロンクリームの使用が開始された。治療にもかかわらず、皮疹は改善しなかった。2009 年 5 月 20 日、被験者はリウマチ専門医と皮膚科医を受診した。全身性エリテマトーデス性非うろこ状丘疹とプラークが認められた。被験者の左膝と左前腕背側で皮膚パンチ生検を実施し、異常角化ケラチノサイトを伴う液胞性真皮表皮接合部皮膚炎と表在性及び真皮中層血管周囲リンパ組織球性浸潤が明らかになった。これらの所見は亜急性皮膚エリテマトーデスの範囲の皮膚ループスと一致していた。体幹と四肢の皮疹に対してデキサメタゾン軟膏が開始され、顔面の皮疹に対しては詳細不明の軟膏が開始された[1]。それ以外には現在使用している prednisone の用量が増量された。本治療後、皮疹は改善せず、被験者は 2009 年 5 月 28 日、皮膚科医を再受診した。直接免疫蛍光検査のために再皮膚パンチ生検を左手で実施した。これらの結果は、表皮とエクリン腺の基底膜に沿って存在する IgG 抗体に対する顆粒免疫反応性、基底膜に沿って存在する IgM 抗体に対する弱い線形免疫反応性を示し、IgA、C3、フィブリンに対する免疫反応性は確認されなかった。ローウェル症候群と一致する標的様病変が被験者にあると思われた。prednisone の用量が再増量された。2009 年 5 月 29 日、被験者は右足の激痛で目を覚まし、血塊を除外するために緊急治療室に回された。同日の後になって、被験者はループス再燃のために入院した。入院時の身体検査で、頭部、四肢、体幹の全身性斑状丘疹状皮疹が明らかになった。右腓腹に圧痛が認められ、ホーマンズ徴候は陰性であった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与が開始された。2009 年 5 月 30 日、両側下肢のドップラー超音波検査が実施され、深部静脈血栓症の証拠は見られなかった。胸部 X 線フィルムは、右肺底に最小の板状の無気肺を示した。臨床検査値は、Hb 10、Hct 34.7、WBC 数の減少、赤沈の上昇を示した。皮膚科を受診し、多形紅斑とループス増悪について評価し、治験薬と関連している可能性が高いと思われた。2009 年 5 月 31 日に、被験者はリウマチ専門医を受診した。皮膚検査は、ほとんどの病変の周縁部、特に顔面周囲に部位に特徴的なびまん性エリテマトーデス皮疹を示し、円板状エリテマトーデスと一致していた。ほとんどの病変、特に下肢と上腕の病変はエリテマトーデスであった。亜急性皮膚エリテマト

ーデスの形で、慢性組織障害の皮膚増悪が生じていると考えられた。リウマチ専門医は、prednisone の用量を増量し、ヒドロキシクロロキンに戻るよう推奨した。prednisone の用量がさらに増量された[1]。被験者は薬物療法に反応し、症状が改善した。その後、2009 年 6 月 3 日に退院し、その時点で全身性エリテマトーデス皮疹は軽快であった。退院時の診断は全身性エリテマトーデス皮疹であった。退院時の投薬は prednisone とヒドロキシクロロキンであった。全身性エリテマトーデス皮疹のためにベリムマブの治療は中止された。被験者の 16 回目の投与（最終投与）は 2009 年 5 月 4 日であった。治験責任医師は、全身性エリテマトーデス皮疹（重度）はベリムマブと多分関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 9 月 28 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、活動性皮疹が回復したため全身性エリテマトーデス皮疹の事象は 2009 年 8 月 28 日に回復（後遺症あり）と判断されたが、色素はまだ正常に戻っていないことを示していた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、全身性エリテマトーデス皮疹との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00666
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	陰部帯状疱疹（肛門周囲単純ヘルペス 2 型）

被験者 US014-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 27 歳黒人女性。2007 年 3 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 7 月 30 日で、計 20 回投与された。病歴は肺炎であった。合併症は、シェーグレン症候群、末梢性感覚運動ニューロパチー、汗腺炎であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲスチン、ナプロキセンが含まれていた。

2007 年 4 月 16 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 6 日後に、発熱、悪寒、排尿痛が生じ始めた。2007 年 4 月 19 日、被験者は緊急治療室を受診し、評価のために入院した。入院時に熱はなかった。身体検査で、関節痛、発疹、下唇の浅い潰瘍が認められた。婦人科の診察で、複数の圧痛のない肛門周囲潰瘍が明らかになった。臨床検査値は WBC 10.9 と赤沈 72 であった。尿検査は、やや濁った黄色の尿を示し、ケトン 80、比重 1.029、微量の血液、pH 6.0、蛋白 100、RBC（尿中）50、WBC（尿中）79、扁平上皮細胞はまれ、粘液性であった。グルコース、ビリルビン、硝酸塩は陰性であった。血液及び尿培養は増殖を示さなかった。2007 年 4 月 20 日の再臨床検査で WBC 9.15、抗 dsDNA19.1、C3/C4 はそれぞれ 139 と 18.8 であった。単純ヘルペス培養のために陰部及び子宮頚部スワブを採取した。徴候や症状から SLE 再燃に続発した可能性が高いと思われたが、感染性の病因を除外することはできなかった。prednisone とアンピシリンの静脈内投与による治療を開始した。2007 年 4 月 21 日、被験者は退院した。2007 年 4 月 23 日、アモキシシリン／クラブラン酸による治療を開始した。2007 年 4 月 25 日、陰部スワブの結果から、単純ヘルペス 2 型が明らかになった。同日までに陰部ヘルペスは回復と判断された。だが、被験者はアシクロビルによる治療を開始した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、陰部ヘルペス（中等度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は急性心筋梗塞、及び知覚低下と顎痛の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01141 と HGS1006-SL-01215 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、陰部帯状疱疹との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01141
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性心筋梗塞（非 ST 部分上昇型心筋梗塞）

被験者 US014-001 は、陰部帯状疱疹のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 を参照）。その時点以降に追加された病状は、口腔内潰瘍形成、SLE 関節炎、口腔カンジダ症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲスチン、ナプロキセン、prednisone、アセトアミノフェン／コデインが含まれていた。

2008 年 4 月 21 日、ベリムマブの 16 回目の投与から 7 日後に、息切れを伴う胸痛が発現した。被験者は緊急治療室を受診し、評価のために入院した。2008 年 4 月 21 日の臨床検査は、トロポニン I 値 3.26 ng/mL、クレアチニンキナーゼ（CK）311 U/L、CK-MB 26.5 ng/mL であった。心電図は中隔誘導の非定型 Q 波、T 波逆転、前外側 T 波変化を伴う洞調律を示した。2008 年 4 月 21 日、被験者は左心カテーテル留置を受け、選択的冠血管造影、左室造影、大腿動脈血管造影が行われた。冠動脈解析は、下行前動脈の中左部が第一対角枝直後に 40%閉塞していることを示した。D1 口に 99%狭窄が認められ、左室駆出率は 45%で、中等度の前外側運動低下が見られた。同日、被験者は冠動脈形成術を受け、D1 口にステントを留置し、手技後に 0%の狭窄を示した。対角枝口の残留小バルーン剥離が認められた。2008 年 4 月 22 日の臨床検査は、トロポニン I 値 5.03 ng/mL、CK 247 U/L、CK-MB 17.6 ng/mL であった。セファゾリン、クロピドグレル、アスピリンによる治療が行われた。2008 年 4 月 22 日、被験者は退院し、主診断は非 ST 上昇型心筋梗塞であった。急性心筋梗塞は 2008 年 4 月 22 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、急性心筋梗塞（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は陰部帯状疱疹、及び知覚低下と顎痛の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 と HGS1006-SL-01215 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性心筋梗塞との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01215
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	知覚低下（右腕しびれ感） 顎痛（顎痛）

被験者 US014-001 は、別の機会に陰部帯状疱疹（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 を参照）及び急性心筋梗塞（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01141 を参照）のために入院した。その時点以降に追加された病状は、膿尿であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲスチン、ナプロキセン、prednisone、アセトアミノフェン／コデイン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル[1]、メトプロロールが含まれていた。

2008 年 5 月 21 日、ベリムマブの 17 回目の投与から 14 日後に、被験者は右腕のしびれ感、顎痛を訴えて、心血管系疾患集中治療室に入院した。心臓検査の結果は陰性であった。それ以外の情報は未入手。2008 年 5 月 22 日被験者は退院し、2008 年 5 月 24 日までに知覚低下及び顎痛は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、知覚低下（重度）と顎痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、知覚低下及び顎痛との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01343
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	感染性皮脂腺嚢胞（左傍正中頭皮のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染性皮脂腺嚢胞）

被験者 US015-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 51 歳白人女性。2007 年 10 月 10 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 4 日で、計 18 回投与された。病歴は、中咽頭カンジダ症、上気道感染、尿路感染、術後深部静脈血栓症、骨壊死、肺臓炎、膝関節形成（右）、肩関節形成（両側）であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、2 型糖尿病、線維筋痛、骨粗鬆症、神経根障害、双極性障害、不眠症、喘息、肺動脈症、肺高血圧症、睡眠時無呼吸症候群、閉経後、高血圧、高脂血症[1]、レイノー現象であった。併用薬に、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、総合ビタミン剤、ベラパミル、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、カルシウム、リセドロン酸、エソメプラゾール、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、アルプラゾラム、インスリングラルギン、ジプラシドン、デュロキセチン、フェノフィブラート、プラバスタチン、prednisone、アセトアミノフェン／hydrocodone、ミコフェノール酸、プロクロルペラジンが含まれていた。

2008 年 7 月 26 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 4 日後に、被験者は重度の頭痛のために目を覚ました。緊急治療室を受診するよう指示された。同日入院し、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、モルヒネ、ヒドロモルフォンによる治療を受けた。頭部 CT スキャンは陰性であった。脳脊髄液（CSF）グラムスメアで、多形核球又は細菌は認められなかった。CSF 及び血液培養で、72 時間後に増殖は見られなかった。2008 年 7 月 26 日の臨床検査結果は、WBC11.05×10^3/μL（基準範囲：4.13～9.78×10^3/μL）及び絶対好中球数 7.84 × 10^3/μL（基準範囲：1.81～6.82×10^3/μL）であった[1]。2008 年 7 月 28 日、頭部 MRI は、後方皮下組織の複合嚢腫塊を示した。その領域は赤く隆起しているように見え、腫脹し痛みを伴った。頭皮の感染性皮脂腺嚢胞と同定された。2008 年 7 月 30 日嚢胞をドレナージし、2008 年 7 月 31 日セファゾリンによる治療が開始された。嚢胞液のグラムスメアから多形核球 2+とグラム陽性双球菌 3+が明らかになった。嚢胞液の培養からメチシリン耐性 Staphylococcus aureus（MRSA）が増殖した。2008 年 8 月 5 日、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルを介してバンコマイシンの静脈内投与による治療が開始された。2008 年 7 月 31 日、胸部 CT スキャンを実施し、急性肺塞栓症は認められなかった。右肺基底部の無気肺が認められた。入院中に、難治性の胸焼けがあり、食道胃十二指腸内視鏡検査でびらん性逆流性疾患が認められたが、胃不全麻痺はなかった。プロトンポンプ阻害薬（詳細不明）[1]とメトクロプラミドによる治療が開始された。入院の過程で、カリウム、バルプロ酸、ケトロラクト、インスリングラルギン、メトカルバモール、アセトアミノフェン／オキシコドン、CT スキャンの造影剤、フェンタニル、ガバペンチン、インスリンアスパルト、インスリン含有アスパルトプロタミン懸濁液／インスリンアスパルト、パントプラゾール、ヘパリン、prednisone、プレガバリン、トラマドールも投与された。入院中に頭痛は改善した。2008 年 8 月 1 日、臨床検

査の結果は、WBC 13.21×10^3/μL、Hb 8.3 g/dL（基準範囲：11.3～14.3 g/dL）、Hct 29.1%（基準範囲：34.5～45.6%）であった。2008 年 8 月 5 日、被験者は退院した。退院日までに、熱がなくなり、WBC は正常になった。2008 年 8 月 5 日までに、感染性皮脂腺嚢胞は回復と判断された。本事象のためにベリムマブの投与が中断され、次回投与は 2008 年 9 月 23 日であった。治験責任医師は、感染性皮脂腺嚢胞（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は健忘、めまい、頚静脈血栓症、側腹部痛、ブドウ球菌皮膚感染の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379、HGS1006-SL-01432、HGS1006-SL-01541 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

感染性皮脂腺嚢胞は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01379
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	浮動性めまい（浮動性めまい） 健忘（記憶喪失） 頚静脈血栓症（PICC ライン留置後の左頚静脈内深部静脈血栓症）

2008 年 7 月 26 日、被験者 US015-001 は感染性皮脂嚢腫のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ベラパミル、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、カルシウム、リセドロン酸、エソメプラゾール、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、アルプラゾラム、インスリングラルギン、ziprasidone、デュロキセチン、フェノフィブラート、プラバスタチン、prednisone、アセトアミノフェン／hydrocodone、hydromorphone、ミコフェノール酸、プロクロルペラジンカリウム、ketorolac、メトクロプラミド、フェンタニル、ガバペンチン、pantoprazole、ヘパリン、メトカルバモール、プレガバリン、モルヒネ、インスリンアスパルト、及びトラマドールが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 19 日後の 2008 年 8 月 10 日、両側前頭野から後頭部に放散する頭痛が始まった。悪心又は嘔吐、発熱、悪寒、視覚変化は認められなかった。全身に脱力感を覚えたが、局所性筋力低下はなかった。2008 年 8 月 12 日、被験者は両側腋窩の発疹のため、緊急治療室を受診した。被験者は浮動性めまいを訴え、「何も覚えることができない」と述べた。その時点で頭痛はなかった。体温は 100～101° F であった。被験者は意識清明で、人及び場所に対する見当識は保たれていたが、時間に対する見当識に異常が認められた。被験者は質問に答え、自分自身のことを適切に表現することができた。最近の記憶は正常で、発語も正常であった。身体診察にて心調律は正常で、安静時に 112 bpm と頻脈が認められた。感覚検査及び運動検査は正常であった。被験者は観察のため入院した。臨床検査では、WBC $10.72\times10^3/\mu L$、蛋白尿 3+、及びグルコース 154 mg/dL であった。その他のすべての診断的検査は正常又は陰性であった。心電図では、安静時に洞性頻脈が認められ、非特異的な ST 波及び T 波の異常が認められた。頭部 CT スキャンでは、軽度萎縮が認められ、また脳室周囲白質の低吸収域が認められ、これは年齢を考慮すると異常であった。圧排効果又は頭蓋内出血は認められなかった。2008 年 8 月 13 日のその他の検査では、Hb A1C 7.2、コレステロール 168 mg/dL、及びトリグリセリド 287 mg/dL であった。同日、静脈アクセスを確保するために、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテル（PICC）を留置した。

2008 年 8 月 15 日に、被験者は神経専門医に対し、しばらくの間「記憶が喪失していた」と話した。被験者は不機嫌になり、泣き出した。被験者は、非常に忘れっぽくて「頭がおかしくなっている」と述べた。検査では、被験者の直接記憶、回想、及び過去の記憶が不良であることが明らかとなった。5 分後に 3 つの物を思い出すことも、十分にできなかった。被験者はメンタルステート検査中、何回か泣き止まないことがあった。脳神経検査、感覚検査、

及び運動検査では異常は認められなかった。神経専門医は、被験者の記憶及び認知的な問題はおそらく被験者の SLE と薬剤の影響の組み合わせ（ベンゾジアゼピン及びアヘン剤等）が原因であると判定した。被験者は著明な萎縮が認められていたため、ドネペジルの投与が開始された。

2008 年 8 月 18 日、PICC ラインに続発して頚静脈血栓症が発現した。この診断は、上肢静脈デュプレックススキャンで確認された。被験者はエノキサパリン及びワルファリンの投与を受けた。左上肢の表在性血栓性静脈炎も認められ、局所治療が行われた。発疹は腋窩真菌性皮膚炎と診断され、ナイスタチンパウダーの局所塗布が行われた。2008 年 8 月 21 日に被験者は退院した。健忘及び浮動性めまいは 2008 年 8 月 21 までに回復とみなされ、頚静脈血栓症は 2008 年 10 月 28 日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、健忘（中等度）及び浮動性めまい（中等度）はベリムマブと多分関連なく、これらは被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。また治験責任医師は、頚静脈血栓症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、PICC 挿入と関連がある可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である感染性皮脂嚢腫、側腹部痛、及びブドウ球菌皮膚感染を発現した。これについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343、HGS1006-SL-01432、及び HGS1006-SL-01541 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、浮動性めまい、健忘、及び頚静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01432
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	側腹部痛（左側腹部痛）

これとは別に、被験者 US015-001 は感染性皮脂嚢腫（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）、及び健忘、浮動性めまい、並びに頚静脈血栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379）のため入院した。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ビタミン B12、リセドロン酸、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、ziprasidone、デュロキセチン、フェノフィブラート、アセトアミノフェン／hydrocodone、インスリンアスパルト、メトカルバモール、ミコフェノール酸、prednisone、プレガバリン、トラマドール、ガバペンチン、ナイスタチンプラバスタチン、ベラパミル、アルプラゾラム、カルシウム、エソメプラゾール、インスリングラルギン、ナテグリニド、オキシコドン、及びワルファリンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 55 日後の 2008 年 9 月 15 日に、持続性の鋭い左側腹部痛、背部痛及び腹痛が始まった。悪心もあったが、嘔吐はなかった。2008 年 9 月 18 日に、被験者は主に腰部傍脊柱領域の疼痛で緊急治療室を受診した。被験者は、この疼痛は過去に腎臓結石で経験したものと似ていると説明した。血尿又は排尿困難はなかった。疼痛の臀部及び下肢への放散は否定した。被験者は、疼痛は時々「息をのむほどであった」と述べた。被験者はセフトリアキソンの投与を受け、左側腹部痛のため入院した。入院時、血圧 180/79 mmHg、脈拍 106 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 99.5° F、及び酸素飽和度は室内空気にて 96%であった。身体診察にて、背部は運動時の疼痛及び触診での圧痛があっても曲げることができた。発疹のエビデンスは認められなかった。2008 年 9 月 18 日の臨床検査では、国際標準化比は 2.08 と範囲内で、WBC 11.41×10^3/μL、絶対好中球数 7.11×10^3/μL、及び絶対リンパ球数 3.50×10^3/μL であった。尿検査では比重 1.036、中等度便潜血、蛋白 4+、微量の白血球、上皮細胞は中程度、WBC 30～50 で、細菌は認められなかった。尿培養では混合汚染物質が検出された。非造影腹部及び骨盤の非造影 CAT スキャンでは、腎結石症又は水腎症は認められず、膀胱は正常で、腹部又は骨盤の炎症性変化は認められなかった。2008 年 9 月 19 日、腎臓の超音波検査は正常であった。WBC 数、好中球数、及びリンパ球数は正常範囲内であった。尿検査では、比重 1.023、便潜血微量、蛋白 3+、及び WBC 4～10 であった。尿培養では菌は検出されなかった。被験者の疼痛管理グループと協議後、鎮痛薬は増量された。被験者の体調は良好であった。左側腹部痛は 2008 年 9 月 19 日までに回復し、被験者は安定した状態で退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、側腹部痛（重度）はベリムマブと多分関連なく、併存疾患（おそらく腎仙痛）が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である感染性皮膚嚢腫、また健忘、浮動性めまい、及び頚静脈血栓症、更にブドウ球菌皮膚感染を発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343、HGS1006-SL-01379、HGS1006-SL-01541 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、側腹部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01541
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ブドウ球菌皮膚感染 （右腋窩領域の皮膚の MRSA）

これとは別に、被験者 US015-001 は感染性皮膚嚢腫（報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）、健忘、 浮動性めまい、及び頚静脈血栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379）、及び側腹部痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01432 参照）のため入院した。その時点以降報告されたその他の疾患には、悪心、感染性皮膚炎、及び下痢が含まれていた。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ビタミン B12、リセドロン酸、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、ziprasidone、デュロキセチン、フェノフィブラート、アセトアミノフェン／hydrocodone、インスリンアスパルト、ガバペンチン、メトカルバモール、ミコフェノール酸、prednisone、プレガバリン、トラマドール、プラバスタチン、ベラパミル、アルプラゾラム、カルシウム、エソメプラゾール、インスリングラルギン、ナテグリニド、オキシコドン、及びメトクロプラミドが含まれていた。

ベリムマブの 15 回目の投与翌日の 2008 年 11 月 11 日、両耳側頭痛、びまん性の体の痛み／筋肉痛、及び咽喉痛が発現した。被験者は症状をループスフレアと一致していると考えた。2008 年 11 月 12 日、prednisone の用量を 3 日間増量し、その後減量した。被験者の症状は持続し、改善はみられず、翌週悪化した。2008 年 11 月 17 日、被験者は治験実施施設に来院し、頭痛、頚部硬直、下痢、嚥下困難、及び体温 101° F 以上を訴えた。身体診察にて、MRSA の既往のため懸念される右腋窩病変が認められた。ベリムマブの 15 回目の投与から 7 日後の 2008 年 11 月 17 日に、被験者はさらなる治療のため入院した。入院時、体温は 98.2° F（過去 24 時間で最大 101.4° F）、脈拍 88 bpm（最大 144 bpm）、呼吸数 24 回/分、血圧 132/99 mmHg であった。毒性は認められず、急迫症状はなかった。入院時の身体診察にて、紅斑性、波動性、及び軽度の圧痛がある右腋窩病変 1 ヵ所が認められた。その他に 2 ヵ所、これより小さな病変が右腋窩の更に上のほうに認められた。口内には白色のプラークが認められ、カンジダ症の可能性と一致していた。臨床検査では、グルコース 255 mg/dL、RBC 5.57×106/μL、Hb 11.1 g/dL、Hct 36.5%、WBC 数 11.59×10^3/μL、分葉核好中球率 71%、及び絶対好中球数 8.21×10^3/μL であった。血液生化学検査の結果は正常範囲内であったが、アラニンアミノトランスフェラーゼは 81 μL であった。尿検査では、少量の便潜血が認められ、尿中ブドウ糖 100 mg/dL、及び蛋白≧1000 mg/dL（4+）であった。尿培養では汚染物質が検出され、血液培養では菌は検出されなかった。頭部 CT スキャンでは急性の異常は認められなかった。胸部X線検査では肺の異常は認められなかった。2008 年 11 月 18 日、右腋窩膿瘍は手術により排液され、排液の培養では MRSA 陽性であった。被験者はバンコマイシンの静脈内投与後、ドキシサイクリンの経口投与を受けた。被験者は入院中に改善が認められた。2008 年 11 月 21 日、被験者は熱はなく、症状は否定した。被験者は過去 2 日間下痢はなかったと報告したが、クロストリジウム・ディフィシレトキシン便検査の結果は陽性

であったため、治療レジメンにメトロニダゾール経口投与が追加された。2008 年 11 月 21 日に被験者は自宅に退院した。ブドウ球菌皮膚感染は 2008 年 11 月 28 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師ブドウ球菌皮膚感染（中等度）はベリムマブと多分関連ありと判断した。

治験依頼者の見解：

ブドウ球菌皮膚感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US015-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01690
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	インフルエンザ（インフルエンザ A） 肺炎（両側多小葉性肺炎）

被験者 US015-004 は 26 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 11 月 2 日に最終投与を受け、計 18 回投与を受けた。被験者の病歴には、胃潰瘍、肺炎、関節脱臼（肩）、習慣流産（流産 2 回）、複数回の妊娠（3 回）、胸膜炎、心膜切除、及び高血圧が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、薬物不耐性（セレコキシブ及びナプロキセン）、食欲不振、線維筋痛、健忘、片頭痛、不安、うつ病、気分動揺、及びパニック発作が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ロラゼパム、propoxyphene／アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 11 回目の投与から 13 日後の 2009 年 3 月 4 日、悪心、嘔吐、腹痛、発熱、及び全身性筋肉痛が発現した。2009 年 3 月 6 日に被験者は緊急治療室（ER）を受診した。迅速インフルエンザ A 及び B 検査は陰性であった。しかし、鼻咽頭標本を 7 種類の呼吸器系ウイルスに対するウイルス培養に提出した。被験者は必要に応じてオンダンセトロンの投与を受け、ER から退院した。2009 年 3 月 8 日、被験者はウイルス培養の結果が陽性であり、インフルエンザ A が分離されたとの知らせを受けた。発症から 4～5 日経過していたため、特に治療は開始されなかった。被験者は体調が良好で、インフルエンザは 2009 年 3 月 9 日に回復とみなされた。

2009 年 3 月 10 日に、被験者は再び体調が悪くなった。2009 年 3 月 13 日に被験者は 4 ポンドの体重減少、胸痛、咳嗽、労作時の息切れ、悪寒を伴う発熱、鼻汁、咽喉痛、及び悪心を伴って治験責任医師の施設を受診した。胸痛は放散性ではなく、非関連性であり、咳嗽時に認められた。熱は高く、101～102° F であった。咳嗽には黄緑色の痰が伴っており、喀血はなかった。悪心のため、被験者は経口摂取が著しく減少し、過去数日間ステロイドを服用することができなかった。被験者は再び ER に戻された。ER でのバイタルサインは、体温は 101.9° F と高く、脈拍 82～112 bpm、呼吸数 18～24 回/分、血圧 114/57～142/59 mmHg、及び酸素飽和度は室内空気で 98%～100%であった。被験者は疼痛を 10 中 8 と評価した。身体視察にて、肺野全体に渡り、ギー音及び喘鳴が認められたが、急性呼吸窮迫症候群は認められなかった。被験者は ER にてセフトリアキソンの静脈内投与及びアジスロマイシンの投与を受け、その後更に評価及び治療を行うために入院した。臨床検査では、白血球 19.39 であった。基礎的な生化学検査は正常範囲内であった。胸部 X 線検査では、右肺底に小さい斑状浸潤が認められた。胸部及び胸郭の CT スキャンでは、肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。しかし、分岐状影も伴う多小葉性浸潤影が認められ、多小葉性肺炎及び反応性肺門リンパ節腫脹と一致していた。多小葉性肺炎は、インフルエンザ A に併発した細菌性肺炎である可能性が高かった。併発した肺炎は通常はブドウ球菌性であるため、被験者はバ

ンコマイシンの静脈内投与、レボフロキサシン、輸液、オンダンセトロン、及びアセトアミノフェンの投与を開始した。喀痰グラム染色では、多糖類又は細菌は検出されず、喀痰培養では、4 種類以上の混合気道細菌叢が検出された。血液培養では菌は検出されなかった。被験者は治療に良好に反応し、迅速に解熱した。

2009 年 3 月 15 日、腹部 MRI 検査で、左肺底側方及び視覚化された右中葉に浸潤影が認められた。更に、動脈相の造影後の高信号を呈する複数の病変が肝臓全体に散在しており、有意な T2 信号異常は伴っていなかった。被験者は入院中、血行動態的に安定しており、経口摂取は改善した。2009 年 3 月 16 日に、被験者は経口抗菌薬の処方を受けて自宅へ退院となった。肺炎は 2009 年 3 月 23 日までに回復とみなされた。ベリムマブはインフルエンザのため中断された。次の投与は 2009 年 4 月 17 日であった。治験責任医師は、インフルエンザ（中等度）及び肺炎（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないと判断したが、これらは、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが原因である可能性が最も高かった。

治験依頼者の見解：

インフルエンザ及び肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US017-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01368
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US017-005 は 44 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 26 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 12 月 2 日に最終投与を受け、計 11 回投与を受けた。2009 年 1 月 20 日に有効性欠如のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、四肢痛、脳血管発作、及び子宮内膜アブレーションが含まれていた。被験者の継続中の疾患には、僧帽弁逸脱、胃食道逆流性疾患、慢性副鼻腔炎、口腔ヘルペス、高脂血症、線維筋痛、脳ニューロパチー、大発作型痙攣、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、振戦、うつ病、喘息、閉経後、及び深部静脈血栓症（両側下肢）が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム／ビタミン D、メロキシカム、カリウム、ビタミン D、ワルファリン、アセトアミノフェン／hydrocodone、ドンペリドン、デュロキセチン、midrin、ミコフェノール酸、バルプロ酸、ゾニサミド、albuterol、almotriptan、フルチカゾン、グルコサミン、Juice Plus（栄養補助食品）、チザニジン、トラゾドン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 22 日後の 2008 年 8 月 1 日に、被験者は発熱及び湿性咳嗽で眼が覚めた。被験者は喀血しており、全身の痛みがあった。被験者は主治医を受診し、同日入院となった。2008 年 8 月 1 日、胸部 X 線検査では気胸陰性で、下肢の超音波検査では深部静脈血栓症のエビデンスは認められず、肺換気／血流スキャンでは肺塞栓陰性であった。ECG では洞性頻脈及び非特異的な ST－T 波の変化が認められた。臨床検査結果は、C 反応性蛋白が 3.3 mg/dL（正常範囲＜1.0 mg/dL）であった。血液培養では 4 日後に菌は検出されなかった。ミコフェノール酸の投与は中止され、レボフロキサシンの投与が開始された。2008 年 8 月 4 日、深部静脈血栓症の予防としてヘパリンの投与が開始された。肺生検を伴う気管支鏡検査は陰性であった。胸部 X 線検査では、右肺正中部の浸潤が認められ、大葉間裂に隣接しており、これまでの 1 日 1 回行った X 線検査より顕著であった。左肺は清澄であった。被験者は肺炎と診断された。2008 年 8 月 5 日、prednisone が増量された。2008 年 8 月 6 日の臨床検査結果は、WBC 8.5、好中球 67.3%、Hb 10.9 g/dL、プロトロンビン時間 13.4（正常範囲：11.9～15.0 秒）、国際標準化比 1.08（正常範囲：2.00～3.00）であった。セフロキシム及びエノキサパリンを投薬レジメンに追加し、ワルファリンの投与量を調整した。2008 年 8 月 6 日、被験者は肺炎ワクチンの接種を受けた。2008 年 8 月 6 日に被験者は退院し、肺炎はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）はベリムマブと多分関連なく、細菌感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は、重篤な有害事象である深部静脈血栓症が発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01883 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01883
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右大腿静脈：深部静脈血栓症）

被験者 US017-005 は 2008 年 8 月 1 日に肺炎のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01368 参照）。その時点以降報告されたその他の疾患には、発疹及び皮膚潰瘍が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム／ビタミン D、メロキシカム、カリウム、ビタミン D、ワルファリン、hydrocodone／アセトアミノフェン、ドンペリドン、デュロキセチン、isometheptene／dichloralphenazone／アセトアミノフェン、バルプロ酸、ゾニサミド、albuterol、almotriptan、フルチカゾン／サルメテロール、グルコサミン、Juice Plus（栄養補助食品）、チザニジン、トラゾドン、及び prednisone が含まれていた。被験者の国際標準化比（INR）は、3～4 で管理されているとのことであった。

2008 年 11 月 6 日、右下肢痛及び潰瘍が発現した。2008 年 12 月 8 日に、三相骨スキャンにて、足首及び下肢の潰瘍と一致する骨髄炎のエビデンスは認められなかった。2008 年 12 月 22 日、右下肢の皮膚のパンチ生検が行われた。非侵襲的な動脈血流検査の結果は正常であった。ベリムマブの 11 回目の投与から 26 日後の 2008 年 12 月 28 日、両側下肢の腫脹が発現した。

2008 年 12 月 30 日に、被験者は両側下肢の腫脹及び右下肢痛を訴えて治験実施施設に来院し、被験者は下肢痛を 10 中 4～5 と評価した。右下肢のデュプレックス静脈超音波検査にて、右近位浅大腿静脈の急性血栓が認められた。被験者はその時点で入院となった。血液学的検査の結果から、被験者はある種のワルファリン阻害を呈しているということが示された。ワルファリンの投与は中止された。臨床検査結果では、aPTT-LA は 84.6 秒、希釈ラッセル蛇毒時間（dRVVT）は 62.6 秒、PTT-LA Mix は 42.2 秒、PTT-LA Incub Mix は 66.7 秒、六方相リン脂質は 13.0 秒、dRVVT Mix 40.0 秒であった。これらの結果はループスアンチコアグラントの存在と一致していた。全血算は WBC 9000/μL で顆粒球 85.1%、Hb 10.7 g/dL、及び血小板数 315,000/μL であった。血液生化学検査の結果は特に異常はなかった。抗核抗体は 1:320（均質型及び斑紋型）、抗 dsDNA 抗体は 216 IU/mL、赤血球沈降速度 30.0 mm/hr、C 反応性蛋白 40.6 mg/L、補体 C3 129 mg/dL、補体 C4 26 mg/dL、リボ核タンパク質抗体 105 AU/mL、抗スミス抗体 297 AU/mL、抗 SS-A 抗体 128 AU/mL、抗 SS-B 抗体 21 AU/mL、及び抗 Scl-70 抗体 35 AU/mL であった。被験者は短期間ヘパリンの静脈内投与を受け、その後長期間エノキサパリン療法を受けた。2008 年 12 月 31 日、皮膚生検の病理報告（2008 年 12 月 22 日実施）では、慢性潰瘍に隣接して回復変化が認められた。これは壊疽性膿皮症に対して特異的ではなく、血管炎のエビデンスは認められなかった。被験者はレボフロキサシン、クリンダマイシン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、及びフロセミドの投与を開始した。2009 年 1 月 2 日に被験者は prednisone 離脱の指示を受けて退院した。深部静脈血栓症はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任

医師は、深部静脈血栓症（重度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US018-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01575
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	失神（失神）

被験者 US018-003 は 67 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 10 月 7 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、動悸、アレルギー性結膜炎、乾燥症候群、腸憩室、胃炎、痔核、アルコール性肝炎、虫垂炎及び虫垂切除、蜂巣炎、副鼻腔炎、扁桃炎及び扁桃摘出、手の骨折、靱帯捻挫、肉離れ、滑液包炎、筋骨格系胸痛、肩回旋筋腱板症候群、帯状疱疹後神経痛、譫妄、うつ病、精神状態変化、精神病性障害、自殺企図、胸膜炎、胸膜炎、禁酒、及び痔核手術が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、正色素性正球性貧血、網膜症、バレット食道炎、胃食道逆流性疾患、帯状疱疹、高脂血症、外骨腫、変形性関節症、足底筋膜炎、変形性脊椎症、末梢性感覚ニューロパチー、薬物乱用（鎮痛のための麻薬）、不眠症、腎不全、勃起不全、肺肉芽腫、拘束性肺疾患、脱毛症、タバコ使用者（1 箱/日 [1]）、及び高血圧が含まれていた。報告によれば、被験者は 2006 年 12 月 20 日に、以下に示すのと類似した症状で入院したとのことであった。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アムロジピン、アテノロール、エソメプラゾール、イブプロフェン、シンバスタチン、prednisone、プレガバリン、ゾルピデム、及びオキシコドン／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目の投与から 13 日後の 2008 年 11 月 17 日、被験者は意識を失った（失神）後の精神状態の変性を訴えて緊急治療室を受診した。失神した際、被験者は転んで、ビンの上に転倒し、頭部の外傷／負傷に至った。被験者は一人暮らしであり、その出来事について何も覚えていなかった。被験者は表出性失語症も有していた。被験者は精神状態の変性及び不明瞭発語のため、同日入院となった。入院時、被験者は意識清明で、見当識が保たれていた。被験者は頭痛、霧視又は複視は否定した。血圧 161/76 mmHg、脈拍 64 bpm、及び体温 96.4° F であった。瞳孔は左右同じで円形であり、光に反応した。身体診察にて、脳神経及び小脳機能は正常であった。被験者は表出性失語症を有していた。臨床検査では著明な異常は認められなかったが、クレアチンキナーゼ（CK）値が 520 U/L と上昇していた（正常範囲：55～170 U/L）。トロポニン及び CKMB 値は正常範囲内であった。尿検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査では軽度うっ血性心不全が認められた。頭部の非造影 CT スキャンでは、左後部頭頂の高い位置の帽状腱膜下血腫が認められ、大きさは最も肥厚した部分で 12 mm であり、最近の負傷の既往と関連している可能性が高かった。急性の頭蓋内異常は認められなかった。硬膜下血腫の存在は、被験者の症状を説明するには十分ではなかった。頚動脈デュプレックスドプラ超音波検査では、血行動態的に重要な頚動脈狭窄のエビデンスは認められなかった。治療の情報は入手できなかった。被験者は著しく改善し、失神は 2008 年 11 月 17 日までに回復とみなされた。2008 年 11 月 18 日の臨床検査では CK は低下していた（370 U/L）。2008 年 11 月 18 日に被験者は退院した。ベリムマブに関する

措置は講じられなかった。治験責任医師は、失神（軽度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、失神と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01463
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 US019-008 は 42 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 8 月 19 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 9 月 19 日に最終投与を受け、計 3 回投与を受けた。2008 年 10 月 10 日に、有効性欠如のため、ベリムマブの投与は中止された。被験者の病歴には、霧視、腹痛、歯状態不良、蜂巣炎、皮膚真菌感染、腎周囲膿瘍、肺炎、腎盂腎炎、異常体重減少、子宮平滑筋腫、注意力障害、記憶障害、第 7 脳神経麻痺、うつ病、乳房嚢胞、性交困難、卵巣嚢腫、子宮肥大、子宮位置異常、及び女性不妊手術が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、便秘、胃食道逆流性疾患、食道運動障害、無力症、泌尿生殖器トリコモナス症、食欲減退、胸郭変形、関節拘縮、混合性結合組織病、足底筋膜炎、多発性関節炎、子宮平滑筋腫、構語障害、及び間質性肺疾患が含まれていた。被験者の併用薬には、マルチビタミン、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、イブプロフェン、ラニチジン、albuterol、ヒドロコルチゾン、ニフェジピン、アセトアミノフェン／hydrocodone、アテノロール、アザチオプリン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 3 回目の投与から 14 日後の 2008 年 10 月 3 日に発熱が発現した。2008 年 10 月 5 日に、熱は 104° F と高くなり、悪寒が発現した。被験者は緊急治療室を受診した。そこで、両側下肢痛も訴えたが、咳嗽、息切れ、排尿困難、排尿頻度の増加は否定した。被験者は前月体重が 10 ポンド減少したと報告した。2008 年 10 月 5 日の臨床検査では、WBC 710/mcL（正常範囲：4000～8500/mcL）、Hb 9.4 g/dL（正常範囲：11.5～15.5 g/dL）、Hct 27.2%（正常範囲：35～45%）、血小板 197 k/mcL（正常範囲：140～440 k/mcL）、及び絶対リンパ球数 379/mcL（正常範囲：480～4460/mcL）であった。身体診察にて、足首から膝にかけて軽度の紅斑を伴う右下肢浮腫が認められた。2008 年 10 月 6 日に、被験者は右下肢の深部静脈血栓症の懸念で入院し、ヘパリンの静脈内投与が開始された。バイタルサインは、体温 35.9° C 及び血圧 110/50 mmHg であった。2008 年 10 月 6 日の臨床検査では WBC 3050/mcL、Hb 8.6 g/dL、Hct 25.0%、血小板 159 k/mcL、及び絶対リンパ球数 274/mcL であった。尿検査では蛋白 1+、ウロビリノーゲン 1+、及び白血球エステラーゼ正常であった。血液培養は陰性、及び尿培養は大腸菌＞100,000 CFU/mL で陽性であった。被験者はレボフロキサシンの投与を受けた。両側下肢ドプラ超音波検査陰性で、深部静脈血栓症は除外され、ヘパリンの投与は中止された。右足首の X 線検査も陰性であった。2008 年 10 月 7 日、胸部 X 線検査では両肺底部に縞模様の線状陰影が認められたが、肺炎は陰性であった。2008 年 10 月 8 日、臨床検査は、WBC 3190/mcL、Hb 8.3 g/dL、Hct 23.7%、血小板 124 k/mcL、及び絶対リンパ球数 351/mcL であった。2008 年 10 月 8 日に被験者は退院した。尿路感染はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、尿路感染（中等度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である発熱、急性呼吸窮迫症候群、播種性サイトメガロウイルス感染、SLE 関節炎、好中球減少症、肺動脈性肺高血圧症、血小板減少症、リンパ球減少症、ブドウ球菌性菌血症、及び貧血が発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01473 で詳しく説明する.

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01473
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱［ループスフレア］） 急性呼吸窮迫症候群（挿管を要する急性呼吸窮迫症候群） 播種性サイトメガロウイルス感染（播種性サイトメガロウイルス感染［CMV］感染） SLE 関節炎（重度関節炎－ループスフレア） 好中球減少症（好中球減少症－ループスフレア） 肺動脈性肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症） 血小板減少症（血小板減少症－ループスフレア） リンパ球減少症（リンパ球減少症－ループスフレア） ブドウ球菌性菌血症（メシチリン耐性黄色ブドウ球菌菌血症） 貧血（貧血の悪化） 食道カンジダ症（びらん性カンジダ性食道炎）

被験者 US019-008 は 2008 年 10 月 3 日に、尿路感染のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01463 参照）。その時点以降報告されたその他の疾患はなかった。被験者の併用薬には、マルチビタミン、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、イブプロフェン、ラニチジン、albuterol、ヒドロコルチゾン、ニフェジピン、アセトアミノフェン／hydrocodone、アテノロール、アザチオプリン、prednisone、及びレボフロキサシンが含まれていた。

尿路感染による入院から退院して 2 日後、及びベリムマブの 3 回目の投与から 21 日後の 2008 年 10 月 10 日に、被験者は脱力及び関節痛を伴う発熱のため、緊急治療室（ER）に搬送された。併発していた徴候及び症状には、重度の右かかと痛、腫脹を伴う両側膝の重度の疼痛、上肢及び下肢の重度関節痛、重度の筋肉痛、頭痛、咽喉痛、乾性咳嗽、労作時の息切れ、時折悪心及び嘔吐を伴う漠然とした腹痛／腹部不快感、食欲喪失、進行性の脱力及び欲求不満が含まれていた。被験者は 103° F と高熱で、嗜眠状態となり、最終的には感覚が鈍くなった。緊急治療室での当初のバイタルサインは、体温 103.1° F、血圧（BP）116/77 mmHg、脈拍 140 bpm、呼吸数 18 回/分、及び酸素飽和度は室内空気で 98%であった。身体診察にて、皮膚ループス性蒼白、緊張度低下が認められ、粘膜病変は認められず、心調律は正常で軟性収縮期雑音を伴っており、喘鳴、摩擦音、又は陥没呼吸を伴わない両肺底部のクラックル音及びギー音、骨及び関節の圧痛、複数の関節での微量～少量の滲出液が認められ、関節は熱を帯びた軟部組織で覆われていた。様々な運動検査時に複数の関節に疼痛が認められた。静脈内輸液及びアセトアミノフェンの投与が開始された。被験者の体温は 98.4° F まで低下し、それまでより意識清明となった。被験者の収縮期 BP も 90 台に低下した。臨床検査では、WBC 1.9、Hb 8.5、Hct 25.1、血小板数 70,000、好中球数 1026、絶対リンパ球数 0.8、分葉核好中球 50、桿状核好中球 4、リンパ球 43、単球 2、好酸球 1、赤血球沈降速度（ESR）120、C 反応性蛋白（CRP）18.7、乳酸 1.6、血中尿素窒素（BUN）22、クレアチニン 1.0、グルコース 123、二酸化炭素（CO2）25、アルブミン 3.4、及び総蛋白質 8.2

であった。尿検査では蛋白 1+であったが、その他は陰性であった。迅速ストレプトマイシン検査は陰性で、尿培養及び血液培養は陰性であった。心電図では、R 波増高不良を伴う洞性頻脈が認められ、急性傷害パターン、急性心筋梗塞、又は急性心膜炎のエビデンスは認められなかった。心エコー検査で心内膜炎は除外され、肺高血圧症のエビデンスは認められなかった。胸部 X 線検査では、肺気量が低く、両側の無気肺又は浸潤を伴っていた。腹部超音波検査は陰性であった。ドプラ検査では深部静脈血栓症陰性であった。被験者は、敗血症、及び汎血球減少症を伴う急性発熱性疾患、肺炎を除外するための浸潤と両側肺底部の無気肺の鑑別、ループスフレアに続発した重度関節痛、及び心内膜炎の可能性の印象及び診断の可能性で入院した。リウマチ専門医にコンサルトし、「混合性結合組織病ではなく強皮症及び／又はクレスト症候群 を伴う重複症候群」、指趾梗塞を伴う重度レイノー現象、肺線維症、及び全身性エリテマトーデスと重複する筋炎様症候群の診断が追加された。治験責任医師は、被験者が病院に搬送された最初の症状はループスフレアに起因するとした。その他の治療には、hydromorphone、オンダンセトロン、ファモチジン、モルヒネ、ピペラシリン／タゾバクタム静脈内投与、バンコマイシン、メチルプレドニゾロン、及び皮膚ループスに対する局所クリームが含まれていた。

被験者の BP が低下し、被験者は集中治療室（ICU）に転床した。被験者の低血圧は昇圧剤投与後に改善した。2008 年 10 月 11 日に、被験者は BP が 97/56 mmHg と依然としてやや低血圧で、努力性呼吸が認められた。胸部 X 線検査では、肺水腫及び両側の肺水を伴う両肺の浸潤の増加が認められた。被験者の体温は 105° F に上昇した。被験者の貧血、好中球減少症、及び血小板減少症は悪化した。臨床検査では、WBC 0.6、Hb 4.9、Hct 20.7、血小板数 22,000、絶対リンパ球数 0.2、及び ESR 185 であった。血液専門医は、汎血球減少症はアザチオプリン療法に続発した可能性が最も高いと評価したが、被験者はループスフレアとも診断され、これも汎血球減少症の原因であるとみなされた。アザチオプリンの投与は中止された。被験者は広域抗生物質、静脈内輸液、及びコルチコステロイドのサポートを含む好中球減少性敗血症レジメンによる治療を受けたが、感染源はまだ特定されなかった。2008 年 10 月 10 日の血液培養は陰性で、3 日後もやはり陰性であった。血液及び血小板の輸血が末梢から中心静脈まで挿入したカテーテル（PICC）を介して行われた。フィルグラスチムの投与も開始された。

2008 年 10 月 12 日に、被験者の血圧はかなり改善し、昇圧剤の投与は中止された。被験者の好中球減少症は改善し、血小板数は安定していた。しかし、さらなる呼吸窮迫が認められた。胸部 X 線検査では、肺水腫及び新たな両側胸水が認められた。積極的な利尿が行われた。その後数日間で、被験者は肺高血圧症を発現していることが疑われた（ドプラ心エコー検査で確認された）。2008 年 10 月 16 日、被験者の肺動脈圧はドプラ心エコー検査で 38 と推定された。胸部 X 線検査では、抗菌薬及びフロセミドの投与でやや清澄であったが、どの程度感染／炎症又は肺水腫に関連しているかは明らかではなかった。2008 年 10 月 18 日、臨床検査では、WBC 2.4、リンパ球 0.2、Hb 9.7、Hct 28.4、及び血小板数 16,000 であった。活動性感染症を示唆するエビデンスがないため、抗菌薬の投与は中止された。被験者の

肺高血圧症は、血液量正常であるにもかかわらず、継続しており、肺高血圧症は 2008 年 10 月 20 日に開始したシルデナフィルで内科的に管理された。治験責任医師は、肺動脈性肺高血圧症は間質性肺疾患（ILD）の既往と併せ、被験者の長年に渡る混合性結合組織病（MCTD）の進行が原因であると考えた。入院から約 10 日後の 2008 年 10 月 20 日に、疼痛、発赤、及び両眼の視力低下が発現した。被験者は両側の虹彩炎／角膜炎と診断され、プレドニゾロン点眼薬の投与を受けた。入院中、被験者は抗菌剤レジメンにもかかわらず、発熱が継続していた。下痢も発現した。複数回行った血液培養は陰性であった。クロストリジウム・ディフィシレトキシン検査は陰性で、下痢は抗菌薬が原因とされた。2008 年 10 月 26 日、尿培養にてカンジダ菌が＞100,000 であった。2008 年 10 月 27 日、被験者は嚥下困難を訴えた。バリウム嚥下検査では、広汎なびらん性食道炎が認められ、これはカンジダによる真菌感染と一致すると考えられた。食道カンジダ症は重度とみなされた。鵞口瘡も認められた。フルコナゾールの静脈内投与も開始された。ステロイド誘発性高血糖も認められ、インスリンが投与された。

2008 年 10 月 29 日、胸部 X 線検査で両肺底部の、主に斑状浸潤のわずかな悪化が認められた。2008 年 10 月 30 日の夜に、呼吸困難が増加し、最終的に低酸素性呼吸不全のため、呼吸補助を伴う経口挿管が必要となった。再度行われた胸部 X 線検査にて、2 日前から著明に進行した両側の高密度肺胞浸潤が認められた。被験者の WBC は 25.3 と著明に増加した。被験者は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び院内肺炎（HAP）と診断された。治療には、イミペネム／シラスタチン及びバンコマイシンが含まれた。経腸栄養法も開始された。2008 年 11 月 1 日、臨床検査にて、Hb が 6.7 に低下し、Hct は 19%であった。WBC 数は 7.1 であった。被験者は免疫補助及び汎血球減少症のため、免疫グロブリンの静脈内投与を受けた。赤血球輸血も行われた。2008 年 11 月 6 日、被験者は抜管された。2008 年 11 月 7 日の気管支鏡培養はサイトメガロウイルス（CMV）陽性であった。血液検体も CMV 陽性で、数値は 1896 であった（正常値＜200）。HAP の診断は、サイトメガロウイルス性肺臓炎に変更され、食道炎及び角膜炎も CMV が原因であると考えられた。被験者は播種性 CMV 感染を有していたため、ガンシクロビルの静脈内投与が開始された。治療により、被験者の状態は改善し始めた。被験者は体調が良好であった。2008 年 11 月 11 日、肺動脈性肺高血圧症は回復とみなされた。その翌月、呼吸不全が再発し、長期間の人工換気を伴う再挿管が必要となって、著しい改善はみられなかった。

2008 年 11 月 25 日、食道カンジダ症（重度）は回復とみなされ、2008 年 12 月 10 日、播種性 CMV 感染は回復とみなされ、被験者は内科的管理の継続及び人工呼吸器からの離脱のため、長期ケア施設に移動した。移動時、複数の褥瘡性潰瘍が認められた。被験者は入院後最初の数週間は反応が認められなかった。ナトリウムは 150 と上昇が認められ、肝機能検査値は上昇し、血小板数は 20,000 と低値であった。抗菌薬及び抗真菌療法が継続された。気管内チューブは気管切開に変更され、被験者は経皮内視鏡的胃瘻（PEG）チューブを介した経管栄養法を受けた。2008 年 12 月 16 日、被験者は「ヘパリン陽性」で、ヘパリンの投与は同日中止された。入院中、被験者は貧血及び血小板数低値のため、複数回輸血を受け、機

械的換気が継続された。被験者は経時的に徐々に改善していた。2008 年 12 月 23 日、被験者は眼が覚め、意識清明であるように見えた。臨床検査結果は依然として安定していた。クロストリジウム・ディフィシレ陽性で、メトロニダゾールの投与を受けた。尿培養でプロテウス陽性であったため、セフトリアキソンの投与が行われた。血液培養は依然として陰性であった。2009 年 1 月 20 日までに、機械的換気は中止された。被験者の基礎的な生化学検査及び全血算は正常範囲内であった。血小板数は最大 196,000 であった。抗菌薬療法は中断しており、気管切開及び PEG チューブは抜去された。2009 年 2 月 3 日、退院計画作成時に、被験者は発熱体温 102.7° F）及び低血圧発作を呈した。WBC 数は 18,000 であった。血液培養のための採血が行われ、ピペラシン／タゾバクタムと併せて、生理食塩水の急速静注及びヘタスターチの投与が行われた。被験者の低血圧は急速に改善し、WBC 数は 9.7 に低下した。2009 年 2 月 7 日、最終的な血液培養の結果はメシチリン耐性黄色ブドウ球菌陽性で、バンコマイシンの静脈内投与がレジメンに追加された。被験者は合併症なく抗菌薬療法を終了し、熱は依然としてなく、経口食に忍容性を示していた。2009 年 2 月 24 日に被験者は退院した。好中球減少症は 2008 年 10 月 18 日に回復し、発熱及び SLE 関節炎は 2008 年 10 月 20 日に回復し、急性呼吸窮迫症候群は 2008 年 11 月 7 日に回復し、肺動脈性肺高血圧症は 2008 年 11 月 11 日に回復し、リンパ球減少症は 2008 年 12 月 25 日に回復し、播種性サイトメガロウイルス感染は 2008 年 12 月 10 日に回復し、貧血は 2009 年 1 月 14 日に回復し、血小板減少症は 2009 年 1 月 30 日に回復し、黄色ブドウ球菌菌血症は 2009 年 2 月 24 日に回復した。ベリムマブの投与は 2008 年 10 月 10 日に発熱により中断され、その後有効性欠如のため中止された。最終投与は 2008 年 9 月 19 日であった。

治験責任医師は、播種性サイトメガロウイルス感染（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、長期間に及ぶ MCTD、免疫力が低下した状態、及び長期間／慢性的なステロイド使用並びに入院中に投与された高用量ステロイドなど様々な要因が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、急性呼吸窮迫症候群（生命を脅かす）はベリムマブと多分関連なく、肺臓炎、MCTD、ILD、及び肺動脈性肺高血圧が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、肺動脈性肺高血圧（重度）はベリムマブと多分関連なく、MCTD 及び ILD が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、好中球減少症（重度）、血小板減少症（重度）、リンパ球減少症（重度）、発熱（重度）、及び SLE 関節炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、貧血（重度）はベリムマブと多分関連なく、MCTD、胃食道逆流性疾患、及び SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、ブドウ球菌性菌血症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、入院の延長及び褥瘡性潰瘍が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、食道カンジダ症（重度）はベリムマブと多分関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

播種性サイトメガロウイルス感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性呼吸窮迫症候群、肺動脈性肺高血圧、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、発熱、SLE 関節炎、貧血、ブドウ球菌性菌血症、及び食道カンジダ症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US021-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00825
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（腎生検後の左腎血腫）

被験者 US021-001 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 8 月 27 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 1 月 7 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、網膜静脈閉塞が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、うつ病、高血圧、及びクラス III 腎結石症が含まれていた。被験者の併用薬には、セルトラリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、メトプロロール、prednisone、ミコフェノール酸、及びリシノプリル[1]が含まれていた。

2007 年 10 月 17 日、ループス腎炎の評価のために、超音波ガイド下左腎生検が行われた。その結果、活動性の巣状ループス腎炎（クラス IIIA、ISN/RPS 2003）及び軽度の斑状間質性肺線維症及びそれに伴う腎尿細管萎縮が認められた。2007 年 10 月 17 日に行われた処置前及び処置後の超音波検査では、生検後の腎臓又は腎周囲の血腫のエビデンスは認められなかった。ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後の 2007 年 10 月 18 日、左側腹部痛及び背部痛が発現した。2007 年 10 月 22 日、被験者は注射のため治験実施施設に来院した。注射後、被験者はループス腎炎治療のための処方箋をもらうために神経専門医の診察を受けた。2007 年 10 月 23 日、腎臓の超音波検査及び腹部 CT スキャンにて、左腎周囲領域に、血腫を示唆する中程度の大きさの嚢胞で中隔を有する低エコー腫瘤が認められた。腫瘤の 1 つは上極に認められ、大きさは 5.4 cm×5.2 cm×4 cm であった。下極に、もう 1 つ腫瘤が認められ、大きさは 5.4 cm×4 cm であった。2 つの腫瘤が結合しているかは不明であった。被験者は疼痛悪化のため、入院目的で緊急治療室を受診した。被験者は左側腹部痛を、鋭く、一定で、運動時に悪化すると説明した。診察にて、左肋骨脊柱角の圧痛が認められた。被験者は、排尿困難、血尿、発熱、悪寒は否定した。被験者は血行動態的には安定していた。臨床検査では、WBC 11.3、Hb 12.3、血小板 204、妊娠検査陰性、クレアチニン 0.7、及び国際標準化比 0.9 であった。尿検査では蛋白 100 mg/dL、潜血少量、白血球エステラーゼ微量、尿中 WBC 11、及び尿中 RBC 8 であった。尿培養ではグラム陽性細菌叢 3＋であった。しかし、尿検体中に扁平上皮細胞が認められるということは、中間尿ではなかったということになり、また被験者は尿路感染に特異的な症状は認められなかった。2007 年 10 月 23 日、被験者は処置後血腫の診断で入院した。2007 年 10 月 24 日、腎臓の超音波検査で、左腎前部の中程度の大きさの血腫（13×5.5×4.5 cm）が認められ、実質的には増大していなかった。骨盤に少量の遊離液体が認められたが、水腎症は認められなかった。Hb は 10.4 に低下し、その後入院中は安定していた。血中尿素窒素、及び血清クレアチニンも安定していた。血腫が原因の疼痛に対して、オキシコドン及びモルヒネが投与された。2007 年 10 月 25 日、被験者は安定した状態で退院した。2007 年 10 月 29 日の臨床検査では、WBC $11.1\times10^3/\mu L$、Hb 12.6 g/dL、血小板 $321\times10^3/\mu L$、 血清クレアチニン 0.9 mg/dL、尿蛋白 30 mg/dL、尿中 WBC 10/hpf 及び尿中赤血球 10/hpf であった。処置後血腫は 2008 年 2 月 1 日までに回復とみなされた。ベリ

ムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、処置後血腫（中等度）はベリムマブと関連なく、左腎生検が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01251
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	せつ（感染性せつ）

被験者 US022-006 は 44 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 6 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回及び唯一の投与を受けた。2008 年 7 月 29 日、この重篤な有害事象のために、ベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、胃潰瘍、再発性皮膚感染、交通事故、喘息、子宮摘出、及び脾臓摘除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、変形性関節症、片頭痛、及びうつ病が含まれていた。被験者の併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フェキソフェナジン、デュロキセチン、葉酸、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、カルシウム、魚油、イチョウ葉、及びトピラマートが含まれていた。ベリムマブの 2 回目の投与は 2008 年 5 月 16 日に発現した副鼻腔感染のため中止された。

ベリムマブの初回かつ唯一の投与から 21 日後の 2008 年 5 月 27 日、被験者はせつで入院した。せつは除去され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。2008 年 5 月 30 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 27 日、被験者はせつの外科的除去後の開放創が依然として認められ、さらにせつが出現していることに気付いた。2008 年 7 月 3 日にスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与が再開された。すべてのせつは 2008 年 7 月 8 日に回復とみなされた。ベリムマブの投与はせつのため中止された。被験者の最終投与は 2008 年 5 月 6 日であった。治験責任医師は、せつ（中等度）はベリムマブと多分関連なく、アザチオプリンが原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、せつと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01693
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸部不快感（非定型の非心臓性胸部不快感）

被験者 US024-005 は 52 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 12 月 3 日に最終投与を受け、計 16 回投与を受けた。被験者の病歴には、子宮平滑筋腫及び子宮摘出、並びに鼻中隔弯曲及び鼻中隔形成が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、鉄欠乏性貧血、狭心症、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、肥満、2 型糖尿病、シェーグレン症候群、免疫グロブリン血症、軸索型ニューロパチー、認知傷害、片頭痛、末梢性運動ニューロパチー、不安、うつ病、睡眠時無呼吸、脂漏性皮膚炎、骨減少症、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、リシノプリル、ベンラファキシン、トピラマート、トリアムシノロン、メロキシカム、メトホルミン、アセトアミノフェン／hydrocodone、アセトアミノフェン／オキシコドン、リドカイン、プレガバリン、フロセミド、トラゾドン、口腔用製剤、スマトリプタン、メトカルバモール[1]、及びワルファリンが含まれていた。

2009 年 3 月 1 日、被験者は疲労及び発汗が増加し、これに伴う全身の脱力感、運動時の前胸部の不快感、及び背部に放散する両側顎痛に気付いた。痛みは断続的で、2009 年 3 月 1 日は一日中痛みがあった。2009 年 3 月 2 日、動悸が発現し、2009 年 3 月 3 日、息切れの増加が認められた。2009 年 3 月 3 日、被験者はベリムマブの 9 回目の投与を受けた。身体診察にて、足及び手の関節の腫脹が認められた。背部痛は悪化し、筋痙攣が伴っていた。定期的な臨床検査では特に異常は認められなかった。抗 DNA は＜30 IU/mL、補体 C3 は 160 mg/dL、及び C4 は 43 mg/dL であった。心電図（ECG）では、洞調律正常で、2008 年 12 月の ECG と比較して変化はなかった。ベリムマブの 9 回目の投与から 6 日後の 2009 年 3 月 9 日、被験者は、同様の胸部不快感を訴えて、緊急治療室を受診した。被験者は観察のため、同日入院となった。ECG では特に異常はなく、前回の ECG と変化はなかった。心筋梗塞は除外された。治療の詳細は不明であった。胸部不快感は 2009 年 3 月 10 日に回復し、被験者はその日の後になって退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胸部不快感（軽度）はベリムマブと関連なく、最も可能性が高い原因は不明であると判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である別の胸部不快感を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01932 で詳しく説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸部不快感と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01932
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸部不快感 （労作性及び非労作性胸部不快感）

被験者 US024-005 は 2009 年 3 月 9 日、胸部不快感で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01693 参照）。その時点以降報告されたその他の病歴には、胸椎骨折及び背部痛が含まれていた。被験者の併用薬には、リシノプリル、ベンラファキシン、トピラマート、トリアムシノロン、メロキシカム、メトホルミン、アセトアミノフェン／hydrocodone、アセトアミノフェン／オキシコドン、リドカイン、プレガバリン、フロセミド、トラゾドン、ワルファリン、テトラサイクリン／ナイスタチン／ヒドロコルチゾン／ジフェンヒドラミン（Powell 溶液）、スマトリプタン、メトカルバモール、アルプラゾラム、及びプラバスタチンが含まれていた。

ベリムマブの 14 回目の投与から 9 日後の 2009 年 8 月 14 日、被験者は、胸部不快感を訴えて主治医のクリニックを受診した。被験者は非特異的な気分の悪さがあり、断続的な悪心を訴えた。胸部不快感は急性発症ではなかったが、運動という誘発因子があり、これが状態を悪化させた。身体診察にて、血圧は両腕 150/100 mmHg で、脈拍は 100 bpm で正常であった。両側に頚動脈雑音が認められた。心尖拍動は孤立性で位置正常、及び非持続性であった。I 音は正常、II 音は顕著、及び IV 音が認められた。軽度のびまん性腹部不快感及び四肢の肉眼的リンパ節腫脹が認められた。足脈拍は触診不能であった。被験者は同日、評価のため入院した。被験者の心電図は正常であった。入院日の臨床検査では、クレアチンキナーゼ（CK）145 U/L（正常範囲： 35～200）、CK-MB 分画 1.4 ng/mL（正常範囲：0.0～5.0）、及びトロポニン＜0.10 ng/mL（正常範囲：0.00～0.10）であった。心エコー検査では、安静時頻脈（心拍数＞100 bpm）及び左室機能亢進が認められた。駆出率（EF）は 70～75%で、壁運動正常及び左室の軽度求心性肥大が伴っていた。胸部 X 線検査では、左肺門リンパ節の石灰化が認められ、心臓の大きさは正常であり、浸潤は認められず、2009 年 3 月 9 日の前回の検査から変化はなかった。

さらに行われた臨床検査では、WBC は 12.4 k/μL とわずかに上昇しており（正常範囲：4.5～11.0）、好中球 89.9%（正常範囲：39.0～69.0）、リンパ球 9.0%（正常範囲 25.0～45.0）、プロトロンビン時間 34.3 秒（正常範囲：12.0～15.0）、国際標準化比 3.3、B-ナトリウム利尿ペプチド 15 pg/mL（正常範囲：0～100）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）1.03 μIU/mL（正常範囲：0.35～4.50）、及び血糖 480 mg/dL（正常範囲：65～110）であった。尿検査では、尿は透明かつ黄色で、グルコース 3+、ケトン陰性、潜血微量、亜硝酸塩陰性、WBC 5/HPF、RBC 0/HPF、及び細菌、酵母菌又は菌糸を伴う酵母菌は認められなかった。中間採取尿の培養では、大腸菌及びグラム陽性混合細菌叢が検出された。グラム染色では、グラム陰性桿菌は中等であった。2009 年 8 月 15 日に再度行った血糖測定では 438 mg/dL であった。心筋酵素は依然として正常範囲内であった。被験者は軽度の尿路感染に対してレボフ

ロキサシンの投与を、また血糖値上昇に対してスライディングスケール法による低用量インスリンの投与を受けた。

2009 年 8 月 15 日の心臓単光子放出コンピューター断層撮影（SPECT）では結論は得られなかった。安静時の画像及び負荷時の画像で、定着した、又は可逆的な血流欠損は認められなかった。心臓壁運動に異常は認められず、ゲート SPECT 法による EF は 66%であった。負荷試験は、下肢に不快感があり、可逆性虚血の検査の感度に影響があった可能性があるため、終了となった。2009 年 8 月 17 日までに断続的な悪心は回復したが、断続的な胸部圧迫感は継続していた。血圧は 110/70 mmHg、脈拍は 85 bpm で正常であった。胸部は清澄で、IV 音はなかった。著しく異常な圧痛は認められなかった。血液培養では菌は検出されなかった。2009 年 8 月 18 日、被験者は退院し、レボフロキサシンは 5 日間継続された。被験者に、2 日間ワルファリンを中止し、糖尿病の管理として追跡調査のため来院するよう指示した。胸部不快感は 2009 年 8 月 18 日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胸部不快感（中等度）はベリムマブと関連なく、最も可能性の高い原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸部不快感と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01840
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腿動脈塞栓症（右総大腿動脈血栓塞栓症）

被験者 US025-005 は 37 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 30 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 12 月 22 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、リンパ節腫脹、靱帯断裂、肉離れ、乳房腫瘤、及びざ瘡が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、溶血性貧血、チアノーゼ、僧帽弁閉鎖不全症、甲状腺腫、肢端硬化症、子宮平滑筋腫、健忘、うつ病、パニック発作、月経困難症、月経過多、間質性肺疾患、大腿動脈狭窄、左親指下の真菌感染[1]、及び片頭痛が含まれていた。被験者の併用薬には、マルチビタミン、カルシウム／ビタミン D、葉酸、硫酸鉄、ナプロキセン、fluoxetine、ミコフェノール酸、ダプソン、prednisone、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／hydrocodone、及びエノキサパリンが含まれていた。

被験者は、両側ふくらはぎの痛み及び歩行に伴う脱力の問題を抱えていた。2008 年 6 月 3 日、胸部、腹部、骨盤、及び下肢の CT 血管造影では、近位浅大腿動脈の閉塞が約 7 cm 広がっていた。右腓骨動脈は遠位ふくらはぎで減衰しており、左腓骨動脈は正常な径であった。また、右足へは 2 本の血管の血流があり、又は左足へは正常な 3 本の血管の血流が認められた。2009 年 4 月 10 日、両側下肢動脈のドプラ検査で、右足関節上腕血圧比（ABI）が 0.44 であり、重度末梢血管閉塞性疾患が示唆されたが、前回の結果から大きな変化はなかった。安静時の左 ABI は正常範囲内であった。被験者は、歩行時の問題は比較的変化がないと述べた。同日、両側浅静脈マッピングにて、静脈が導管として使用していたために小さすぎるということが明らかとなった。2009 年 7 月 15 日、臨床検査では、プロトロンビン時間（PT）10.8 秒、INR 1.0、部分トロンボプラスチン時間（PTT）35.1 秒、及び血小板 532 であった。ベリムマブの 14 回目の投与から 29 日後の 2009 年 7 月 23 日、被験者は右下肢虚血のため入院し、右大腿深動脈に対して、ウシ心膜パッチを用いた右総大腿動脈内膜切除（パッチ血管形成術）が実施された。被験者は手術に対して忍容性良好で、合併症はなかった。2009 年 7 月 24 日の術後臨床検査は特に異常はなかったが、Hb 10.8 g/dL、Hct 32.6%、及びカルシウム 7.7 mg/dL であった[1]。脳卒中の予防として、アセチルサリチル酸の投与が開始された。処置時に組織検体を採取し、顕微鏡的検査では、部分的に構造化した血塞栓が認められた。2009 年 7 月 24 日、追跡調査として行った動脈ドプラ検査にて、安静時右 ABI の著明な増加が認められた。退院前、臨床検査結果は特に異常はなかったが、Hb は 8.8 g/dL、Hct は 26.6%、及び血小板数は 457 k/mm^3 であった。2009 年 7 月 25 日、被験者は安定した状態で自宅に退院となった。エノキサパリンの使用は継続することとなった。

2009 年 8 月 14 日、被験者は血管手術の追跡調査のため来院した。被験者は、夜間安静時の疼痛はもうなく、歩きたい速さで歩くことができると述べた。被験者は右大腿内側に軽度のしびれ感があると訴えた。これは、鼠径部の手術を関連しており、これが浅大腿神経感覚枝に続く大腿内側までの一過性又は可変性のしびれ感及びピリピリ感の原因であった可能性

がある。下肢の検査では、後脛骨動脈及び前脛骨動脈に非常に強い信号が認められた。足指にレイノー現象が認められた。感覚は正常であった。下肢動脈ドプラ検査では、右 ABI は 0.76 であった。パッチ血管形成術のデュプレックススキャンを実施し、外腸骨動脈及び総大腿動脈は広く開存していた。パッチに狭窄のエビデンスは認められなかった。被験者はワルファリンの投与を開始した。追跡調査来院は 6 ヵ月以内に計画された。大腿動脈塞栓症は 2009 年 11 月 13 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、大腿動脈塞栓症（重度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大腿動脈塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US033-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01176
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US033-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 56 歳の白人女性であった。2007 年 7 月 30 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 2 月 18 日で、総投与回数は 9 回であった。治験薬の投与は、効果欠如と感じられるという被験者からの申し出により、2008 年 6 月 3 日に中止された。病歴は、胃食道逆流性疾患、肺炎及び月経過多＋子宮摘出であった。合併症は、高コレステロール血症、高血糖、肋軟骨炎、骨減少症、関節リウマチ、血管腫、脱髄（脳）、シェーグレン症候群、線維筋痛及びタバコ乱用であった。併用薬は、ノルトリプチリン、グリセリル、メトトレキサート、lovastatin、ブラックコホシュ、亜麻仁、葉酸、オメガ 3、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、トリアムシノロン、prednisone 及びリセドロン酸であった。

2008 年 5 月 5 日（9 回目（最後）の治験薬投与から 77 日後）、被験者は、発熱、疲労、悪寒、乾性咳嗽、咽喉痛及びびまん性身体痛を来して治験実施施設に来院した。心拍数 120～130 bpm で頻脈が認められた。肺炎が疑われ、被験者は救急外来に紹介された。到着時、被験者は、非心臓性胸痛（非放散性）、疲労、ごく少量の痰を伴う咳嗽及び悪心（嘔吐なし）も訴えた。また、息切れの訴えもあった。胸部 X 線検査で右上葉浸潤が認められ、被験者は肺炎で入院した。入院時、被験者は覚醒状態ではあったが言語緩慢が見られ、記憶障害も伴っていた。身体的診察で右肺にラ音が聴取された。正常洞調律の頻脈が認められた。入院時の臨床検査値は、WBC 数が 18.8 K/MCL、好中球が 92%、リンパ球が 3%、単球が 5%、ナトリウムが 133 mmol/L、カリウムが 3.3 mmol/L、クロールが 96 mmol/L、ブドウ糖が 202 mg/dL、総蛋白が 7.7、アルブミンが 3.5、総ビリルビンが 1.6、HbA1C が 7.1 であった。心筋酵素は増加していなかった。静注用ピペラシリン／タゾバクタム、アジスロマイシン、静脈内輸液、モルヒネ及びグリピジドが投与された。Prednisone の投与は継続された。この治療後、心拍数は減少し、発熱は消失した。2008 年 5 月 6 日、被験者は、体調はかなり良くなり、胸痛や咳嗽は減少したと述べた。再胸部 X 線検査で、右上葉肺炎所見と右下葉の早期浸潤と思われる所見が認められた。腹部超音波検査では、肝脂肪浸潤と総胆管拡張が認められた。2008 年 5 月 9 日、胸痛はほぼ消失し、呼吸に著しい改善が見られた。被験者の精神状態はベースラインの状態に戻った。被験者は肺炎から回復したと判断され、2008 年 5 月 9 日に退院した。治験薬の投与はこの事象の発現前に終了していたため、治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は併存疾患（詳細不明）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US033-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01507
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	間質性肺疾患（両側性間質性肺炎） 喘息（喘息） 肺炎（肺炎） 気管支炎（気管支炎）

被験者 US033-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 57 歳の白人女性であった。2008 年 6 月 17 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 9 月 10 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、被験者からの申し出（効果欠如と感じられる）により、2008 年 11 月 10 日に中止された。病歴は、眼乾燥、胆嚢炎＋胆嚢切除、虫垂炎、肺炎、背部痛、腟出血及び子宮摘出であった。合併症は、動悸、便秘、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、変形性関節症、脊椎すべり症、錯感覚、不安、うつ病、不眠症、閉経期症状、喘息、矯正レンズ使用及び薬物過敏症（ペニシリン及びテオフィリン）[1]。併用薬は、プラバスタチン、クロナゼパム、エストラジオール、ヒドロキシクロロキン、omeprazole、bupropion、ジクロフェナク、葉酸、メトトレキサート及びトラマドールであった。

2008 年 10 月 3 日（6 回目の治験薬投与当日）、被験者は治験薬が効いていないと感じ、注入を拒否した。被験者は治験を継続したいかどうかわからなかった。2008 年 10 月 15 日（5 回目の治験薬投与から 35 日後）、発熱、悪寒、咳嗽及び痰が発現した。胸部 X 線検査で軽度の右下葉肺炎が認められた。セフジニル及びアジスロマイシンによる治療が開始された。

2008 年 10 月 25 日、被験者は再診察を受けた。被験者は、持続する咳嗽、痰のからみ、息切れの増加及び疲労を訴えた。使用中の抗生物質がレボフロキサシンに変更され、グアイフェネシン／コデインの投与が開始された。2008 年 10 月 29 日、症状が悪化し、主に呼吸困難の増加、労作時呼吸困難、頭部ふらふら感、咳嗽及び痰のからみが見られた。被験者はさらなる評価のため入院した。入院時、咳嗽及び呼吸困難による中等度の呼吸窮迫が認められた。呼吸数は 16 回/分、脈拍数は 78 bpm、体温は 97.8° F、血圧は 120/70 mmHg であった。肺の診察で両側性の喘鳴、低音性連続性ラ音及び右肺底部ラ音が認められ、呼気に困難を伴い、空気の移動が減少していた。入院時の胸部 X 線検査では肺に異常はなく、右下葉肺炎は消失していたが、入院時の診断は、気管支痙攣と低酸素血症の可能性を伴う右葉肺炎であった。静注用セフトリアキソン、アジスロマイシン、メチルプレドニゾロン及び albuterol ネブライザーによる治療が行われた。心電図は正常であった。2008 年 10 月 30 日の痰グラム染色でわずかな白血球、わずかなグラム陽性桿菌、まれな酵母菌、わずかな上皮細胞、そして中等度の正常な口腔咽頭細菌叢が認められた。血液培養の結果は陰性であった。レジオネラ抗体は認められず、マイコプラズマ抗体は陽性で過去の感染が明らかになった。2008 年 10 月 31 日の胸部 X 線検査では肺に問題はなく、胸膜異常も見られず、2008 年 11 月 1 日の胸部 X 線検査では気管支炎及び間質性肺疾患と一致する所見が認められた。被験者の状態

は徐々に改善し、2008 年 11 月 1 日に退院した。被験者は 2008 年 11 月 10 日にはいずれの事象からも回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、間質性肺疾患（重度）、肺炎（重度）及び気管支炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、喘息（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、いずれの事象も併存疾患（治験薬に起因する免疫抑制によるものと考えられる細菌性又はウイルス性感染）が原因で発現した可能性が最も高く、間質性肺疾患は肺炎に伴うものであると報告された。

治験依頼者の見解：

間質性肺疾患、肺炎及び気管支炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01298
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US037-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 45 歳の黒人女性であった。2008 年 5 月 27 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 20 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 11 月 17 日に中止された。病歴は、淋疾、骨壊死（大腿骨頭）、卵巣嚢胞、女性不妊手術及び股関節形成であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（モルヒネ及びコデイン）、尿路感染、関節脱臼、骨壊死（両側股関節及び右肩関節）、シェーグレン症候群、不眠症、間質性膀胱炎、間質性肺疾患及び肺高血圧症であった。併用薬は、ボセンタン、鉄、タダラフィル、ジゴキシン、カルシウム、ビタミン D、フロセミド、アレンドロン酸、メチルプレドニゾロン、omeprazole 及びセファレキシンであった。

2008 年 7 月 1 日（2 回目の治験薬投与から 21 日後）、被験者は胸痛及び息切れを訴えて救急外来を受診した。被験者は、朝、激しい痛み（10 点満点中 10 点の強度）と、背部に広がる右肋骨縁の痛みで目が覚めたと述べた。痛みは体位によって変動し、深呼吸をすると痛みが増した。このような痛みはこれまでに経験したことがないとのことであった。今回の痛みは過去の SLE 再燃や過去の腎盂腎炎とは違っていた。また、悪心や嘔吐も見られた。体温が救急治療室にて 100.8° F であった。hydromorphone、アセトアミノフェン及び docusate が投与された。2008 年 7 月 2 日、心電図（ECG）は正常であった。2008 年 7 月 3 日、被験者はさらなる評価のため入院した。入院時、トロポニン値の測定が 3 回行われたが、結果は陰性であった。急性冠動脈症候群の可能性は除外された。ECG では、左右の心室の収縮機能、大きさ及び厚さは正常で、わずかな心嚢液貯留が認められ、駆出率が 60～65%であった。腹部の超音波検査及び CT スキャンの結果は正常であった。臨床検査値は、WBC が 2.8、RBC が 4.20、Hb が 12.1、Hct が 37.1、血小板が 147、C-反応性蛋白（CRP）が 56.8、ナトリウムが 135、カリウムが 4.1、クロールが 100 であった。尿検査では、混濁した淡黄色の尿と大量の白血球が認められ、上皮細胞が 30 超、ビリルビンが陰性、ウロビリノーゲンが 0.2、ケトン体が 15、pH が 6.5、蛋白が 30、硝酸が陰性で、粘液細胞及び円柱は見られなかった。身体的診察では、体温が 100.8° F、血圧が 100/56 mmHg、脈拍数が 83 bpm であった。触診で胸骨下に圧痛があり、右胸郭の中央部に軽く触れる程度で圧痛が見られた。両肺底部に軽度の吸気性ラ音が聴取された。血液培養の結果は陰性であった。被験者は胸膜炎と診断された。メチルプレドニゾロンの経口投与が継続され、24 時間にわたる疼痛コントロール下で改善の有無が確認された。2008 年 7 月 4 日、改善がほとんど見られなかったため、メチルプレドニゾロンの静脈内投与が開始された。しかし、痛みの症状はごくわずかに改善したにすぎなかった。2008 年 7 月 7 日、イブプロフェンが 1 回投与された。被験者はイブプロフェンの投与後に痛みが大いに改善したと述べた。発熱は消失し、悪心及び嘔吐は改善した。被験者は 2008 年 7 月 7 日に退院し、prednisone は徐々に減量するよう指示された。被験者は 2008 年 7 月 22 日には胸膜炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られ

なかった。治験責任医師からは、胸膜炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00812
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膜性糸球体腎炎（膜性-限局性混合型ループス糸球体腎炎）

被験者 US041-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 21 歳の白人女性であった。2007 年 6 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 9 月 25 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は、治験責任医師の判断（治験実施計画書で禁止されている薬剤による治療を要する腎炎の悪化）により、2007 年 10 月 23 日に中止された。病歴は、細菌性関節炎、膀胱炎、帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、排尿困難、鼻中隔形成、植皮及び高血圧であった。合併症は、眼乾燥、心雑音、高コレステロール血症、関節硬直、筋痙縮、蛋白尿、鼻中隔弯曲及び腎炎であった。被験者は 9 歳時に SLE と静注用シクロホスファミドを投与された可能性による腎炎／蛋白尿の疑いで腎生検を受けた（結果不明）。併用薬は、メドロキシプロゲステロン、アセトアミノフェン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ビタミン C 及びミコフェノール酸モフェチルであった。

2007 年 7 月 31 日（4 回目の治験薬投与当日）の臨床検査の結果、尿蛋白／クレアチニン比が 3.326 mg/mg、血清クレアチニン値が 0.7 mg/dL であった。同日、ミコフェノール酸モフェチル及び prednisone が増量された。蛋白尿は治療下でも増加し続けた。2007 年 8 月 28 日（5 回目の治験薬投与当日）の臨床検査の結果、尿蛋白／クレアチニン比は 4.026 mg/mg であった。2007 年 9 月 25 日（6 回目の治験薬投与当日）の臨床検査値の結果、尿蛋白／クレアチニン比は 5.391 mg/mg であった。体重が 3 週間で 20 ポンド増加したため、フロセミドの投与も行われた。prednisone は 2007 年 8 月 29 日に減少された。2007 年 9 月 30 日の 24 時間尿蛋白は、前回（日付不明）が 6120 mg/24h であったのに対し、2927 mg/24h であった。被験者は腎臓専門医に紹介され、腎生検が予定された。2007 年 10 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 16 日後）、被験者は入院し、経皮的左腎生検が行われた。術前の身体的診察で、血圧が 130/80 mmHg、四肢浮腫が 2＋であった。生検の結果は膜性糸球体腎炎（分類 V 及び III［A］）であった。手術中、特記すべき問題は起こらなかった。術後、最初の 2 回の排尿検体で褐色尿が認められたが、その後はきれいな尿になった。被験者は痛みはないと述べた。入院前に使用されていた薬剤に加え、コレステロール値増加（304）及び低比重リポ蛋白（203）に対してアトルバスタチンの投与が開始された。被験者は 2007 年 10 月 12 日に退院した。膜性糸球体腎炎は新たなベースラインで安定し、被験者は 2007 年 8 月 28 日には膜性糸球体腎炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、膜性糸球体腎炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膜性糸球体腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00751
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 肺塞栓症（肺塞栓症）

被験者 US041-013 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人男性であった。2007 年 8 月 3 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 1 月 11 日で、総投与回数は計 6 回であった。治験薬の投与は、治験実施計画書違反（Day 112 後における治験実施計画書で制限されている薬剤［アンギオテンシン受容体阻害薬］の投与開始）により、2008 年 2 月 15 日に中止された。病歴は、胸腔吸引、心電図 ST-T 変化、蛋白尿、胸膜線維症（X 線写真上の瘢痕）、肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった。合併症は、リン脂質抗体症候群、膜性糸球体腎炎及び胸膜線維症（胸膜肥厚）であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、ビタミン E、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン及び hydrocodone／アセトアミノフェンであった。被験者は抗凝固剤の投与を 6 ヵ月以上受けた。外来でのワルファリン療法に対する被験者の服薬遵守不良により、アスピリン療法が開始された。

2007 年 8 月 19 日（2 回目の治験薬投与から 2 日後かつ prednisone の増量［20 mg/日から 60 mg/日］から 2 日後）、増加する息切れ、咳嗽及び発熱が発現した。2007 年 8 月 21 日、被験者は呼吸困難を訴え、会話にはひどく息切れが伴った。これらの症状は 3 日間続いていた。また、週末にかけて最高 104° F の発熱も見られた。被験者は評価のため救急外来を受診するよう指示された。被験者は 2007 年 8 月 21 日に入院した。被験者は、咳嗽や息切れは動くと増すとも訴えた。入院時、心拍数が 120 bpm で、右側胸痛の疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 8 点であった。体温は救急治療室にて 101.7° F であった。酸素飽和度は室内空気で 94%、呼吸数は 16～20 回/分であった。胸部 X 線検査で、両側肺浸潤（右のほうが左よりも顕著）及び少量の右側胸水が認められた。CT 血管造影では、わずかな亜区域性の左肺塞栓が認められた。このスキャンでは無気肺も認められた。臨床検査値は、D-ダイマーが 3.3、国際標準比（INR）が 1.1 で、プロトロンビン時間が 39 でわずかに増加していた。WBC は 4.1、Hb は 13.2 で、左方移動（92%が分葉核好中球、4%がリンパ球）が認められた。両下肢静脈二重超音波検査では、両下肢近位部に深部静脈血栓症の所見は認められなかった。呼吸器科医の診断は、無気肺と少量の胸水を伴う右下葉肺炎及び左下葉肺塞栓症であった。低分子ヘパリン、ワルファリン及びレボフロキサシンによる治療が行われた。被験者は、両手、両足及び両足関節の関節痛も来していた。治療薬が静注用メチルプレドニゾロンに切り替えられ、関節炎症状が改善した。

2007 年 8 月 24 日の再胸部 X 線検査で、右肺底部の浸潤／無気肺にわずかな改善が認められ、右胸水は減少したが、左肺底部の無気肺には変化は見られなかった。胸痛は軽減され、経口麻薬性鎮痛剤でコントロールされていた。胸膜炎は肺炎によるものである可能性が最も高いと判断された。被験者の抗凝固状態は依然として十分でなく、INR は 1.8 であったが、

全体的には改善したと医師は判断した。被験者は 2007 年 8 月 24 日に退院し、被験者はこの時点でこれらの事象から回復したものと判断された。

2007 年 8 月 31 日、被験者は救急外来を受診し、高熱（最高 103°F）、胸痛及び咳嗽の再発、速くて浅い呼吸並びに労作時の息切れを訴えて再入院した。体温は院内にて 100°F で、咳嗽、息切れ及び軽度の頻呼吸が認められた。酸素飽和度は室内空気で 96%、呼吸数は 18 回/分であった。疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 5 点であった。関節痛の訴えはなかった。臨床検査値は、WBC 正常、Hb が 14 で、引き続き左方移動（93%が分葉核好中球）が認められ、ナトリウム及びクロールがやや低値であった。INR は 1.8 であった。入院前の胸部 X 線写真は無気肺及び低肺活量を示していた。2007 年 8 月 31 日の胸部 CT スキャンの結果は、CT 肺血管造影正常で、肺動脈塞栓症の所見なし、両肺に板状無気肺あり、肺胞浸潤又は腫瘤なし、間質性肺疾患の所見なしであった。肺聴診で両肺底部にわずかな低音性連続性ラ音が聴取されたが、それ以外は両肺とも異常なしであった。尿培養の血液培養の結果は陰性であった。外来で行われていた内科治療（ワルファリン及びレボフロキサシンを含む）は継続された。わずかな脱水が認められたため、静脈内輸液も投与された。入院中、抗生物質の投与は一時中断された。methylprednisone が増量され、発熱は高用量ステロイド投与下で急速に消失した。2007 年 9 月 1 日、感染症専門医から、日和見感染も含め、活動性感染の徴候はないと報告された。抗生物質の投与はこの時点で中止された。2007 年 9 月 2 日の痰培養でニューモシスチス・カリニや真菌の増殖は認められず、悪性細胞も認められなかった。この日に行われた胸部 X 線検査で両側性下葉無気肺が認められたが、融合性の肺胞性肺炎や胸水は認められなかった。臨床検査の結果、WBC は 3.1 であった。退院当日、INR は 3.8 であった。この日、ワルファリンの投与は一時中断されることとなり、その後は連日継続された。被験者の状態は著しく改善し、さらなる発熱は見られなかった。被験者は 2007 年 9 月 5 日にこれらの事象から回復し、退院した。治験責任医師からは、発熱は肺炎によるものであり、肺炎はウイルス性であると報告された。治験薬の投与はこれらの事象により一時中断され、2007 年 10 月 26 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、肺塞栓症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。また、肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は免疫抑制が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び肺塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01556
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

被験者 US042-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2008 年 3 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 7 月 17 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、高血圧性腎症、膣出血及び子宮摘出であった。合併症は、狭心症、関節炎、線維筋痛、関節可動域減少、片頭痛、錯感覚、呼吸困難、ほてり及び高血圧であった。併用薬は、カリウム、ヒドロキシクロロキン、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド、複合ビタミン剤、oxymorphone、クロニジン、メトプロロール、prednisone、アムロジピン、コルヒチン、スピロノラクトン、フェンタニル、ビタミン E 及びエスシタロプラムであった。

2008 年 11 月 11 日（10 回目の治験薬投与から 27 日後）、被験者は胸痛を来し、地域の救急外来に搬送された。12 時 33 分の心電図（ECG）で発症時期不明の中隔心筋梗塞が認められた。胸部 X 線写真は正常であった。胸部 CT 血管造影で、肺動脈塞栓症や胸部大動脈異常の所見は認められなかった。両肝葉に及ぶ多数の小さな（5 mm 以下の）血管過多増強領域が肝臓全体に認められた。肝臓は特に硬変を呈しているようには見受けられなかった。20 時 46 分の再 ECG で著明な変化は見られなかった。被験者は一晩、院内にて観察下に置かれた。

2008 年 11 月 12 日、左心カテーテル法、冠動脈造影及び左室造影が行われ、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝及び右冠動脈に問題とはならない冠動脈疾患が認められた。2008 年 11 月 12 日、再 ECG で左房拡大と一致する P 波所見が認められた。前日の結果と比較して、前胸部誘導に STT 変化が認められた。被験者は 2008 年 11 月 12 日には狭心症から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、狭心症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00852
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（SLE 性頭痛）

被験者 US046-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 22 歳のアジア人女性であった。2007 年 10 月 17 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 26 日で、総投与回数は計 11 回であった。治験薬の投与は、別途報告された胸膜炎の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01437 参照）により、2008 年 9 月 22 日に中止された。病歴は片頭痛であった。合併症は、鉄欠乏性貧血、α 地中海貧血、うつ病及び不眠症であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、ナプロキセン、デュロキセチン及び筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）であった。

2007 年 11 月 9 日（2 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は「これまでの人生で最悪の頭痛」及び左前頭部腫脹を来した。被験者は同日入院した。2007 年 11 月 9 日の臨床検査値は、Hb が 9.6 g/dL、Hct が 31.1%、血小板が 516×10^9/L、WBC が 7.2×10^9/L（92%が好中球、6%がリンパ球）であった。血沈検査は 48 mm/時間、C-反応性蛋白は 16 mg/L、補体 C3 値は 84 mg/dL、補体 C4 値は 11 mg/dL であった。2007 年 11 月 9 日の頭部 CT スキャンで頭蓋内異常は認められなかった。左前頭部には限局的な軟部組織腫脹が認められた。頭痛はモルヒネである程度緩和され、SLE 性頭痛であると判断された。被験者にその他の SLE 症状はなかった。静注用及び経口メチルプレドニゾロン並びにアセトアミノフェン／オキシコドンが投与され、被験者は 2007 年 11 月 10 日に退院した。2008 年 2 月 23 日、脳 MRI で、急性感染による泡状残屑と思われるものを伴う右蝶形骨洞粘膜肥厚が認められた。頭蓋内異常は報告されなかった。治験責任医師は、被験者は副鼻腔感染を来しているのではないと判断した。今後は神経科にて経過観察されることとなった。被験者は 2008 年 3 月 12 日に頭痛から回復したと判断された。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、頭痛（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には脳圧低下及び胸膜炎の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01105 及び HGS1006-SL-01437 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01105
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脳圧低下（CSF 漏出）

被験者 US046-003 は頭痛で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00852 参照）。その他の病歴は、腔カンジダ症及び発熱であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、デュロキセチン、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、ナプロキセン、筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）、Forac 、ニフェジピン、frovatriptan 及びゾルピデムであった。

2008 年 2 月 20 日（6 回目の治験薬投与から 13 日後）、頭痛及び発熱が続いていたため、腰椎穿刺が行われた。ループス脳炎の可能性を考慮し、被験者は神経科を受診した。脳 MRI で異常は認められず、腰椎穿刺の結果も正常であった。2008 年 2 月 22 日、被験者は、腰椎穿刺後に頭痛がひどくなり、浮動性めまい、悪心及び嘔吐（透明な液体）が現れたとして、救急外来を受診した。頭痛は体位によって変動し、立位や座位で悪化し、横になると完全にではないもののいくらか軽減した。視覚障害、脱力、しびれ感、随意運動不能及び膀胱機能障害はなかった。被験者はさらなる検査のため入院した。診察時、被験者はひどく苦しんだ状態で、動くことを嫌がり、協調性に欠けていた。頚部にはやや受動運動に対する抵抗が見られたが、頚部硬直はなかった。神経学的検査の結果は正常であった。頭部 CT スキャンで頭蓋内異常は認められなかった。胸部 X 線検査でも異常は認められなかった。2008 年 2 月 22 日の臨床検査の結果は、Hb が 8.9 g/dL、Hct が 30.7%、平均赤血球容積が 56.1 FL、平均血球 Hb（MCH）が 16.2 pg、赤血球分布幅（RDW）が 21.8%、血小板が 507×10^3/μL、平均血小板容積（MPV）が 5.23 FL、WBC が 7.2×10^3/μL（93%が好中球、5%がリンパ球、1%が単球）[1] であった。2008 年 2 月 23 日、脳 MRI で問題となる頭蓋内異常は認められなかった。血液培養で菌増殖は認められなかった。中枢神経系（CNS）紅斑性狼瘡の所見は見られず、被験者は、腰椎穿刺後の脳圧低下（CSF 漏出）による頭痛及び緊張型頭痛と診断された。硬膜外血液パッチが行われ、頭痛は著しく改善した。被験者は 2008 年 2 月 24 日に脳圧低下から回復し、2008 年 2 月 25 日に退院した。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、脳圧低下（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は腰椎穿刺が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胸膜炎の SAE も発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01437 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳圧低下と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01437
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US046-003 は頭痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00852 参照）で入院し、これとは別に脳圧低下（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01105 参照）でも入院した。その他の病歴は、漿膜炎、関節炎、重度の貧血、線維筋痛、左肋骨骨折及び帯状疱疹であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、プレガバリン、デュロキセチン、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）、ニフェジピン及びゾルピデムであった。

2008 年 9 月 12 日（11 回目の治験薬投与から 17 日後）、発熱、胸痛及び呼吸困難が出現した。被験者は、左下側胸部の鋭い胸膜痛の増大と、活動が制限されるほどの労作時呼吸困難の増加を自覚した。胸痛は絶えず存在し、最も楽なのは仰向けの状態のときであった。夜間の発熱は最高 102° F に達したとも報告された。2008 年 9 月 16 日、被験者は救急外来を受診し、入院した。身体的診察により、左肺基底部で呼吸音の減弱、打診で濁音、左腋窩線の触診で圧痛が確認された。胸部 X 線検査では少量の左胸水が認められたが、これは治験開始前と比べて改善していた。また、左肺底部無気肺も認められたが、気胸は見られなかった。胸部造影 CT で、少量の左胸水と左下葉無気肺の存在が確認され、上葉にコンソリデーション巣又は梗塞巣である可能性のある末梢の楔形陰影が見られた。肺塞栓症の可能性は除外された。臨床検査値は、血沈検査が 55、C-反応性蛋白が 173、二重鎖 DNA（DSDNA）抗体が 792、抗核抗体（ANA）が 640、補体 C3 因子及び補体 C4 因子が正常、ループス抗凝固因子及び抗カルジオリピン抗体が陰性[1]であった。診断と治療のための胸腔穿刺が 2008 年 9 月 16 日に行われ、胸水 350 mL が吸引された。これは滲出性と判定された。胸水の臨床検査の結果は、RBC が 29×10^3/μL、有核細胞が 16.9×10^3/μL、多核細胞が 82%、リンパ球が 4%、単球が 10%、好酸球が 2%、中皮細胞が 2%、壊死細胞あり、乳酸脱水素酵素が 2819 U/L、総蛋白が 4.7 gm/dL、ブドウ糖が 29 mg/dL[1]であった。胸水培養の結果、4 日後時点で菌の増殖は認められなかった。胸水の ANA 検査値は 64 を超えていた。被験者にはループス胸膜炎と最も一致する新たな左滲出性胸水が存在すると考えられた。経口 prednisone[1]の投与が開始された。また、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの経験的投与と、胸膜炎による非心臓性胸痛に対するアセトアミノフェン／オキシコドン及びメロキシカムの投与も行われた。2008 年 9 月 17 日、臨床検査値は、WBC が 5.1×10^3/μL、RBC が 5.09×10^6/μL、Hb が 8.6 g/dL、Hct が 29.3%、血小板が 457×10^3/μL であった。依然として発熱は見られなかった。1 コースのセフポドキシム＋アジスロマイシン投与後、被験者は 2008 年 9 月 19 日に状態が改善し、退院した[1]。退院後、被験者は口唇腫脹のためセフポドキシムを使用することができなかったが、アジスロマイシンのコース投与は完了した。退院後、被験者は、次第に呼吸困難（特に労作時）が悪化しており、左側胸痛が前回の入院時と同様の状態で持続しているのを自覚した。2008 年 9 月 22 日、被験者は再入院した。身体的診察時、肺に異常は見られず、喘鳴やラ音は聴取されなかった。胸部 X 線検査では胸水の増加が示唆されたが、CT スキャ

ンでは左肺の胸水及び無気肺は減少していることが確認された。今回、再胸腔穿刺は不要であると判断された。prednisone の投与は中止され、経口メチルプレドニゾロンの投与が開始された。被験者は 2008 年 9 月 23 日に退院した。被験者は 2008 年 11 月 16 日には胸膜炎から回復したと判断された。治験薬の投与は胸膜炎により中止された。2008 年 8 月 26 日が 11 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、胸膜炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01636
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	重症筋無力症（重症筋無力症） 胸腺腫大（胸腺濾胞性肥大）

被験者 US046-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 18 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 9 日で、総投与回数は計 15 回であった。治験薬の投与は、今回の重症筋無力症の SAE により、2009 年 1 月 13 日に中止された。病歴は腹膜炎であった。合併症は痔核であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン及びメチルプレドニゾロンであった。

2009 年 1 月 9 日、被験者は Day 448 の治験来院で診察を受け、このときは臨床的に安定していたが、1 日が終わる頃に脱力が生じると訴えた。被験者は神経科に紹介された。2009 年 1 月 13 日（15 回目かつ最後の治験薬 10 mg/kg の投与から 4 日後）、被験者はかかりつけのリウマチ専門医を再受診し、上肢の脱力を伴う顔面筋力低下が急性発現したと訴えた。筋力低下は反復運動をすると悪化した。被験者は救急外来を紹介され、そこで不明瞭発語の増加、嚥下困難、そして話しているときの息切れ感を訴えた。被験者は、左側頭部に 10 点中 5 点の頭痛があり、イブプロフェンで軽減したと述べた。複視やその他の視覚障害はないとのことであった。被験者は、1 年ほど前からにっこりするのが困難になることがあり、また約 6 ヵ月前から不明瞭発語、よだれ、疲労が見られると述べた。これらの症状は通常、午後に現れ、安静にしていると改善した。また、筋力低下のため、文字を書いたり、髪の毛をポニーテールにしたりするといったことが困難な状態であった。被験者は重症筋無力症の除外診断のため入院した。入院時、身体的診察で、笑顔に伴う筋肉疲労、右眼瞼下垂及び四肢脱力が認められた。臨床検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査で、急性の心臓疾患や胸膜実質疾患の所見は見られなかった。2009 年 1 月 13 日の頭部 CT で、卒中やその他の急性頭蓋内異常は認められなかったが、蝶形骨洞内の少量の分泌物と、急性副鼻腔炎と考えられる軽度の篩骨蜂巣粘膜肥厚が認められ、これらは臨床的に相互に関連していた。2009 年 1 月 13 日の脳 MRI で、右尾状核に、FLAIR 画像上の点状の非増強輝度信号が認められた。2009 年 1 月 14 日、脳の造影及び非造影 MRI で、脳は正常であることが確認され、左蝶形骨洞に泡状の分泌物が認められた。右尾状核体部の前方に認められた FLAIR 信号異常を呈する小さな点状巣は、T2 強調画像上には見られず、アーチファクトである可能性が最も高いと考えられた。2009 年 1 月 14 日の筋電図検査（EMG）の結果、重症筋無力症である可能性が 25～50%であると判定された。治療として、5 日間に及ぶ 1 コースの静注用免疫グロブリン（IVIG）投与が行われ、ピリドスチグミンの投与が開始された。2009 年 1 月 15 日、ミコフェノール酸モフェチルの投与が中止された。さらなる臨床検査の結果、抗核抗体価が 160（核小体パターン）であった。抗アセチルコリン受容体抗体及びアセチルコリン受容体調節抗体の検査も行われたが、結果は得られなかった。2009 年 1 月 15 日、胸部 CT で境界明瞭な 1.6 cm×1.3 cm の前縦隔病変が認められ、残存胸腺組織と融合すると思われた。限局性胸

腺腫が疑われた。後日、胸腺摘除術が行われることとなった。2009 年 1 月 21 日、被験者は重症筋無力症と最終診断されて退院した。

2009 年 2 月 4 日、被験者は胸腺摘除術のため入院した。胸腺摘除術とともに気管支鏡検査及び胸骨上部切開が行われた。手術中、合併症は生じず、特記すべき問題は起こらなかった。痛みは自己調節鎮痛法によりコントロールされ、その後に経口 hydromorphone に切り替えられた。外科病理報告書によると、重症筋無力症と一致する胸腺濾胞性過形成であった。被験者の状態は改善し、2009 年 2 月 7 日には退院した。被験者は 2009 年 2 月 7 日に胸腺腫大（胸腺濾胞性過形成）の事象から回復したと判断された。治験薬の投与は重症筋無力症により 2009 年 1 月 13 日に中止された。2009 年 1 月 9 日が 15 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、重症筋無力症及び胸腺腫大の事象（いずれも重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

2009 年 3 月 31 日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は 2009 年 1 月 21 日に重症筋無力症の事象から回復したと判断された [1]。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、重症筋無力症及び胸腺腫大と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01260
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（腰痛［注入反応］） 注入に伴う反応（息切れ［注入反応］）

被験者 US046-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 57 歳の黒人女性であった。2008 年 5 月 27 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 17 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は被験者からの申し出により 2008 年 12 月 23 日に中止された。病歴は、痙攣、全身病状による精神病性障害及び子宮摘出であった。合併症は SLE 以外にはなかった。併用薬は、コンドロイチン、魚油、グルコサミン、複合ビタミン剤、prednisone、リセドロン酸、アセチルサリチル酸、カルシウム、エソメプラゾール、ラクトフェリン及びビタミン D であった。

2008 年 5 月 27 日に治験薬の初回投与が行われ、特に問題は起こらなかった。治験薬の注入前に予防のための投薬は行われなかった。2008 年 6 月 12 日、2 回目の治験薬の注入開始から 20 分後に、乾性咳嗽を伴う息切れと腰痛が出現した。この時点ですでに約 80 mL が注入されていた。初回注入では特に問題は起こらなかったため、注入反応予防のための投薬は行われなかった。診察で、両上肺野に喘鳴が聴取された。血圧が 130/74 mmHg、体温が 98.6° F であった。治験薬の注入は一時中断され、メチルプレドニゾロン及びアセトアミノフェンが投与された。症状は 25 分以内に改善した。約 1 時間後、被験者はこれらの事象から回復し、治験薬の注入が注入速度を落として（速度不明）再開された。10 mL が注入された時点で、被験者症状が再発し、血圧が上昇して（140/90 mmHg）、微熱（100.0° F）が認められた。注入は中止された。メチルプレドニゾロンが投与され、症状は 30 分以内に消失した。これらの注入反応は、発現から約 3.5 時間後のその日のうちに消失した。治験薬の投与は一時中断され、2008 年 6 月 24 日に次の投与が行われた。2008 年 6 月 24 日の注入前には、ジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンが投与された。注入は問題なく完了した。治験責任医師からは、注入に伴う反応（息切れ［重度］）及び注入に伴う反応（腰痛［軽度］）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と報告された。

治験依頼者の見解：

注入に伴う反応は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US048-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00823
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（薬剤誘発性発作） 薬物乱用（多剤薬物乱用）

被験者 US048-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2007 年 6 月 28 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 9 月 20 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、今回の痙攣の SAE により、2007 年 10 月 20 日に中止された。病歴は、手根管症候群＋除圧術、女性不妊手術及び脂肪腫切除であった。合併症は、線維筋痛（2004 年より）、麻薬乱用（2005 より）、関節炎、骨減少症及び不眠症であった。麻薬の使用は過去 2 年半行っていなかった。治験責任医師は、過去の薬物乱用は 2005 年 10 月の治療後に消失したと判断した。薬物乱用治療期間中及び治験参加中に再発は認められなかった。併用薬は、トラマドール、ガバペンチン、メロキシカム、cyclobenzaprine 及びアセトアミノフェン／hydrocodone であった。

2007 年 10 月 18 日（5 回目の治験薬投与から 28 日後）、被験者は痙攣が生じて救急外来を受診した。被験者は来院前 24 時間以内にトラマドール 50 mg を約 15 錠とアセトアミノフェン／hydrocodone を約 6～7 錠服用したことが確認された。このほか、処方されていないアルプラゾラム[1]も服用しており（服用量不明）、これは被験者が家族及び／又は友人から入手したものであった。被験者は 2007 年 10 月 18 日に入院した。痙攣は薬剤誘発性で、薬剤過量投与と薬物離脱によるものであると考えられた。治験責任医師の理解では、これは自殺企図ではなかった。入院中の経過や処置内容は得られなかった。被験者は 2007 年 10 月 20 日に退院し、その後の 2007 年 10 月 24 日に薬物乱用治療施設に入院した。被験者は 2007 年 10 月 20 日に痙攣から回復したと判断された。薬物乱用の転帰は、被験者が 2007 年 11 月 14 日以降追跡不能であるため不明であった。治験薬の投与は痙攣により 2007 年 10 月 20 日に中止された。治験責任医師からは、痙攣（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象はトラマドール及びアセトアミノフェン／hydrocodone の過量投与が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。また、薬物乱用（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は薬物乱用の既往歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、痙攣及び薬物乱用と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01161
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性肺炎（細菌性肺炎）

被験者 US048-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 49 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 21 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、胃潰瘍、胆石症＋胆嚢切除、虫垂炎＋虫垂切除、半月板損傷、手首関節骨折、関節周囲炎、軟骨形成術、卵巣嚢胞、女性不妊手術及び卵巣摘除であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、片頭痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、喫煙及び高脂血症であった。併用薬は、アセトアミノフェン、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ロスバスタチン、cyclobenzaprine、omeprazole、葉酸、メトトレキサート及びチオトロピウムであった。

2008 年 3 月 27 日（8 回目の治験薬投与から 23 日後）、被験者は、悪寒、発熱、全身の痛み及び咳嗽を訴えて治験実施施設に来院した。胸部 X 線検査で、右肺中央の肺門部周囲に肺炎と思われる気腔疾患が認められた。レボフロキサシンが投与された。症状が 3～4 時間で消失しなかったため、被験者は救急外来を受診した。被験者は、悪心及び嘔吐のほか、発熱、咳嗽及び息切れを訴えた。被験者は 2008 年 3 月 28 日に入院した。入院時の身体的診察では、血圧が 120/67 mmHg、心拍数が 107 bpm、呼吸数が 22 回/分、酸素飽和度が室内空気で 98%であった。被験者に発熱は見られず、急迫症状もなかった。両肺とも聴診で異常なしであった。心電図で正常洞調律が確認された。臨床検査値は、WBC が 39.7×10^3 と高値で、ナトリウムが 132 mEq/L、カリウムが 3.1 mEq/L、クロールが 97 であった。血液培養の結果は陰性であった。まずバンコマイシンが投与され、レボフロキサシンの投与も継続された。痰培養で中程度量のカンジダ属の増殖が認められ、バンコマイシンはフルコナゾールに切り替えられた。肝酵素増加が認められた（ALT が 86 U/L、AST が 133 U/L）。また、アルブミン値が 3.2 g/dL、総ビリルビンが 1.5 mg/dL、アルカリホスファターゼが 125 U/L であった。腹部超音波検査の結果は、1.5 cm の総胆管拡張が認められた以外は正常であった。2008 年 3 月 30 日、WBC は 9.6×10^3 で、肝酵素は正常範囲内に戻った。被験者は同日退院した。被験者は 2008 年 4 月 5 日には肺炎から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2008 年 4 月 30 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、細菌性肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は細菌が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01984
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	視床梗塞（左視床 CVA） 脳幹虚血（脳幹・脳橋の慢性微小血管虚血）

被験者 US048-018 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 64 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 29 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 16 日で、総投与回数は 19 回であった。この被験者の治験は、後述の視床梗塞により、2010 年 2 月 11 日に中止された。病歴は、大腸炎、痔核＋痔核手術、バニオン＋バニオン手術、乳房の良性新生物及び月経過多＋子宮摘出であった。合併症は、回転性めまい、甲状腺機能低下症、過敏性腸症候群、ビタミン D 欠乏、線維筋痛、変形性関節症、骨減少症、脳ニューロパチー、うつ病及び高血圧であった。併用薬は、レボチロキシン、ヒヨスチアミン、sulfasalazine、セレコキシブ、ビタミン D、エスシタロプラム、ヒアルロン酸、ジクロフェナク、プレガバリン及びカルシウム錠剤であった。

2010 年 1 月 6 日（19 回目かつ最後の治験薬投与から 21 日後）、上下口唇の右側にしびれ感が現れた。また、被験者は右の人差し指及び親指のしびれ感も自覚した。しびれ感は徐々に進行して手全体に広がり、手指に異常な疲労感が生じた。しびれ感にはピリピリ感が伴った。その後、顔面右側にしびれ感が現れたが、脱力や顔面下垂の自覚はなかった。2010 年 1 月 7 日、症状は起床時の浮動性めまいを伴って悪化した。被験者は浮動性めまいのため不安定で、家の中を動き回る際には壁や家具につかまらなければならなかった。また、被験者は両下肢脱力も来していた。一度、歩行中に足がもつれて床に転倒したことがあった。しかしながら、損傷は負わなかった。ソファに横になると浮動性めまいはいくらか改善したが、立ち上がるとまためまいがした。しびれ感及び錯感覚は持続した。右手の脱力感はなかったが、右手には持っている物に対する感覚がないため、物を運ぶときは主に左手を使った。さらに、2010 年 1 月 7 日には悪心と 3～4 回の軟便も見られ、被験者は自分が食べた物と関係があるのではないかと思った。

2010 年 1 月 8 日、被験者はかかりつけ医の診察を受けた。被験者は嗜眠状態で、頭痛を訴えた。かかりつけ医は救急車を呼び、被験者を救急治療室に搬送した。到着時、被験者は覚醒状態で意識清明であった。被験者は、口唇及び顔面のしびれ感は改善したが、両手には依然として軽度のしびれ感があると述べた。嘔吐はないとのことであった。救急治療室にて血圧は 209/118 mmHg、心拍数は 112 bpm、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度は室内空気で 98%であった。身体的診察で著しい異常は認められなかった。瞳孔は正円同大で対光反射は迅速であった。第 II～第 XII 脳神経に異常は認められず、四肢の局所運動障害や局所感覚障害は見られなかった。臨床検査値は WBC が 7.2 K/uL（正常範囲：4.0～12.0 K/uL）、Hb が 12.0 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、Hct が 35.9%（正常範囲：36.0～45.0%）、血小板が 348 K/uL（正常範囲：150～400 K/uL）、ブドウ糖が 86 mg/dL、クレアチニンが 0.69 mg/dL（正常範囲：0.60～1.40 mg/dL）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 55 U/L（正常

範囲：0～155 U/L）、トロポニン-I が 0.02 ng/mL 未満（正常範囲：0.00～0.04 ng/mL）、プロトロンビン時間（PT）が 10.3 秒（正常範囲：9.0～11.5 秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 25.3 秒（正常範囲：25.0～35.0 秒）であった。生化学パネルには問題は見られず、肝機能検査値は正常であった。脂質パネルは、コレステロールが 218 mg/dL（正常範囲：200 mg/dL 未満）、HDL が 54 mg/dL（正常範囲：39 mg/dL 超）、LDL が 141 mg/dL（正常範囲：130 mg/dL 未満）であった。単一面胸部 X 線写真は正常であった。脳の非造影 CT スキャン像を 2009 年 7 月 1 日のものと比較したところ、急性障害の所見は認められなかった。慢性所見として、両側大脳基底核の石灰化と、わずかな血管虚血性変化を示唆する左前頭葉の斑状白質低密度領域が認められた。被験者にはコントロール不良の高血圧があり、ヒドララジンの頓用による治療が行われた[1]。被験者は卒中の評価のため同日入院した。

2010 年 1 月 9 日、甲状腺機能検査で甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.35 uIU/mL（正常範囲：0.35～5.50 uIU/mL M3）、T3 取り込み量が 39.9%、T4 合計値が 0.1 mcg/dL M3（正常範囲：4.5～10.9 mcg/dL M3）であった。高感度 C-反応性蛋白（CRP）は 0.658 mg/dL M3 であった。心エコー検査では、左室のサイズは正常で、駆出率は 65～70%であった。頚部 CT 血管造影では、頚動脈や椎骨動脈の血管閉塞は認められず、頭蓋内動脈瘤や動静脈奇形も認められなかった。脳磁気共鳴画像検査では、急性梗塞の所見は認められなかった。両側大脳白質と脳幹（特に脳橋）に限局的な T2 信号増強領域が複数認められ、その根底には慢性微小血管虚血性変化が存在すると考えられた。神経科チームは、被験者に左視床ラクナ梗塞が存在すると判断した。クロピドグレル及びシンバスタチンによる治療が行われた。被験者は 2010 年 1 月 10 日に退院した。退院時、被験者は自力で歩行することができたものの、正常な歩行状態にはまだ戻っていないと感じた。錯感覚は完全に消失した。被験者は 2010 年 1 月 10 日には視床梗塞及び脳幹虚血から回復（後遺症あり）したと判断された。不安定歩行を伴う根強い諸障害が持続したため、被験者は理学療法を受けた。治験薬の投与は視床梗塞により中止された。治験責任医師からは、視床梗塞（重度）及び脳幹虚血（重度）の両事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、これらの事象はいずれも被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、視床梗塞及び脳幹虚血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US053-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01164
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（腎生検後血腫） 貧血（貧血） 蛋白尿（蛋白尿）

被験者 US053-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 37 歳の黒人女性であった。2007 年 11 月 13 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 3 月 31 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は、蛋白尿の AE により、2008 年 4 月 25 日に中止された。病歴はなしと報告された。合併症は高コレステロール血症であった。併用薬は、鉄、ヒドロキシクロロキン、レボフロキサシン、prednisone 及び cortisporin であった。

2008 年 3 月 3 日（6 回目の治験薬投与当日）、重度の蛋白尿が認められた。2008 年 4 月 15 日（7 回目の治験薬投与から 15 日後）、血圧の悪化を伴う下肢浮腫及びネフローゼ症候群が認められたため、CT ガイド下腎生検が行われた。24 時間尿採取で 3 g の蛋白尿が確認された。腎生検実施前、Hct が 40.9、国際標準比（INR）が 1.091、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 25.1 であった。腎超音波検査で、皮質のエコー輝度が両側とも増加しており、腎皮質疾患と一致していた。不連続の腫瘤や水腎症は認められなかった。両下肢静脈ドップラースキャンで異常は認められなかった。腎生検は無事完了した。腎生検終了時に CT スキャンでわずかな血腫が認められた。Hct は 35.8 まで減少し、その後に 28.7 と低値を示した。被験者は状態を安定させるため 2008 年 4 月 15 日に入院した。入院中、低血圧及び頻脈（値の記載なし）が時折認められた。2008 年 4 月 15 日の心エコー検査で、左室収縮機能は正常であり、ごくわずかな三尖弁逆流が認められたが肺動脈圧は正常であった。2008 年 4 月 15 日の尿培養で表皮ブドウ球菌の増殖が認められ、汚染菌であると考えられたが、バンコマイシン、フロセミド、カリウム及び propoxyphene／アセトアミノフェンの投与が開始された。脂質プロファイルは、コレステロールが 426、低比重リポ蛋白が 279 であった。被験者に食事指導が行われ、高コレステロール血症治療のためアトルバスタチンの投与が開始された。Hct は 28～31.7%で安定した。2008 年 4 月 18 日、尿培養の結果は陰性で、臨床検査の結果は Hct が 36%であった。2008 年 4 月 19 日、血圧は 102/72 mmHg、心拍数は 83 bpm であった。被験者は 2008 年 4 月 19 日には処置後血腫及び貧血から回復したと判断された [1]。被験者は最終追跡調査来院の時点で蛋白尿からは回復していなかった。治験薬の投与は蛋白尿により 2008 年 4 月 25 日に中止された。治験責任医師からは、蛋白尿（重度）、処置後血腫（中等度）及び貧血（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は腎生検が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

医薬品安全性データベースに入力された追加情報によると、被験者は 2008 年 4 月 19 日に貧血の事象から回復したと判断された [1]。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫、貧血及び蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00729
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	食中毒（食中毒）

被験者 US055-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 65 歳の白人女性であった。2007 年 5 月 1 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 9 月 22 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は白血球破壊性血管炎であった。合併症は、胃炎、変形性関節症、シェーグレン症候群、不安、不眠症及び閉経であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、魚油、メチルプレドニゾロン、omeprazole、ジクロフェナク及びアセトアミノフェン／ジフェンヒドラミンであった。

2007 年 7 月 9 日（4 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は休暇でメキシコに滞在中に食中毒で入院した。処置として、pantoprazole、ブチルスコポラミン、メトクロプラミド、シプロフロキサシン、magaldrate 及び静脈内輸液が投与された。被験者は 2007 年 7 月 10 日に回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、食中毒（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は汚染された食物が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胆石症の SAE も発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-00863 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、食中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00863
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

2007 年 7 月 9 日、被験者 US055-003 は食中毒で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00729 参照）。この事象の発現以降の病歴は、肛門そう痒症であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、魚油、メチルプレドニゾロン、omeprazole、ジクロフェナク、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン及びシクロスポリンであった。

2007 年 11 月 8 日（8 回目の治験薬投与から 23 日後）、被験者は、間欠的な上腹部中央の不快感が 2 週間続いているため来院した。この心窩部痛はより持続的かつ重度なものとなり、悪心も伴った。この痛みは左下腹部痛となり、左背部にも広がった。被験者は hydrocodone／アセトアミノフェン及び omeprazole を服用したが、症状はまったく緩和されなかった。2007 年 11 月 8 日、被験者は腹痛のため入院した。入院時の身体的診察で、右上腹部及び上腹部中央に圧痛が認められ、筋性防御や反跳痛はなかった。黄疸は見られなかった。臨床検査値は、AST が 34、ALT が 47、総ビリルビンが 0.62、アミラーゼが 35、リパーゼが 26、WBC が 5.2 であった。腹部超音波検査で胆石及び総胆管拡張が認められた。腹部 CT スキャンでは、軽度の総胆管拡張（約 8 mm）を伴う胆石症が確認された。憩室炎の所見を伴わない結腸憩室症も認められた。2007 年 11 月 9 日の肝胆道シンチグラフィ（HIDA）スキャンで、総胆管又は胆嚢管の閉塞の所見は認められなかった。待機的腹腔鏡下胆嚢切除術が 2007 年 11 月 11 日に行われた。手術は問題なく完了した。胆嚢生検の結果、2 個の結石の存在と慢性胆嚢炎が確認された。被験者は 2007 年 11 月 11 日には胆石症から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2007 年 12 月 11 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、胆石症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象の原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01224
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）

被験者 US061-007 全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 31 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、特発性血小板減少性紫斑病、片側失明、経口真菌感染、外陰腟真菌感染、関節脱臼、骨盤骨折、肋骨骨折、上肢骨折、肝機能検査値異常、くも膜嚢胞、認知障害及び心臓アブレーションであった。合併症は、心筋症、僧帽弁・三尖弁閉鎖不全症、片側性難聴、クッシング様症状、下痢、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、爪真菌症、靭帯断裂、筋膜疼痛症候群、骨粗鬆症、健忘、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、下肢静止不能症候群、うつ病、水疱性皮膚炎、特発性蕁麻疹及び内出血発生の増加傾向であった。併用薬は、カルベジロール、フロセミド、ファモチジン、ヒドロキシクロロキン、シタロプラム、葉酸、セチリジン、リシノプリル、リセドロン酸、アセチルサリチル酸、ジフェンヒドラミン、エソメプラゾール、カルシウム／ビタミン D、複合ビタミン剤、cyclobenzaprine、prednisone、アルプラゾラム、ゾルピデム、メトトレキサート、ロイコボリン及び薬用石鹸であった。

2008 年 5 月 22 日（8 回目の治験薬投与から 21 日後）、被験者は両眼の黄変を自覚し、右上腹部痛が現れるようになった。2008 年 5 月 22 日の臨床検査の結果、アルカリホスファターゼ（ALP）が 629 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 145 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 248 U/L、総ビリルビンが 2.6 mg/dL、直接ビリルビンが 2.3 mg/dL、アルブミンが 2.8 g/dL であった。被験者は閉塞性黄疸のため 2008 年 5 月 24 日に入院した。2008 年 5 月 24 日、ALP は 683 U/L、AST は 67 U/L、ALT は 173 U/L、総ビリルビンは 4.2 mg/dL、直接ビリルビンは 3.7 mg/dL、アルブミンは 3.0 g/dL であった。2008 年 5 月 26 日、ALP は 626 U/L、AST は 121 U/L、ALT は 202 U/L、総ビリルビンは 2.8 mg/dL、アルブミンは 2.7 g/dL、γグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）は 632 U/L であった。2008 年 5 月 27 日の肝胆イミノ二酢酸スキャンで正常な総胆管と腸運動が確認され、肝臓でのトレーサーの取り込み及び排泄も正常であった。胆嚢は 1 時間又は 4 時間の画像上で視覚的に捉えることができなかったことから、急性胆嚢疾患であると考えられた。2008 年 5 月 28 日、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）で軽度の管拡張が認められた。肝酵素が異常値を示したこと、そして胆石が存在したことから、括約筋小切開術と胆管バルーン掃引が行われた。ERCP 及び磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）の結果、胆嚢切除が必要であると考えられた。2008 年 5 月 29 日、腹腔鏡下胆嚢切除が行われた。術後に急性胆嚢炎と診断された。黄疸は減少し、肝機能値は改善した。被験者は 2008 年 5 月 30 日に退院した。その時点で被験者は急性胆嚢炎から回復（後遺症あり）したと判断された。2008 年 6 月 2 日の臨床検査値は、ALP が 851 U/L、AST が 260 U/L、ALT が 333 U/L、総ビリルビンが 4.1 mg/dL、アルブミンが 4.2 g/dL であった。2008 年 6 月 12 日、AST は 28 U/L と正常値に戻り、ALT は 45 U/L、総ビリルビンは 1.5 mg/dL、ALP は 246 U/L であった。2008 年 7 月 22 日、

総ビリルビンは 0.5 と正常値に戻った。その他の臨床検査値も正常値に戻り、ALP は 97 U/L、ALT は 23 U/L となった。GGT は 108 U/L に減少した。2009 年 3 月 4 日、GGT は 44 U/L と正常範囲内に戻った。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、急性胆嚢炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は胆石が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US062-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01569
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮腟脱（子宮腟脱の悪化） 膀胱瘤（膀胱瘤） 滑液嚢腫（T9～T10 硬膜外滑液嚢腫）

被験者 US062-010 全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 22 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 8 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、椎間板突出＋脊椎椎弓切除、乳房生検＋乳房の良性新生物、食道の良性新生物＋切除、子宮平滑筋腫＋筋腫核出術、月経過多、子宮内膜アブレーション、女性不妊手術及び出産（×3）であった。合併症は、耳鳴、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、非心臓性胸痛、脂肪肝、肋軟骨炎、筋痙縮、変形性脊椎関節症、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、不安、錯乱状態、うつ病、膀胱瘤、子宮腟脱、運動誘発性喘息及び脊髄腫瘍（日付不明）[1] であった。併用薬は、魚油、ロラゼパム、セルトラリン、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、albuterol、フルチカゾン／サルメテロール、hydrocodone、プレガバリン、prednisone、propoxyphene、pantoprazole、スマトリプタン及びガバペンチンであった。

2008 年 9 月、被験者は子宮腟脱の悪化と診断された。2008 年 11 月 24 日（6 回目の治験薬投与から 13 日後）、腹腔鏡補助下腟式子宮摘除術と膀胱瘤修復術（外科的膀胱固定）が行われた。また、卵管及び卵巣も摘除された。手術は全身麻酔下で行われ、推定失血量は 150 mL であった。術後は meperidine を用いた自己調節鎮痛法が行われたが、これにより著しい頻度の悪心と嘔吐が生じた。その後、筋注用 meperidine 及びヒドロキシジンが投与された。その後もかなりの痛みが続き、麻薬性鎮痛剤の静脈内投与を要した。

術後 1 日目の深夜から翌朝にかけて、被験者は、著しいしびれ感と、両下肢を下方に走る電撃痛を訴え始めた。また、脱力の悪化、運動失調及び頭痛も見られた。被験者は歩くことができないと感じた。両下肢ドップラー検査で異常は認められなかった。磁気共鳴画像検査で、滑液嚢腫肥大が認められた。2008 年 12 月 1 日、T8～T9 及び T10 の背側椎弓切除術、滑液嚢腫切除術及び脊髄除圧術が行われた。手術は問題なく完了した。術後、被験者は両下肢の感覚を取り戻し、脱力は改善した。しびれ感は消失し、頭痛は完全に消失した。2008 年 12 月 2 日、エストラジオールパッチの投与が開始された。被験者は理学療法を開始し、2008 年 12 月 4 日に退院してリハビリテーション施設に入所した。被験者は 2008 年 12 月 4 日に子宮腟脱、膀胱瘤及び滑液嚢腫から回復したと判断された。治験薬の投与はこれらの事象により一時中断され、2009 年 1 月 13 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、子宮腟脱（重度）、膀胱瘤（重度）及び滑液嚢腫（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、子宮腟脱及び膀胱瘤は複数の出産、滑液嚢腫は変形性関節症が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮腟脱、膀胱瘤及び滑液嚢腫と本剤との関連性は否定できると考える。