BEL110752試験（旧番号：HGS1006-C1057）

BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）

1. 治験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-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（アジア太平洋地域 41 施設、ラテンアメリカ 38 施設、欧州 11 施設の合計 90 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 5 月 25 日
- 最終の被験者の 8 週間のフォローアップ完了日：2009 年 5 月 19 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。

BEL110752 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、52 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 48 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（治験薬の最終投与 4 週後）とした。48 週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である 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 48 週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。

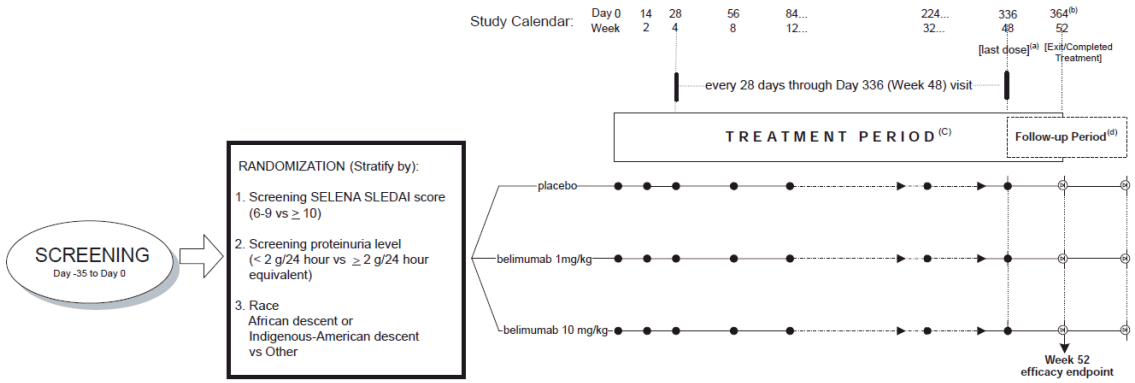


図 1　　試験デザイン

(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 336（48 週時）来院時とした。
(b) 継続試験に移行する被験者の Day 364（52 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 364（52 週時）は、最終来院日とした。
(c) 治療期は、48 週間の治験薬投与期間［Day 0～336（48 週時）］及び 52 週目のフォローアップ来院時［Day 364（52 週時）］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 336、48 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 30 日以上前から安定した 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 71032、400 mg バイアルが 71023、71024、71070 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、いずれの群でも 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 48 週時まで投与した（合計 14 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 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 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
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：24 週時以降の開始を禁止
- アンジオテンシン系降圧薬：16 週時以降の開始を禁止

---

[1] ステロイドの投与量は predonizon で換算した。

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 of SLE Clinics 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（ベースラインからの変化率）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、免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、自己抗体（抗 dsDNA 抗体及び ANA 等）、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）及び B-リンパ球刺激因子（BLyS）とした。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。

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

て絶対値として少なくとも 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%（プラセボ群 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

中間解析は計画しなかった。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全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 回以上投与された全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 回以上投与された全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、全ての解析は 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、全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）を全て満たす被験者を 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

- 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。52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善しなかった被験者は、Treatment failure と判定した。
- 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
  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
- 最初の SRI レスポンスまでの期間
- 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 週時までとした。

【SELENA SLEDAI】

- 12、24 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
- 12、24、52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
- 52 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 週時の PGA スコアの平均変化量
- 12、24、52 週時に PGA の悪化がない（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 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 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 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、評価時点に以下の 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 週時の SLICC 障害指数の変化

【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 で評価した SLE flare それぞれについて、下記の集計を行った。

- 52 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 週間の SLE flare 割合、及び人年当たりの SLE flare 率
- 24～52 週時の SLE flare 割合、及び人年当たりの SLE flare 率

【ステロイド投与量】

- 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 週間における、初めてステロイドを 7.5 mg/日以下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 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 3 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】

- 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 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 12、24、52 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 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 週時までの 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 52 週時点での間で、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。

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 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
- 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 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、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 の標準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 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 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 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 週時の EQ-5D スコア
- 12、24、52 週時の職場生産性調査
- Day 0 から 12、24 又は 52 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 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。

- 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、抗リボソーム P 抗体］及び補体（C3 及び C4）
  - インターフェロン誘導遺伝子

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。

更に、Day 0～52 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。

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。

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 及び C4 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。

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の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

[2] 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。

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（過敏症を含む）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。

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867例が無作為化され、865例（プラセボ群287例、ベリムマブ1 mg/kg群288例、10 mg/kg群290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707例（81.7%）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21%、ベリムマブの各用量群はいずれも17%であった。全体で多かった治験薬の投与中止理由は、有害事象（5.8%）、有効性欠如（4.6%）であり、発現割合は各群で同様であった。

表 1　被験者の内訳（52週時、MITT集団）

	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)	合計 N=865 n (%)	p 値 [1]
完了	226 (78.7)	240 (83.3)	241 (83.1)	707 (81.7)	0.2827
完了せず	61 (21.3)	48 (16.7)	49 (16.9)	158 (18.3)	0.2827
被験者の希望	7 (2.4)	6 (2.1)	3 (1.0)	16 (1.8)	0.3978
有害事象	19 (6.6)	16 (5.6)	15 (5.2)	50 (5.8)	0.7458
有効性欠如	16 (5.6)	12 (4.2)	12 (4.1)	40 (4.6)	0.6520
服薬不遵守	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	1.0000
追跡不能	4 (1.4)	6 (2.1)	3 (1.0)	13 (1.5)	0.5761
治験実施計画書から逸脱	7 (2.4)	2 (0.7)	3 (1.0)	12 (1.4)	0.2027
治験責任医師の判断	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	8 (0.9)	0.9136
その他	4 (1.4)	3 (1.0)	9 (3.1)	16 (1.8)	0.1591
妊娠 [2]	4 (1.4)	3 (1.0)	8 (2.8)	15 (1.8)	-

Data Source: BEL110752 CSR T4, L1-5

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. この他に、プラセボ群の1例（被験者BR001-005）が有害事象（自然流産）、10 mg/kg群の1例（被験者RO005-001）が治験責任医師の判断（妊娠及び人工中絶）で試験を中止した。

試験中止までの期間をKaplan-Meier曲線で図 2に示す。

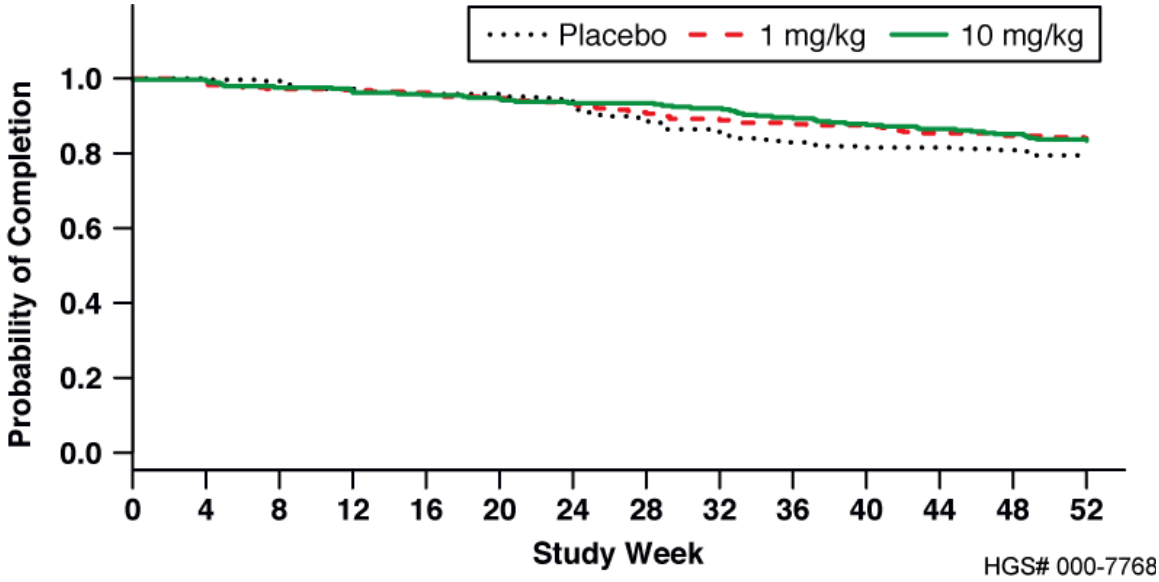


図 2　　試験中止までの期間（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 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 865 例（プラセボ群 287 例、ベリムマブ 1 mg/kg 群 288 例、10 mg/kg 群 290 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 4 例（1 mg/kg 群 3 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 574 例（1 mg/kg 群 285 例、10 mg/kg 群 289 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	288	289	290	867
MITT 集団	287	288	290	865
As-treated 集団	287	288	290	865
PK 集団	NA	285	289	574

Data Source: BEL110752 CSR T2, 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。人種の大部分がアジア人（38%）又はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン（32%）であり、次いで白人（27%）、少数の黒人ーアフリカ系アメリカ人（4%）であった。ほとんどの被験者が女性（95%）であった。平均年齢は 36 歳であり、45 歳以下の被験者の割合（81%）が最も高かった。65 歳以上の被験者の割合は 1.3%であった。

表 3　人口統計学的特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290	合計 N=865	p 値 [1]
性別, n (%)					
女性	270 (94.1)	271 (94.1)	280 (96.6)	821 (94.9)	0.2747
人種 [2], n (%)					
白人	82 (28.6)	76 (26.4)	71 (24.5)	229 (26.5)	0.8659
アジア人	105 (36.6)	106 (36.8)	116 (40.0)	327 (37.8)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	11 (3.8)	8 (2.8)	11 (3.8)	30 (3.5)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	89 (31.0)	98 (34.0)	92 (31.7)	279 (32.3)	
Mixed race	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.6)	
民族, n (%)					
ヒスパニック／ラテン民族	143 (49.8)	141 (49.0)	136 (46.9)	420 (48.6)	0.7696
地域, n (%)					
東欧	33 (11.5)	34 (11.8)	31 (10.7)	98 (11.3)	0.9697
ラテンアメリカ	145 (50.5)	143 (49.7)	140 (48.3)	428 (49.5)	
アジア	103 (35.9)	106 (36.8)	115 (39.7)	324 (37.5)	
オーストラリア	6 (2.1)	5 (1.7)	4 (1.4)	15 (1.7)	
年齢（歳）					
平均値（SD）	36.2 (11.8)	35.0 (10.6)	35.4 (10.8)	35.5 (11.1)	0.3929
範囲	18, 69	18, 67	18, 71	18, 71	
年齢（歳）, n (%)					
45 歳以下	225 (78.4)	236 (81.9)	236 (81.4)	697 (80.6)	0.6619
45 歳超～65 歳未満	57 (19.9)	48 (16.7)	52 (17.9)	157 (18.2)	
65 歳以上～75 歳未満	5 (1.7)	4 (1.4)	2 (0.7)	11 (1.3)	
体重（kg）					
平均値（SD）	61.7 (12.3)	60.5 (13.2)	61.5 (13.4)	61.2 (12.9)	0.5063
範囲	34.7, 127.6	35.8, 120.0	36.0, 128.5	34.7, 128.5	

Data Source: BEL110752 CSR T7

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 5 グループの人種間で算出した。

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、ベリムマブの各用量群の 5.0 年に対しプラセボ群では 5.9 年であった。一方で、ベースラインの SLE の疾患活動性は各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高く、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者が約 53%を占め、平均スコアは 9.8 点であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290	合計 N=865	p 値 [1]
SLE 罹患期間（年）[2]					
平均値（SD）	5.93 (6.17)	4.96 (4.58)	5.03 (5.07)	5.31 (5.32)	0.0519
BILAG, n (%)					
1A 以上及び／又は 2B 以上 [3]	166 (57.8)	166 (57.6)	172 (59.3)	504 (58.3)	0.9056
1A 以上 [4]	52 (18.1)	58 (20.1)	54 (18.6)	164 (19.0)	0.8138
1B 以上 [5]	259 (90.2)	255 (88.5)	258 (89.0)	772 (89.2)	0.7882
SELENA SLEDAI スコア [6], n (%)					
0～3 点	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)	8 (0.9)	0.2332
4～9 点	128 (44.6)	145 (50.3)	127 (43.8)	400 (46.2)	
10～11 点	75 (26.1)	53 (18.4)	72 (24.8)	200 (23.1)	
12 点以上	83 (28.9)	86 (29.9)	88 (30.3)	257 (29.7)	
SELENA SLEDAI スコア（点）					
平均値（SD）	9.70 (3.62)	9.56 (3.78)	9.97 (3.88)	9.75 (3.76)	0.4114
SFI[7], n (%)					
1 回以上の SLE flare	57 (19.9)	53 (18.4)	56 (19.3)	166 (19.2)	0.9041
重度の SLE flare	1 (0.3)	5 (1.7)	4 (1.4)	10 (1.2)	0.3229
PGA スコア, n (%)					
0～1 点	43 (15.0)	38 (13.2)	32 (11.0)	113 (13.1)	0.5698
1 点超～2.5 点	243 (84.7)	247 (85.8)	256 (88.3)	746 (86.2)	
2.5 点超～3 点	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	6 (0.7)	
PGA スコア（点）					
平均値（SD）	1.42 (0.48)	1.42 (0.47)	1.41 (0.45)	1.42 (0.47)	0.9717
SLICC 障害指数（点）					
平均値（SD）	0.55 (0.93)	0.60 (1.06)	0.55 (1.00)	0.57 (1.00)	0.8011
尿蛋白, n (%)					
0.5 g/24 hr 未満	215 (74.9)	216 (75.0)	220 (75.9)	651 (75.3)	0.8440
0.5 g/24 hr～1 g/24 hr 未満	20 (7.0)	23 (8.0)	22 (7.6)	65 (7.5)	
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	31 (10.8)	23 (8.0)	29 (10.0)	83 (9.6)	
2 g/24 hr 以上	21 (7.3)	26 (9.0)	19 (6.6)	66 (7.6)	
尿蛋白（g/24 hr）					
平均値（SD）	0.62 (1.15)	0.63 (1.13)	0.54 (0.91)	0.60 (1.07)	0.5874

Data Source: BEL110752 CSR T10, TA81

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. 3 群比較の p 値は、尤度比検定で算出した。
7. 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 ANA 陽性であった被験者の割合は全体で 94%であったが、抗 dsDNA 抗体では 75%であった。ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者の割合は 98%であった。補体が基準値下限（LLN）より低値であった被験者の割合は、C3 が 49%及び C4 が 59%であった。検出限界以上の BLyS 濃度を示した被験者の割合は全体で 97%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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290	合計 N=865	p 値
抗 dsDNA 抗体					
n	287	288	290	865	0.3276[1]
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	205 (71.4)	221 (76.7)	218 (75.2)	644 (74.5)	
平均値（SD）, IU/mL	144.41 (63.66)	146.17 (61.83)	144.36 (62.03)	145.00 (62.39)	
ANA[2]					
n	287	288	290	865	0.2578[1]
陽性（80 倍以上）, n (%)	264 (92.0)	272 (94.4)	276 (95.2)	812 (93.9)	
平均値（SD）, 倍	880.85 (465.62)	851.42 (482.90)	902.62 (475.92)	878.39 (474.85)	
ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体					
n	287	288	290	865	0.9435[1]
陽性[3], n (%)	280 (97.6)	281 (97.6)	284 (97.9)	845 (97.7)	
抗 Sm 抗体					
n	287	288	287	862	0.9325[1]
陽性（15 U/mL 以上）, n (%)	101 (35.2)	102 (35.4)	105 (36.6)	308 (35.7)	
平均値（SD）, U/mL	1152.30 (4547.10)	437.90 (1276.03)	504.82 (1470.95)	694.98 (2847.23)	
aCL 抗体[4]					
n	287	288	288	863	0.1134[1]
陽性, n (%)	88 (30.7)	106 (36.8)	111 (38.5)	305 (35.3)	
抗リボソーム P 抗体					
n	281	282	281	844	0.1505[1]
陽性（25 EU/mL 超）, n (%)	80 (28.5)	79 (28.0)	62 (22.1)	221 (26.2)	
平均値（SD）, EU/mL	72.89 (35.84)	65.77 (36.33)	66.65 (37.35)	68.59 (36.42)	
IgG 抗体					
n	287	288	290	865	0.8644[5]
平均値（SD）, g/L	17.16 (5.99)	17.41 (6.24)	17.21 (5.57)	17.26 (5.93)	
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	146 (50.9)	140 (48.6)	151 (52.1)	437 (50.5)	
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	1 (0.3)	0	3 (1.0)	4 (0.5)	
IgA 抗体					
n	287	288	290	865	0.1757[5]
平均値（SD）, g/L	3.12 (1.33)	3.32 (1.41)	3.15 (1.38)	3.20 (1.38)	
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	33 (11.5)	40 (13.9)	36 (12.4)	109 (12.6)	
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (2.4)	12 (1.4)	
IgM 抗体					
n	287	288	290	865	0.6181[5]
平均値（SD）, g/L	1.17 (0.83)	1.11 (0.65)	1.16 (0.71)	1.15 (0.73)	
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	12 (4.2)	10 (3.5)	9 (3.1)	31 (3.6)	
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	37 (12.9)	32 (11.1)	33 (11.4)	102 (11.8)	
補体（C3）					
n	287	288	290	865	0.3116[5]
平均値（SD）, mg/L	937.80 (313.08)	897.95 (303.41)	917.24 (321.45)	917.64 (312.81)	
低値（900 mg/L 未満）, n (%)	132 (46.0)	148 (51.4)	147 (50.7)	427 (49.4)	
補体（C4）					
n	287	288	290	865	0.4894[5]
平均値（SD）, mg/dL	16.07 (9.60)	15.17 (9.37)	15.32 (10.00)	15.52 (9.66)	
低値（16 mg/dL 未満）, n (%)	160 (55.7)	173 (60.1)	180 (62.1)	513 (59.3)	
CRP					
N	280	285	286	851	0.9638[1]
陽性（3 mg/L 超）, n (%)	114 (40.7)	119 (41.8)	119 (41.6)	352 (41.4)	
平均値（SD）, mg/L	12.97 (17.65)	12.10 (12.46)	12.10 (11.92)	12.38 (14.16)	

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290	合計 N=865	p 値
BLyS					
n	283	285	285	853	0.0987[1]
検出限界（0.5 ng/mL）以上, n (%)	273 (96.5)	273 (95.8)	281 (98.6)	827 (97.0)	
平均値（SD）, ng/mL	1.80 (1.53)	1.79 (1.61)	1.82 (2.79)	1.80 (2.07)	

Data Source: BEL110752 CSR T13, T14, T15, Table 6-6
1. 3 群比較の p 値は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定で算出した。
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。
5. 連続データの 3 群比較の p 値は分散分析で算出した。

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 15%超）は、グルココルチコイド（96%）、抗マラリア薬（67%）、その他の免疫抑制薬（42%）、アンジオテンシン系降圧薬（21%）、NSAID（20%）であった。抗マラリア薬の投与を受けていた被験者の割合が、ベリムマブ 10 mg/kg 群（64%）と比べてプラセボ群（70%）で高かったことを除き、各群で同様であった。

ベースラインにステロイド（7.5 mg/日超）の全身投与を受けていた被験者の割合は、プラセボ群の 67%に対しベリムマブの各用量群ではいずれも約 70%であった。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はプラセボ群 12%、1 mg/kg 群 8%、10 mg/kg 群 7%であり、ミコフェノール酸モフェチルではプラセボ群 6%、1 mg/kg 群 5%、10 mg/kg 群 6%であった。

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。主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率において、ベリムマブ 10 mg/kg 群（58%）のプラセボ群（44%）に対する優越性が検証された（p=0.0006）。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。10 mg/kg 群とプラセボ群の差より小さかったが、1 mg/kg 群（51%）でもプラセボ群（44%）に対する優越性が検証された（p=0.0129）。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ベリムマブの各用量群で 1 を超えており、52 週時にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が優れた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）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
SRI レスポンダー, n (%)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
プラセボ群との差, %	-	7.83	14.03
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.55 (1.10, 2.19)	1.83 (1.30, 2.59)
p 値 [1]	-	0.0129	0.0006

Data Source: BEL110752 CSR TE1.1
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 週時の SRI レスポンダーの構成要素である 3 つの評価基準において、1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い改善を示した。ただし、1 mg/kg 群は、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では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（p=0.1064）。

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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	132 (46.0)	153 (53.1)	169 (58.3)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.51 (1.07, 2.14)	1.71 (1.21, 2.41)
p 値 [1]	-	0.0189	0.0024
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	199 (69.3)	227 (78.8)	231 (79.7)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.68 (1.15, 2.47)	1.74 (1.18, 2.55)
p 値 [2]	-	0.0078	0.0048
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3], n (%)	210 (73.2)	226 (78.5)	236 (81.4)
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[4]	-	1.38 (0.93, 2.04)	1.62 (1.09, 2.42)
p 値 [4]	-	0.1064	0.0181

Data Source: BEL110752 CSR TE1.3
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 つ以上ない被験者
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 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 8 に示す。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」、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更による「Treatment failure」であった。各内訳の被験者の割合には用量依存性の傾向（プラセボ群で高く、10 mg/kg 群で低い）が認められた。

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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
SRI レスポンダー, n (%)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	162 (56.4)	140 (48.6)	123 (42.4)
試験中止 [1]（Treatment failure による試験中止を除く）	38 (13.2)	34 (11.8)	31 (10.7)
Treatment failure[2]	30 (10.5)	21 (7.3)	18 (6.2)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3], n (%)	87 (30.3)	80 (27.8)	72 (24.8)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3], n (%)	7 (2.4)	5 (1.7)	2 (0.7)
PGA の悪化あり [3]	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	1 (0.3)	0

Data Source: BEL110752 CSR TE1.4

1. 試験を中止し、Day 364 (±28 日)来院データのない被験者
2. 52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たすが、併用禁止薬又は SLE の標準治療の基準を超えた変更により試験を中止した被験者
3. 併用禁止薬又は SLE の標準治療の基準を超えた変更はなく、試験中止に至らなかった被験者
4. 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。全ての感度分析で、10 mg/kg 群の 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（いずれも $p<0.003$）。1 mg/kg 群では、Per-protocol 解析及び LOCF 解析でプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率を示し（いずれも $p<0.05$）、共変量で未調整の解析及び完了例を対象とした解析でも同様の傾向が示された（いずれも $p<0.07$）。完了例を対象とした解析では、試験を中止した被験者及び Treatment failure の被験者を除外しているため、レスポンダー率はいずれの群でも高かった。

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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
SRI レスポンダー(共変量で未調整の解析), n (%)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
プラセボ群との差, %	-	7.83	14.03
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.37 (0.99, 1.90)	1.76 (1.27, 2.45)
p 値 [1]	-	0.0602	0.0008
SRI レスポンダー(LOCF 解析、調整済み), n (%)	137 (47.7)	155 (53.8)	182 (62.8)
プラセボ群との差, %	-	6.08	15.02
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.44 (1.02, 2.03)	1.94 (1.37, 2.76)
p 値 [2]	-	0.0402	0.0002
SRI レスポンダー(完了例を対象とした解析、調整済み), n (%)	125/225 (55.6)	144/236 (61.0)	165/240 (68.8)
プラセボ群との差, %	-	5.46	13.19
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.46 (0.98, 2.18)	1.87 (1.24, 2.81)
p 値 [2]	-	0.0639	0.0027
SRI レスポンダー(Per-protocol 解析、調整済み), n (%)	122/278 (43.9)	145/278 (52.2)	164/281 (58.4)
プラセボ群との差, %	-	8.27	14.48
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.56 (1.10, 2.22)	1.86 (1.31, 2.65)
p 値 [2]	-	0.0123	0.0005

Data Source: BEL110752 CSR TE1.5, TE1.6, TE1.7, TE1.8

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

14.2. 52 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。ベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率はプラセボ群と比べて高く、10 mg/kg 群では 24～52 週時、1 mg/kg 群では 28～52 週時に統計学的に有意な差が示された（p<0.05）。

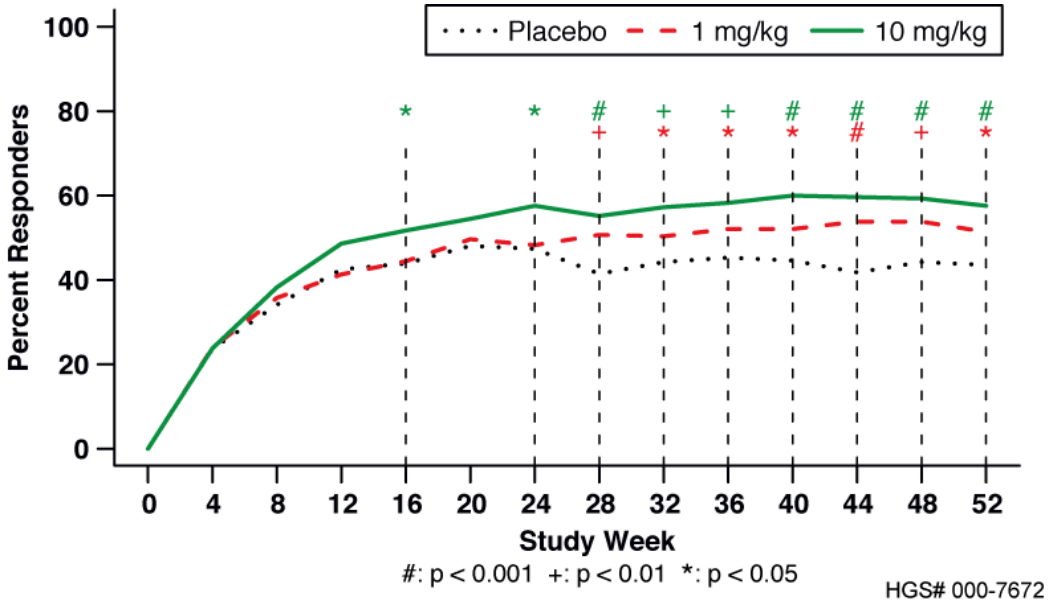


図 3　SRI レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE2.1, Figure 7-3

52 週時の SRI レスポンダーを対象とした、52 週時までの SRI レスポンスの持続期間を表 10 に示す。52 週時の SRI レスポンダーを対象とした、52 週時までの SRI レスポンスの持続期間はプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で統計学的に有意に長く（p=0.0194）、1 mg/kg 群でも同様の傾向が認められた（p=0.0730）。レスポンスの持続期間は、プラセボ群で約 26 週間、1 mg/kg 群で約 30 週間、1 mg/kg 群で約 31 週間であった。

表 10　52 週時までの SRI レスポンスの持続期間
（MITT 集団のうち 52 週時の SRI レスポンダー）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
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	125	148	167
平均値（SE），日	181.63 (11.25)	206.59 (9.62)	215.56 (8.32)
p 値 [1]	-	0.0730	0.0194

Data Source: BEL110752 CSR TE3.2
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。

14.3. 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 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 に記載した。

10 mg/kg 群では、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合が 12 週時までにプラセボ群と比べて高くなり、24～52 週時には統計学的に有意な差が連続して示された（p<0.05）。また、1 mg/kg 群では、40～52 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い改善が示された。

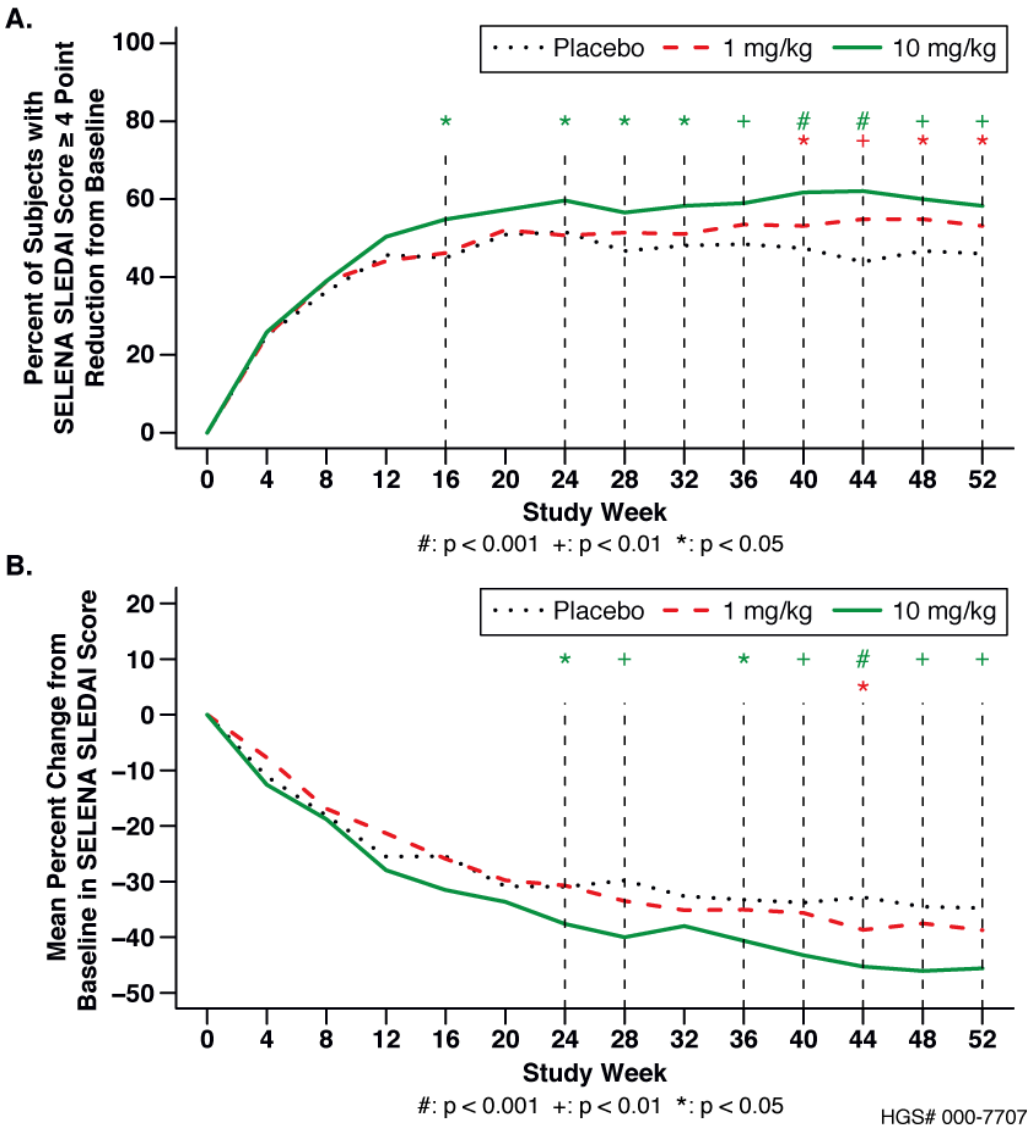


図 4　SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及び ベースラインからの変化率の推移

Data Source: BEL110752 CSR TE7.1, TE7.12, Figure 7-6
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 SLE flare の要約を表 11、最初の SLE flare までの期間を図 5 に示す。52 週間における最初の SLE flare までの期間（中央値）は、プラセボ群（84 日）と比べてベリムマブの各用量群の方が長かった（1 mg/kg 群で 126 日、10 mg/kg 群で 119 日）。24～52 週時の評価では、プラセボ群 112 日、1 mg/kg 群 207 日、10 mg/kg 群 182 日であった。

52 週間の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 25%（p=0.0026）、10 mg/kg 群で 24%（p=0.0036）低下した。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 24%（p=0.1342）、10 mg/kg 群で 43%（p=0.0055）低下した。

表 11　SFI で定義した SLE flare の要約（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
SLE flare [1]			
n (%)[2]	230 (80.1)	203 (70.5)	205 (70.7)
最初の SLE flare までの期間の中央値（範囲），日 [3]	84 (1, 368)	126 (5, 375)	119 (1, 367)
ハザード比（95% CI）[4]	-	0.75 (0.62, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)
p 値 [4]	-	0.0026	0.0036
重度の SLE flare [1]			
n (%)[2]	66 (23.0)	51 (17.7)	40 (13.8)
最初の SLE flare までの期間の中央値（範囲），日 [3]	- (5, 371)	- (5, 364)	- (1, 366)
ハザード比（95% CI）[4]	-	0.76 (0.52, 1.09)	0.57 (0.39, 0.85)
p 値 [4]	-	0.1342	0.0055
人年当たりの SLE flare 率 [5]			
n	284	286	287
平均値（SE）	3.22 (0.17)	2.50 (0.17)	2.37 (0.16)
p 値 [6]	-	0.0012	0.0002
人年当たりの重度の SLE flare 率 [5]			
平均値（SE）	0.92 (0.12)	0.80 (0.12)	0.59 (0.10)
p 値 [6]	-	0.3544	0.0381

Data Source: BEL110752 CSR TE7.2.1, TE7.3, TE7.14, TE7.15

1. 最終来院時で打切りとした。死亡した 9 例のうち SLE flare が認められなかった被験者は、死亡時点で打切りとした。SELENA SLEDAI スコアが 3 点以上悪化した被験者は軽度／中等度の SLE flare とした。

2. 52 週間に 1 回以上の SLE flare が認められた被験者数（%）

3. 25%点及び／又は 75%点が算出不能であったため、範囲（最小値、最大値）を示した。また、重度の SLE flare を発現した被験者の割合は 50%未満であったため、中央値は算出不能であった。

4. プラセボ群とベリムマブの各用量群との比較は、ベースラインの層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。

5. Day 28 より前に試験中止に至っていない被験者又は併用禁止薬や SLE の標準治療の変更により Treatment failure と判定されていない被験者を含めた。試験中止又は Treatment failure より前の欠測は SLE flare なしとして取り扱った。

6. ベリムマブの各用量群とプラセボ群との比較は、ベースラインの層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

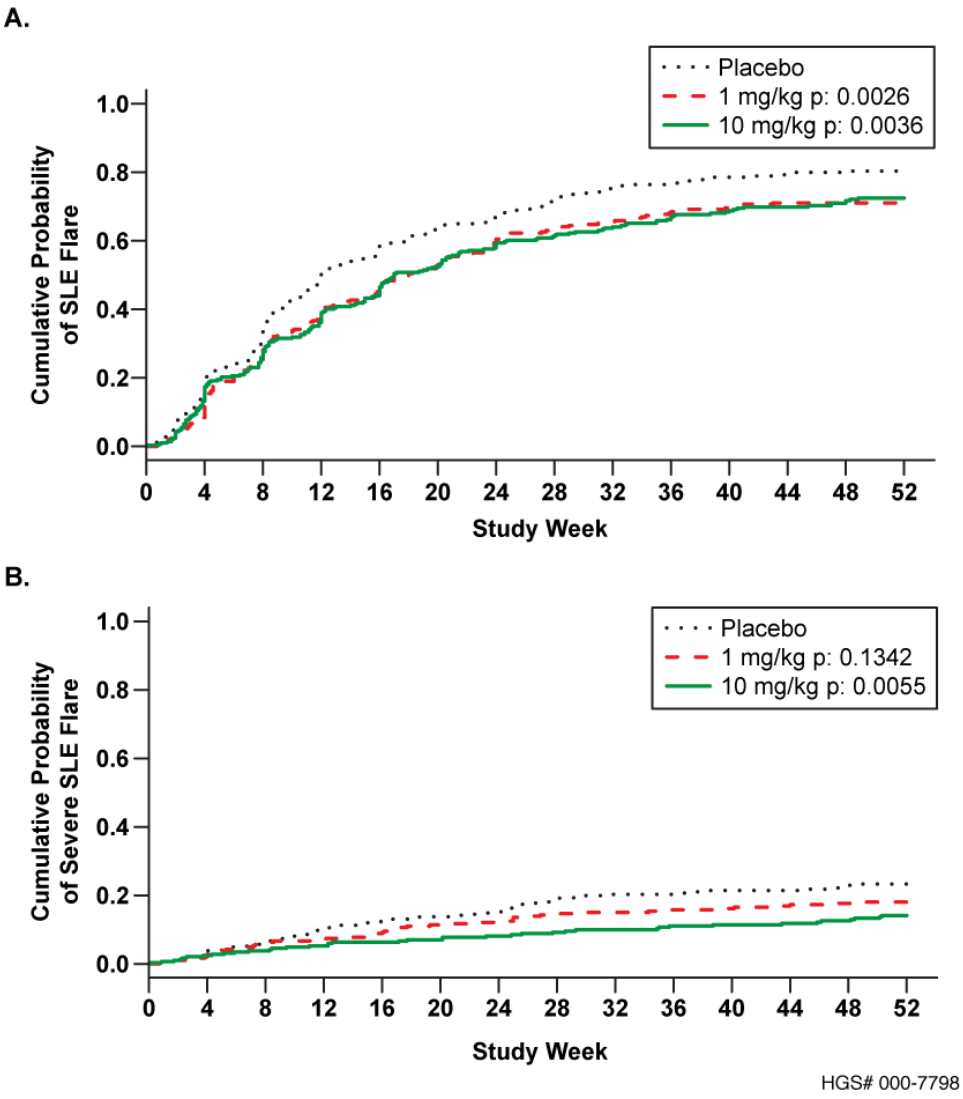


図 5　　SFI で定義した最初の SLE flare までの期間（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE7.2.1, TE7.3, Figure 7-7
A: SLE flare、B: 重度の SLE flare

14.4. 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 12 に示す。52 週時に PGA が悪化していない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は、表 7 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率は、プラセボ群（22%減少）と比べて 1 mg/kg 群（30%減少、p=0.0342）及び 10 mg/kg 群（37%減少、p<0.0001）の方が統計学的に有意な改善を示した。

表 12　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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
ベースラインからの変化率（%）			
平均値（SE）	-22.44 (2.64)	-29.50 (2.17)	-36.75 (2.39)
p 値 [1]	-	0.0342	<0.0001
ベースラインからの変化量（点）			
平均値（SE）	-0.39 (0.03)	-0.44 (0.03)	-0.54 (0.03)
p 値 [1]	-	0.2712	0.0003

Data Source: BEL110752 CSR TE8.1, TE8.2
1. 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 スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

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。PGA スコアのベースラインからの平均変化率の統計学的に有意な改善は、ベリムマブの各用量群で 4～8 週時までに認められ、52 週時まで持続した（いずれも $p<0.05$）。

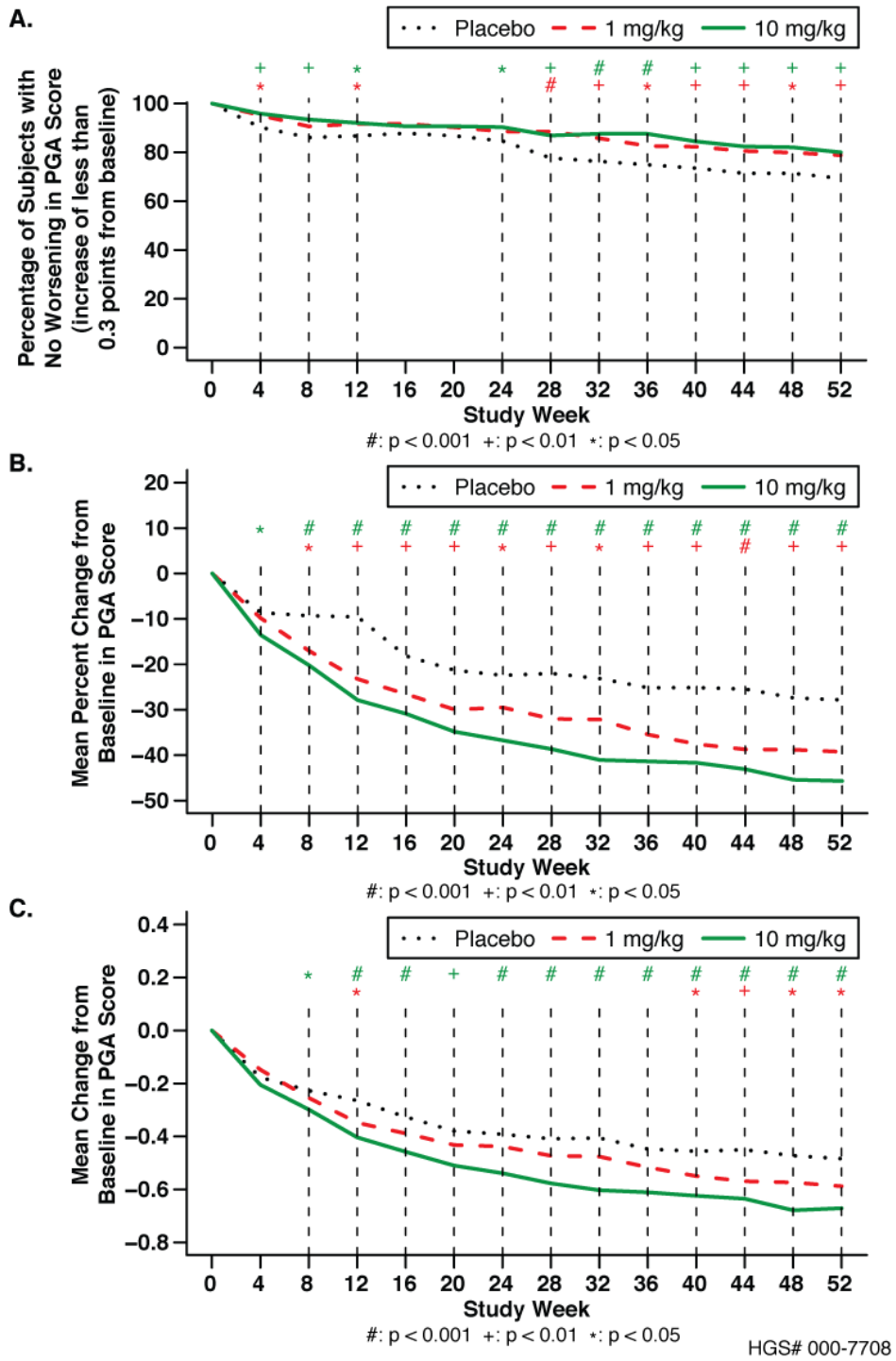


図 6　PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE14.1, TE14.3, TE14.2, Figure 7-9
A: 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

14.5. 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、BILAG レスポンダー率の推移を図 7 に示す。52 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の詳細は、表 7 に記載した。

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は、4 週時までにはプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が高くなり、28～52 週時には統計学的に有意な差が示された（$p < 0.05$）。1 mg/kg 群は、20 週時までにはプラセボ群と比べて数値的に高くなり、28 及び 44 週時に統計学的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

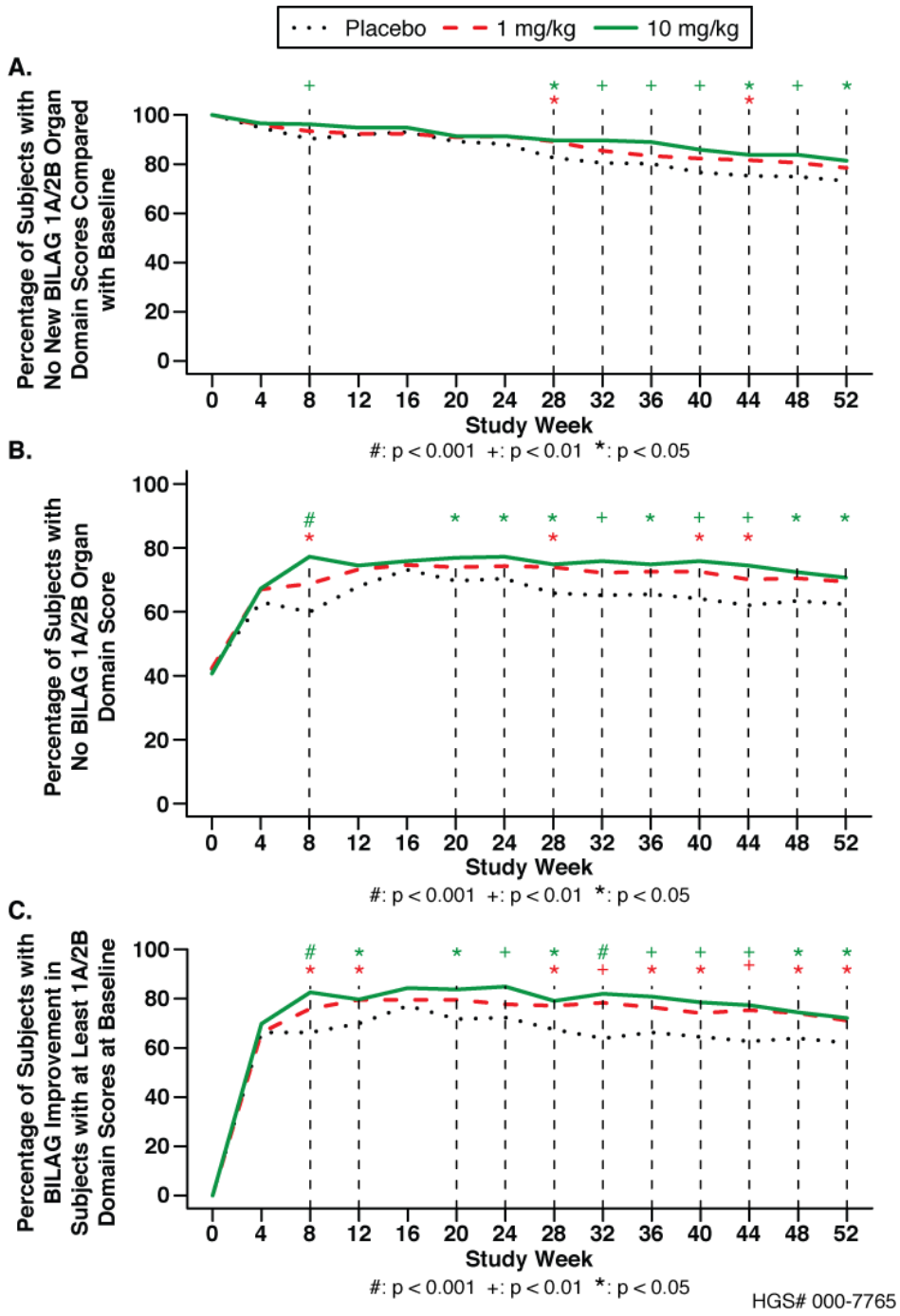


図 7　BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合、1A/2B のない被験者の割合、BILAG レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE9.1, TE9.2, TE9.3, Figure 7-10
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、ベースラインと評価時点の比較で、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、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

52 週間における BILAG で定義した SLE flare を表 13 に示す。SLE flare（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 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 10 mg/kg 群で 42%（p=0.0016）及び 1 mg/kg 群で 11%（p=0.4804）低下した。

表 13　52 週間における BILAG で定義した SLE flare（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
最初の SLE flare（1A/2B の悪化 [1]）までの期間 [2]			
SLE flare 例数 [3], n (%)	86 (30.0)	77 (26.7)	54 (18.6)
中央値（範囲）[4]	- (24, 367)	- (27, 368)	- (1, 366)
プラセボ群とのハザード比（95% CI）[5]	-	0.89 (0.66, 1.22)	0.58 (0.41, 0.81)
p 値 [5]	-	0.4804	0.0016
最初の SLE flare（1A の悪化 [6]）までの期間（Post-hoc 解析）			
SLE flare 例数 [3], n (%)	58 (20.2)	54 (18.8)	29 (10.0)
中央値（範囲）[4]	- (24,367)	- (27, 351)	- (1, 366)
プラセボ群とのハザード比（95% CI）[5]	-	0.88 (0.61, 1.28)	0.45 (0.28, 0.70)
p 値 [5]	-	0.4997	0.0004
人年当たりの SLE flare（1A/2B の悪化 [1]）率 [7]			
n	284	286	287
平均値（SE）	1.21 (0.14)	1.04 (0.14)	0.75 (0.11)
p 値 [8]	-	0.3225	0.0104

Data Source: BEL110752 CSR TE9.6, TA8.1, TE9.11

1. 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 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
2. 最終来院時で打切りとした。死亡した 9 例のうち SLE flare が認められなかった被験者は、死亡時点で打切りとした。
3. 52 週間に 1 回以上 SLE flare が認められた被験者数（%）
4. 25%点及び／又は 75%点が算出できなかったため、範囲（最小値、最大値）を示した。SLE flare が認められた被験者が 50%未満であったため、SLE flare までの期間の中央値は算出不能であった。
5. ベリムマブの各用量群とプラセボ群との比較は、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）及び層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。
6. 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 1 つ以上
7. Day 28 より前に試験中止に至っていない被験者又は併用禁止薬や SLE の標準治療の変更により Treatment failure と判定されていない被験者を含めた。試験中止又は Treatment failure より前の欠測は SLE flare なしとして取り扱った。
8. ベリムマブの各用量群とプラセボ群との比較は、ベースラインの層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

14.6. ステロイド投与量

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（プラセボ群 192 例、1 mg/kg 群 204 例、10 mg/kg 群 204 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 14 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（12%）と比べて 1 mg/kg 群（21%、p=0.0252）及び 10 mg/kg 群（19%、p=0.0526）の方が高かった。

表 14　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=192	1 mg/kg 群 N=204	10 mg/kg 群 N=204
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 (%)	23 (12.0)	42 (20.6)	38 (18.6)
プラセボ群との差（%）	-	8.61	6.65
プラセボ群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.89 (1.08, 3.31)	1.75 (0.99, 3.08)
p 値[1]	-	0.0252	0.0526

Data Source: BEL110752 CSR TE11.1
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。ベースラインのステロイド投与量は、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。
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のうち 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合は、24 週時までに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くなり、52 週時まで維持された。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、1 mg/kg 群では 48 週時（p=0.0652）を除く 32～52 週時（p<0.05）であり、10 mg/kg 群では 36 及び 52 週時（p<0.05）であった（図 8 の A）。なお、ステロイドの減量が 52 週時まで持続する可能性は、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［52 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 1.60（p=0.0465）及び 10 mg/kg 群 1.96（p=0.0032）］。

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 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、32～52 週時に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低くなった（$p < 0.05$）。1 mg/kg 群でも、32～52 週時にはプラセボ群と比べて 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合が低かったが、統計学的に有意な群間差は認められなかった（図 8 の B）。52 週時に 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、プラセボ群の 36%と比べて 1 mg/kg 群では 30%（p=0.5576）及び 10 mg/kg 群では 20%（p=0.0196）であった。

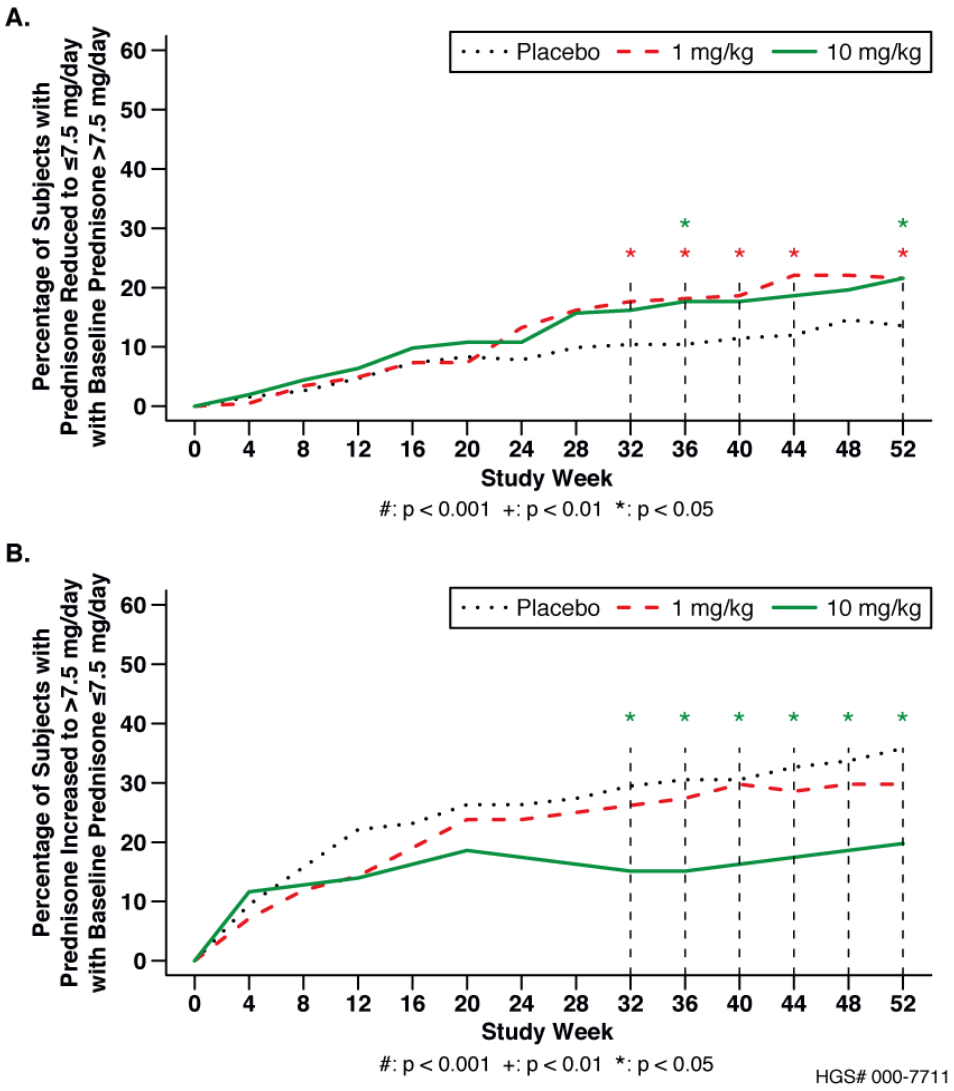


図 8　ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE12.6, TE12.7, Figure 7-13
注：規定来院日の前 7 日間のステロイド投与量（1 日当たりの平均値）を解析に用いた。
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）。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）

14.7. SLICC 障害指数

52 週間に SLICC 障害指数のスコアがベースラインから変化なし又は改善（スコアが変化なし又は減少）した被験者の割合はプラセボ群 87.8%、1 mg/kg 群 88.9%、10 mg/kg 群 91.7%であり、群間差は認められなかった。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にも群間差は認められず、プラセボ群 0.05 点、1 mg/kg 群 0.07 点、10 mg/kg 群 0.03 点であった。

14.8. 腎炎 Flare

10 mg/kg 群では腎炎 Flare の発現リスクがプラセボ群と比べて 70%低下したが（ハザード比 0.30、p=0.0333）、1 mg/kg 群ではプラセボ群と同程度であった（ハザード比 0.87、p=0.7190）。52 週間に腎炎 Flare を発現した被験者は少なく、プラセボ群 13 例、1 mg/kg 群 12 例、10 mg/kg 群 4 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。

14.9. サブグループ解析

治療、サブグループ、治療及びサブグループの交互作用を主効果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（欧州 vs. ラテンアメリカ vs. アジア vs. オーストラリア）
- 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 15 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。

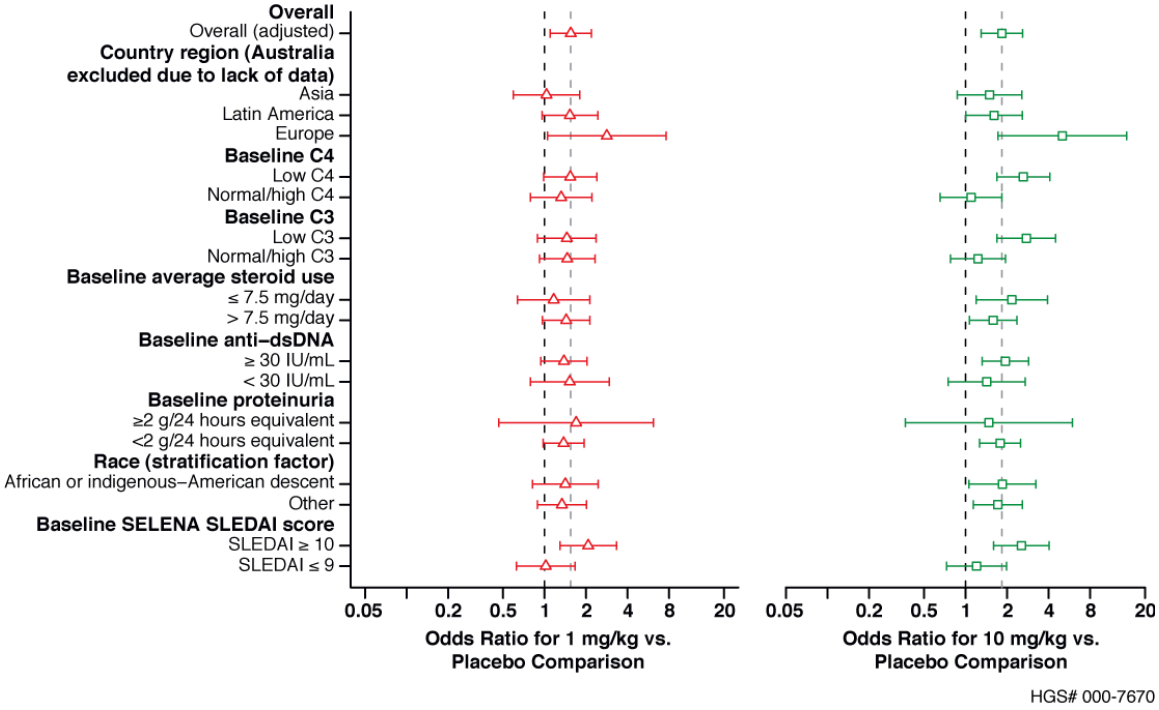


図 9　　サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 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、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別のサブグループ解析（9 点以下 vs. 10 点以上）では、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（表 15）。全体集団と比べた SRI レスポンダー率は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下の被験者集団ではいずれの投与群でも低く（プラセボ群 36%、1 mg/kg 群 37%、10 mg/kg 群 41%）、10 点以上の被験者集団ではいずれの投与群でも高かった（プラセボ群 49%、1 mg/kg 群 67%、10 mg/kg 群 71%）。ベリムマブの各用量群とプラセボ群の SRI レスポンダー率の差は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下の被験者集団（1 mg/kg 群 0.5%、10 mg/kg 群 4.3%）と比べて 10 点以上の被験者集団（1 mg/kg 群 18%、10 mg/kg 群 22%）の方が大きく、統計学的に有意な交互作用が示された（1 mg/kg 群 p=0.0409、10 mg/kg 群 p=0.0312）。この結果から、疾患活動性の高い被験者ではベリムマブの治療効果の頑健性がより高いことが示唆された。更に、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが高い被験者と比べて低い被験者の方が SELENA SLEDAI スコアで 4 点以上の改善（SRI レスポンダーの構成要素の 1 つ）は示しにくいことが、プラセボ群とベリムマブの各用量群の差の検出力を低下させた可能性が考えられた。

この他に、ベースラインの補体（C3 及び C4）のサブグループ解析（基準範囲内／高値 vs. 低値）でも、治療効果（プラセボ群 vs. 10 mg/kg 群）に対する有意な交互作用が示された。ベースラインの C3 が基準範囲内／高値の被験者集団の SRI レスポンダー率はプラセボ群 53%、1 mg/kg 群 62%、10 mg/kg 群 58%であり、低値の被験者集団ではプラセボ群 33%、

1 mg/kg 群 41%、10 mg/kg 群 57%であった。10 mg/kg 群とプラセボ群の SRI レスポンダー率の差は、ベースラインの C3 が基準範囲内／高値の被験者集団（5.1%）と比べて低値の被験者集団（25%）の方が大きく、統計学的に有意な交互作用が示された（p=0.0183）。
10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率は、ベースラインの C3 が基準範囲内／高値（58%）及び低値（57%）の被験者集団で同様であったことから、この交互作用はプラセボ群のサブグループ間の SRI レスポンダー率の差（C3 が基準範囲内／高値 53%、低値 33%）に起因すると考えられた。

同様に、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値の被験者集団の SRI レスポンダー率はプラセボ群 56%、1 mg/kg 群 63%、10 mg/kg 群 58%であり、低値の被験者集団ではプラセボ群 34%、1 mg/kg 群 44%、10 mg/kg 群 57%であった。10 mg/kg 群とプラセボ群の SRI レスポンダー率の差は、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値の被験者集団（2.3%）と比べて低値の被験者集団（23%）の方が大きく、統計学的に有意な交互作用が示された（p=0.0118）。
10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率は、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値（58%）及び低値（57%）の被験者集団で同様であったことから、この交互作用はプラセボ群のサブグループ間の SRI レスポンダー率の差（C4 が基準範囲内／高値 56%、低値 34%）に起因すると考えられた。

以上の結果、C3 及び C4 のいずれのサブグループ解析でも 10 mg/kg 群とプラセボ群との比較において有意な交互作用が認められた。しかし、同様の交互作用が 1 mg/kg 群とプラセボ群との比較では認められておらず、結果の解釈には注意が必要である。

表 15　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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
全体集団	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
地域			
欧州	12/33 (36.4)	21/34 (61.8)	23/31 (74.2)
ラテンアメリカ	71/145 (49.0)	85/143 (59.4)	85/140 (60.7)
アジア	40/103 (38.8)	42/106 (39.6)	56/115 (48.7)
オーストラリア	2/6 (33.3)	0/5 (0)	3/4 (75.0)
交互作用の p 値 [1]	-	0.3605	0.1800
ベースラインの C3			
基準範囲内／高値	82/155 (52.9)	87/140 (62.1)	83/143 (58.0)
低値	43/132 (32.6)	61/148 (41.2)	84/147 (57.1)
交互作用の p 値 [1]	-	0.9836	0.0183
ベースラインの C4			
基準範囲内／高値	71/127 (55.9)	72/115 (62.6)	64/110 (58.2)
低値	54/160 (33.8)	76/173 (43.9)	103/180 (57.2)
交互作用の p 値 [1]	-	0.6609	0.0118
ベースラインのステロイド投与量 [2]			
0～7.5 mg/日以下	35/95 (36.8)	34/84 (40.5)	48/86 (55.8)
7.5 mg/日超	90/192 (46.9)	114/204 (55.9)	119/204 (58.3)
交互作用の p 値 [1]	-	0.5715	0.3947

SRI レスポンダー, n/N (%)	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
ベースラインの抗 dsDNA 抗体価			
30 IU/mL 未満	43/82 (52.4)	42/67 (62.7)	44/72 (61.1)
30 IU/mL 以上	82/205 (40.0)	106/221 (48.0)	123/218 (56.4)
交互作用の p 値 [1]	-	0.8026	0.4186
ベースラインの尿蛋白（層別因子）			
2 g/24 hr 未満又は同等	120/266 (45.1)	139/262 (53.1)	161/271 (59.4)
2 g/24 hr 以上又は同等	5/21 (23.8)	9/26 (34.6)	6/19 (31.6)
交互作用の p 値 [1]	-	0.7590	0.7984
人種（層別因子）			
AIA	47/100 (47.0)	59/106 (55.7)	64/103 (62.1)
その他	78/187 (41.7)	89/182 (48.9)	103/187 (55.1)
交互作用の p 値 [1]	-	0.8709	0.8278
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（層別因子）			
9 点以下	47/129 (36.4)	55/149 (36.9)	53/130 (40.8)
10 点以上	78/158 (49.4)	93/139 (66.9)	114/160 (71.3)
交互作用の p 値 [1]	-	0.0409	0.0312

Data Source: BEL110752 CSR TE1.5, TE1.16, TE1.15, TE1.14, TE1.13, TE1.12, TE1.11, TE1.10, TE1.9
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 16 に示す。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スコアのベースラインからの変化では、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較で有意な差は認められなかった。しかし 52 週時には、プラセボ群（3.0 点改善）と比べて 1 mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0272）及び 10 mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0247）で統計学的に有意な改善が示された（図 10）。

表 16　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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
n	286	283	284
平均値（SE），点	3.64 (0.42)	3.65 (0.43)	3.58 (0.46)
中央値（範囲），点	3.11 (-22.20, 32.93)	2.68 (-22.72, 33.80)	3.06 (-24.41, 30.24)
最小二乗平均値（SE）[1]，点	3.26 (0.54)	3.39 (0.53)	3.34 (0.55)
プラセボ群との差（95% CI）[1]，点	-	0.13 (-0.95, 1.21)	0.08 (-1.00, 1.15)
p 値 [1]	-	0.8127	0.8870

Data Source: BEL110752 CSR TE18.1
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。

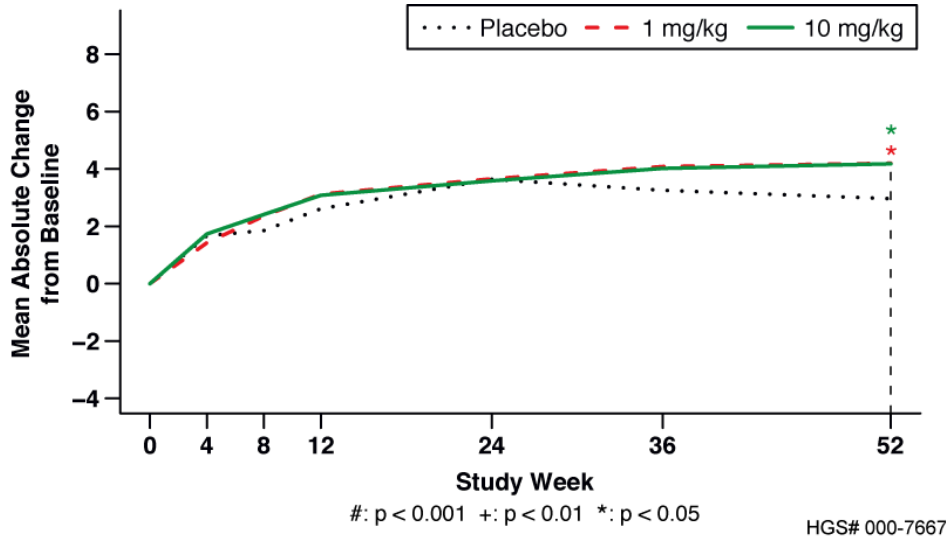


図 10　SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量の推移（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE19.1, 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 17 に示す。SF-36 で、健康全般について 1 年前との比較を被験者自身が 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 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で統計学的に有意に高かった。

表 17　52 週時の 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=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
改善した被験者 [1], n (%)	151 (52.6)	185 (64.2)	187 (64.5)
プラセボ群との差	-	11.62	11.87
p 値 [2]	-	0.0039	0.0038

Data Source: BEL110752 CSR TE19.20

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身体的健康サマリースコアの改善との関係

SRI レスポンダーを対象とした解析では、36 及び 52 週時に 10 mg/kg 群は身体的健康サマリースコアの平均変化量でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示した。しかし、SRI ノンレスポンダー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間に差は認められなかった。更に、SLE の疾患活動性が改善（SRI レスポンスの構成要素である SELENA SLEDAI、BILAG、PGA で評価）した被験者集団又は SLE flare が認められなかった被験者集団でも、52 週時までプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群は良好な身体的健康サマリースコアの改善を示した。

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。SF-36 の下位尺度スコアのうち、52 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示されたのは、10 mg/kg 群では身体機能、体の痛み、活力、日常役割機能（精神）であった。心の健康、社会生活機能、全体的健康感のスコアもプラセボ群と比べて 10 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。日常役割機能（身体）ではプラセボ群と比べて治療効果は認められなかった。精神的健康サマリーでは、52 週間にわたりプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が数値的に良好な改善を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。

同様に、1 mg/kg 群で 52 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された SF-36 の下位尺度スコアは、身体機能、体の痛み、社会生活機能、日常役割機能（精神）、全体的健康感であった。活力及び心の健康のスコアもプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群の方が数値的には高かった。日常役割機能（身体）及び精神的健康サマリーではプラセボ群と比べて治療効果は認められなかった。

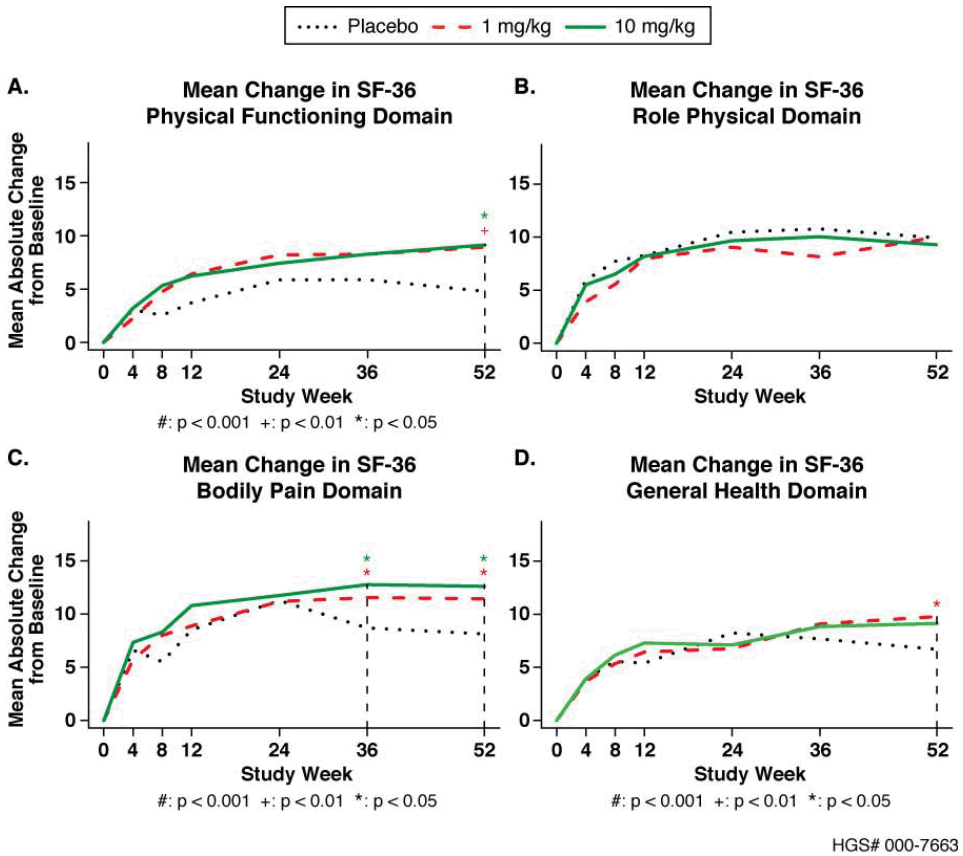


図 11　SF-36 の身体的健康の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE19.27, TE19.28, TE19.29, TE19.30, 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

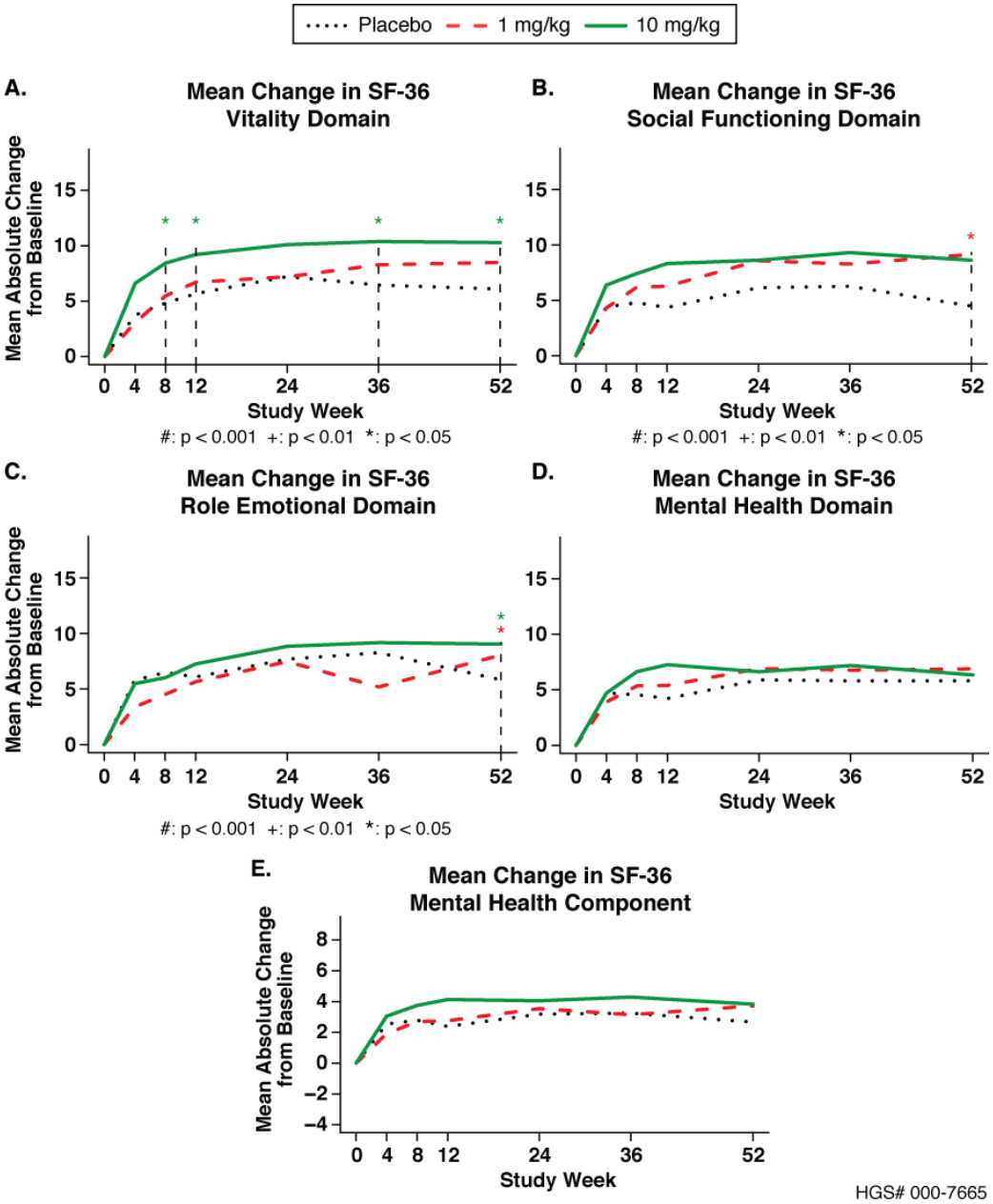


図 12　SF-36 の精神的健康の下位尺度及びサマリースコアの
ベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE19.31, TE.19.32, TE19.33, TE19.34, TE19.35, 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、10 mg/kg 群では 8 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、8、36、52 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。

1 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが 10 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が示されたのは 52 週時のみであった。

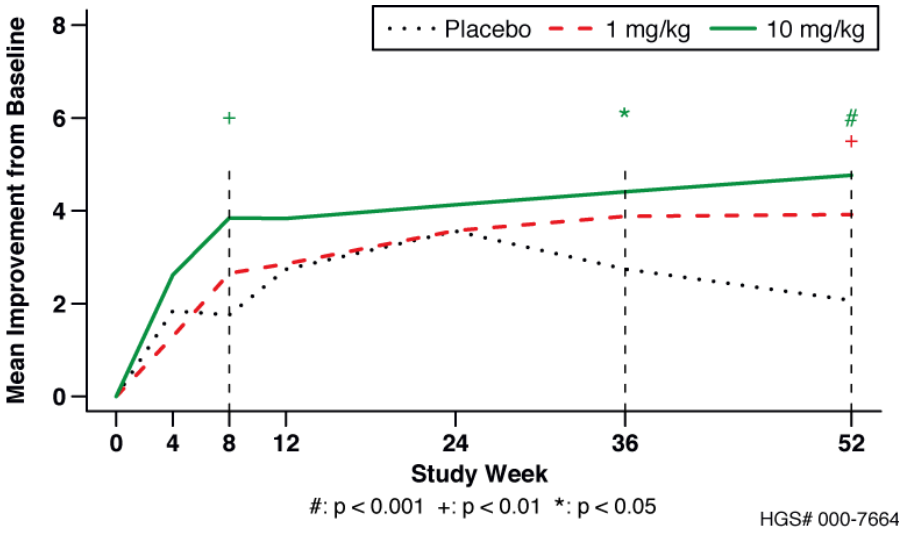


図 13　　FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE20.1, 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（10 mg/kg 群の 12 週時を除く）及び効用値では、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

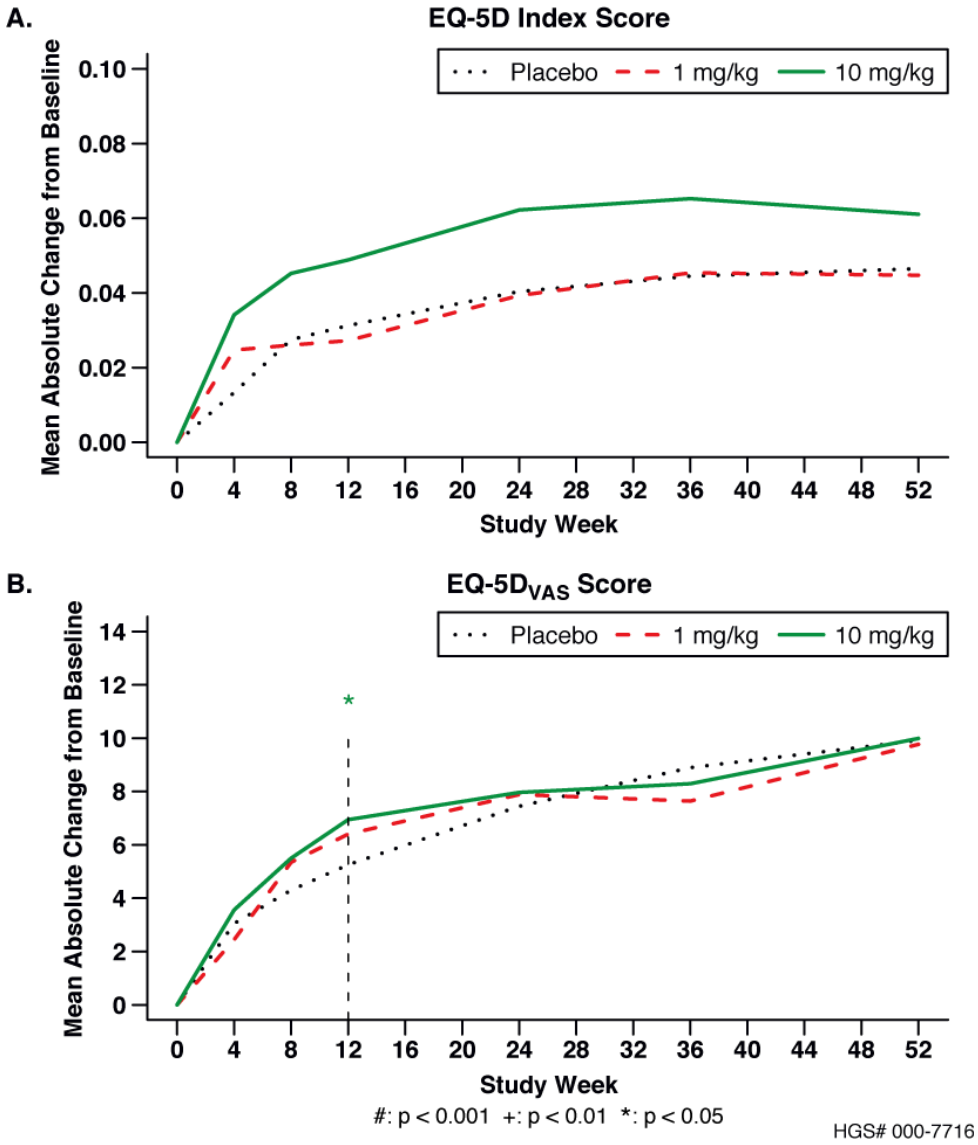


図 14　　EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE21.1, TE21.7, 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の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 52 週時まで持続した（いずれの時点も p<0.0001）。52 週時の変化率（中央値）は、プ

ラセボ群 3.6%、1 mg/kg 群 14%、10 mg/kg 群 16%であった。また、IgG 値がベースラインに高値だったが 52 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（19%）と比べて 1 mg/kg 群（50%）及び 10 mg/kg 群（49%）の方が統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.0001）。

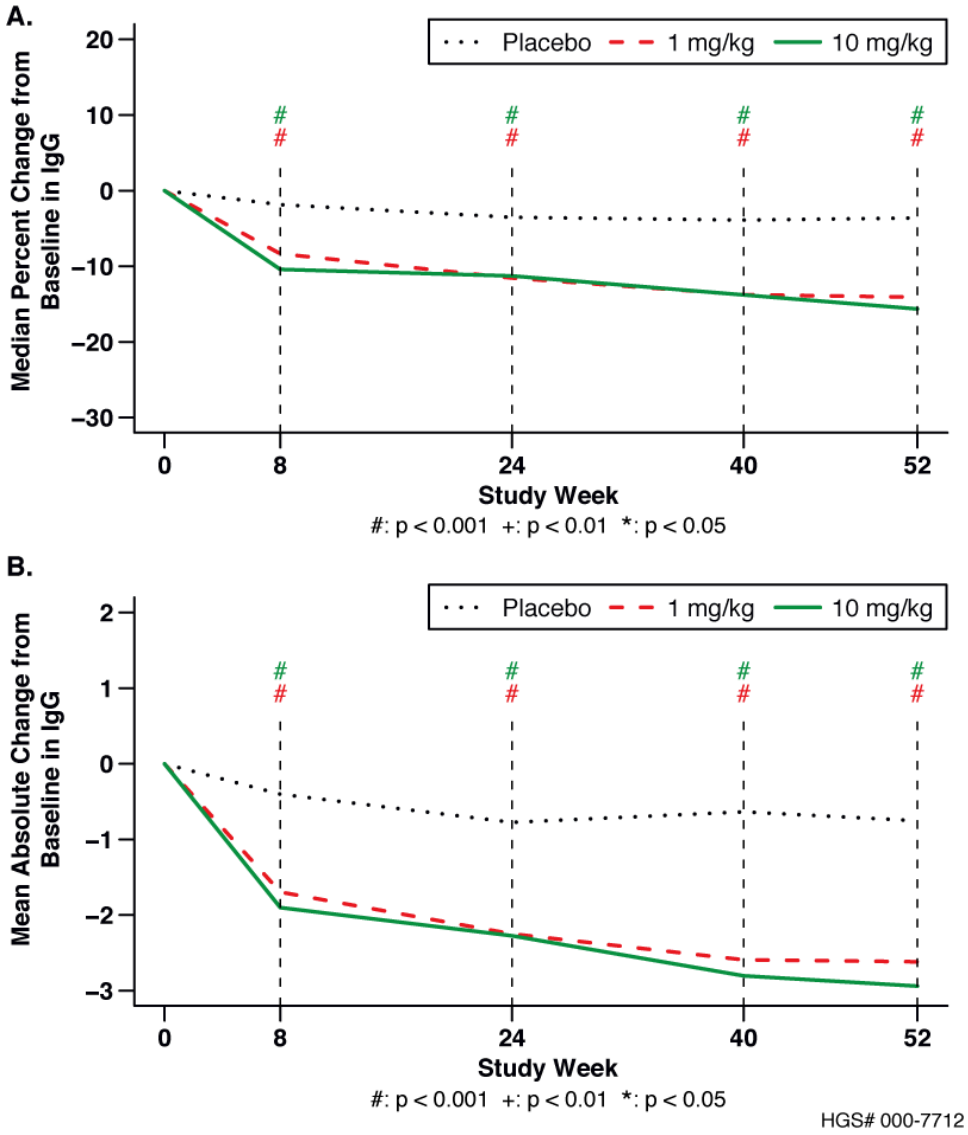


図 15　IgG 値の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE23.1, TE23.4, 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、52 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（いずれも p<0.0001）。

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 16 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者は、ベリムマブの投与により 8 週時には明らかな抗体価の低下を示し 52 週時まで持続した。52 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（14%、p=0.0044）及び 10 mg/kg 群（18%、p<0.0001）で統計学的に有意に高かった。

なお、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であったが 52 週時に陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ群（5.7%）と比べて 1 mg/kg 群（13%、p=0.0145）及び 10 mg/kg 群（17%、p=0.0008）の方が統計学的に有意に高かった。同様に、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性（抗体価 30 IU/mL 未満）であった被験者では、52 週時に陽性に転じた被験者の割合が、10 mg/kg 群でプラセボ群より低かった（プラセボ群 11%、1 mg/kg 群 10%、10 mg/kg 群 5.0%）。

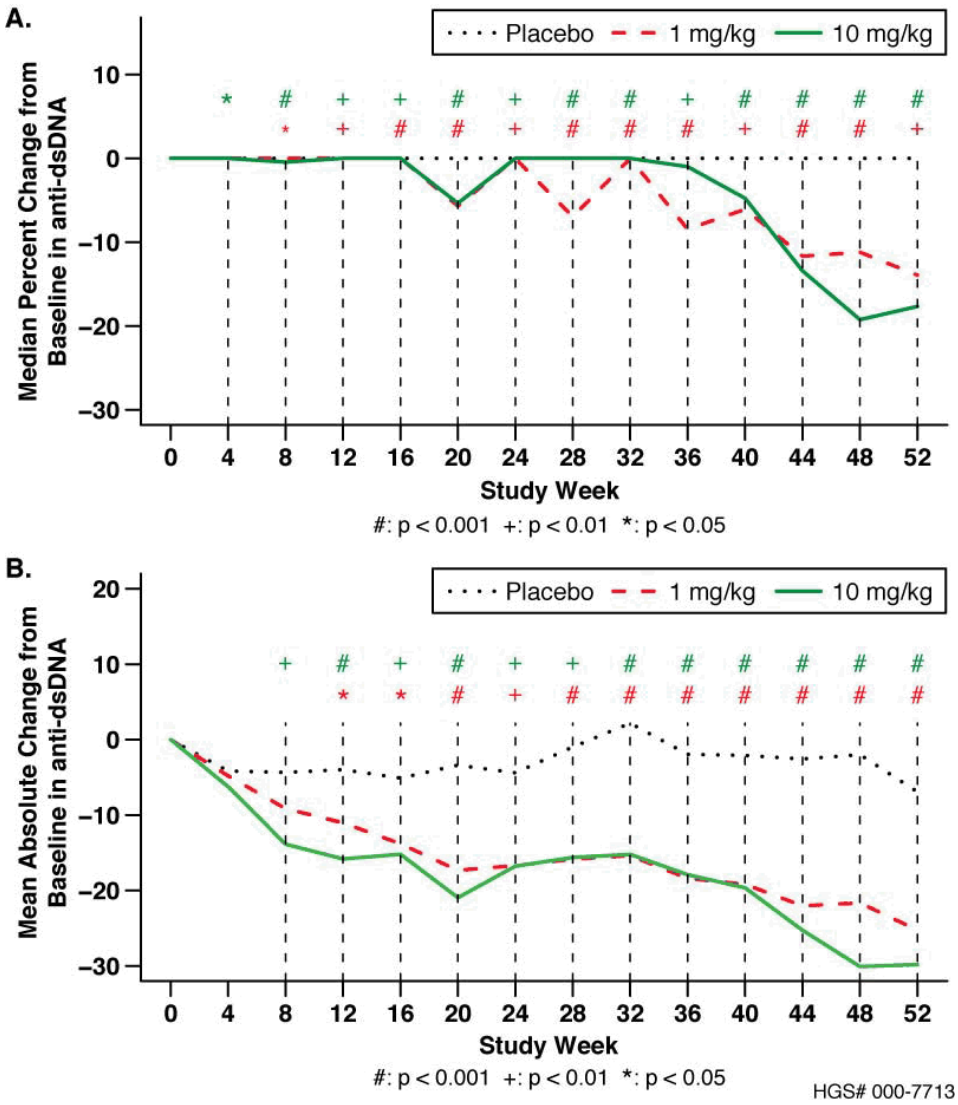


図 16　　抗 dsDNA 抗体価の推移（MITT 集団のうちベースラインに陽性の被験者）

Data Source: BEL110752 CSR TE24.6, TE24.8, Figure 9-2
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 52 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%）と比べて 1 mg/kg 群（4.4%、p=0.2408）及び 10 mg/kg 群（4.8%、p=0.1732）の方が高かった。同様に、ベースラインに ANA 陰性であったが 52 週時に陽性に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が低かった［プラセボ群 53%、1 mg/kg 群 54%（p=0.9784）、10 mg/kg 群 36%（p=0.3389）］。

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 及び IgA）、抗リボソーム P 抗体が陽性であったが 52 週時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。プラセボ群と比べて統計学的な有意差が示されたのは、1 及び 10 mg/kg 群の抗リボソーム P 抗体、aCL 抗体 IgG（いずれも $p<0.05$）、10 mg/kg 群の抗 Sm 抗体（$p=0.0252$）であった。

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 17 に示す。ベースラインに C3 が低値（900 mg/L 未満）であった被験者では、ベースラインからの C3 の変化率（中央値）の上昇幅は、8 週時までにベリムマブの各用量群の方がプラセボ群より大きくなり 52 週時まで持続した。プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が持続的に認められたのは、1 mg/kg 群で 28 週時以降、10 mg/kg 群で 4 週時以降であった。

ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では、ベースラインからの C4 の変化率（中央値）の上昇幅は、4 週時までにベリムマブの各用量群の方がプラセボ群より大きくなり 52 週時まで持続した。

ベースラインに C3 が低値であったが 52 週時に基準値／高値（900 mg/L 以上）となった被験者の割合は、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［プラセボ群 14%、1 mg/kg 群 23%（$p=0.1046$）、10 mg/kg 群 34%（$p=0.0005$）］。同様に、ベースラインに C3 が基準値／高値であったが 52 週時に低値となった被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に低かった［プラセボ群 19%、1 mg/kg 群 21%（$p=0.6566$）、10 mg/kg 群 7%（$p=0.0055$）］。

ベースラインに C4 が低値であったが 52 週時に基準値／高値（16 mg/dL 以上）となった被験者の割合は、プラセボ群（19%）と比べて 1 mg/kg 群（36%、$p=0.0024$）及び 10 mg/kg 群（43%、$p<0.0001$）の方が統計学的に有意に高かった。同様に、ベースラインに C4 が基準値／高値であったが 52 週時に低値となった被験者の割合は、プラセボ群（16%）と比べて 1 mg/kg 群（5%、$p=0.0119$）及び 10 mg/kg 群（6%、$p=0.0307$）の方が統計学的に有意に低かった。

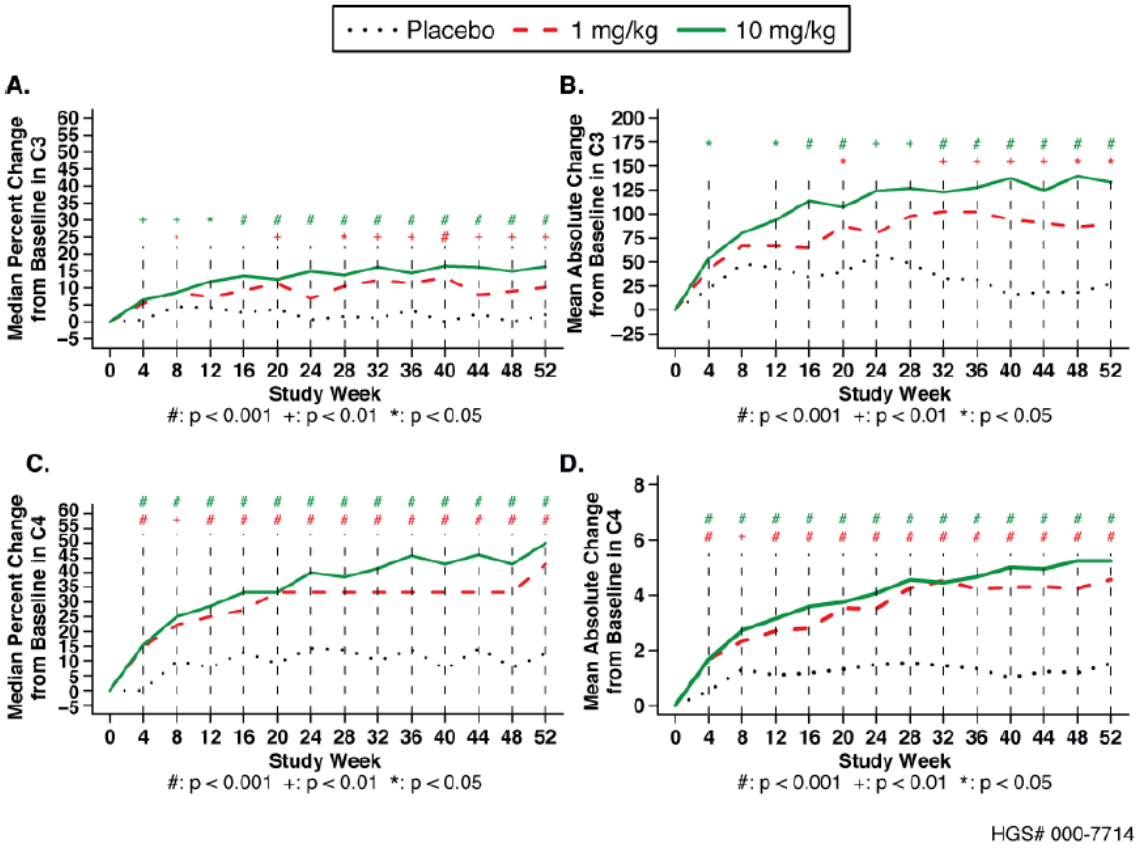


図 17　補体（C3 及び C4）の変化率及び変化量の推移（ベースラインに低値の被験者、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE26.4, TE26.6, TE26.8, TE26.10, Figure 9-3
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. CRP

Post-hoc 解析で、ベースラインから 8、24、40 又は 52 週時に CRP が陰性又は陽性に転じた被験者の割合を評価した。ベースラインに CRP が陽性（3 mg/L 超）であったが 52 週時に陰性（3 mg/L 以下）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。同様に、ベースラインに CRP が陰性であったが 52 週時に陽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低かった。

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 18 に示す。52 週の治験薬の平均投与回数（規定投与回数 14 回）は、いずれの群でも 12～13 回（範囲 1～15 回）であった。11～15 回の投与を受けた被験者の割合は、プラセボ群 82%、1 mg/kg 群 86%、10 mg/kg 群 88%であった。プラセボ群の 1 例、1 mg/kg 群の 2 例、10 mg/kg 群の 2 例が 52 週来院時に誤って治験薬の投与を受けたため、投与回数が 14 回ではなく 15 回となった。

表 18　治験薬の曝露状況（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290	合計 N=865	p 値 [1]
曝露期間（日）[2]					
n	287	288	290	865	0.3215
平均値（SD）	326.77 (83.45)	333.30 (80.68)	336.72 (77.48)	332.28 (80.58)	
中央値（範囲）	364.0 (40, 394)	364.0 (28, 391)	364.0 (28, 399)	364.0 (28, 399)	
投与回数（回）[3]					
n	287	288	290	865	0.3604
平均値（SD）	12.49 (2.97)	12.70 (2.96)	12.84 (2.87)	12.68 (2.93)	
中央値（範囲）	14.0 (2, 15)	14.0 (1, 15)	14.0 (1, 15)	14.0 (1, 15)	
被験者数 [3], n (%)					
1～5 回	14 (4.9)	16 (5.6)	14 (4.8)	44 (5.1)	0.1679
6～10 回	38 (13.2)	25 (8.7)	21 (7.2)	84 (9.7)	
11～15 回	235 (81.9)	247 (85.8)	255 (87.9)	737 (85.2)	

Data Source: BEL110752 CSR T3

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 AR003-001（プラセボ群）、被験者 AR005-007 及び KR006-001（1 mg/kg 群）、被験者 BR009-001 及び PH006-001（10 mg/kg 群）は、52 週時に誤って治験薬の投与を受けた（治験実施計画書では最終投与は 48 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 31 例認められた。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、薬物動態の測定で低値として検出した可能性も考えられた。この 31 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 19 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、全ての有害事象を付録表 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。

有害事象発現割合は、3 群で同様（92%）であった。有害事象の種類別（治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象）でも、プラセボ群とベリムマブの各用量群との間に差は認められなかった。重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象の発現割合に、ベリムマブの用量に伴う増加は認められなかった。最終来院時又は試験を終了した

が継続試験に移行していない被験者の最終連絡時に持続中だった有害事象の発現割合は、1及び 10 mg/kg 群と比べてプラセボ群の方が数値的に高かった。

表 19　有害事象の概略（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 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	263 (91.6)	264 (91.7)	266 (91.7)	0.9900	0.9700
治験薬との因果関係がある有害事象 [2]	113 (39.4)	91 (31.6)	105 (36.2)	0.0512	0.4329
重篤な有害事象	36 (12.5)	47 (16.3)	41 (14.1)	0.1971	0.5732
重度の有害事象 [3]	34 (11.8)	36 (12.5)	33 (11.4)	0.8107	0.8609
重篤及び／又は重度の有害事象 [3]	48 (16.7)	57 (19.8)	50 (17.2)	0.3410	0.8687
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象 [2]	18 (6.3)	16 (5.6)	16 (5.5)	0.7157	0.7003
治験薬との因果関係がある重度の有害事象 [2, 3]	13 (4.5)	10 (3.5)	11 (3.8)	0.5171	0.6576
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]	20 (7.0)	18 (6.3)	18 (6.2)	0.7287	0.7122
持続中の有害事象 [4]	168 (58.5)	143 (49.7)	151 (52.1)	0.0324	0.1181
最終連絡時に持続中の有害事象 [5]	65/107 (60.7)	45/99 (45.5)	51/102 (50.0)	0.0276	0.1178
治験薬の投与中断に至った有害事象	14 (4.9)	23 (8.0)	18 (6.2)	0.1270	0.4850
治験薬の投与中止に至った有害事象	19 (6.6)	16 (5.6)	15 (5.2)	0.5932	0.4598
死亡	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	0.6859	1.0000

Data Source: BEL110752 CSR T22

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 20 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」（66%）、「筋骨格系および結合組織障害」（36%）、「胃腸障害」（35%）、「神経系障害」（34%）、「皮膚および皮下組織障害」（30%）、「全身障害および投与局所様態」（23%）であった。

プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に発現割合の高い SOC は認められなかった。「内分泌障害」はプラセボ群（1.0%）と比べて 1 mg/kg 群（3.5%）の方が発現割合は有意に高かったが、10 mg/kg 群での発現は認められなかった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は、10 mg/kg 群と比べてプラセボ群の方が発現割合は有意に高かった。同様に、「心臓障害」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」は、1 mg/kg 群と比べてプラセボ群の方が発現割合は有意に高かった。

表 20　有害事象の SOC（MITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 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	263 (91.6)	264 (91.7)	266 (91.7)	0.9900	0.9700
血液およびリンパ系障害	37 (12.9)	37 (12.8)	38 (13.1)	0.9872	0.9398
心臓障害	20 (7.0)	8 (2.8)	15 (5.2)	0.0178	0.3654
耳および迷路障害	14 (4.9)	12 (4.2)	10 (3.4)	0.6813	0.3888
内分泌障害	3 (1.0)	10 (3.5)	0	0.0445	0.1224
眼障害	27 (9.4)	31 (10.8)	27 (9.3)	0.5891	0.9680
胃腸障害	108 (37.6)	83 (28.8)	111 (38.3)	0.0247	0.8731
全身障害および投与局所様態	62 (21.6)	61 (21.2)	76 (26.2)	0.9017	0.1946
肝胆道系障害	8 (2.8)	6 (2.1)	7 (2.4)	0.5833	0.7779
免疫系障害	4 (1.4)	8 (2.8)	7 (2.4)	0.2412	0.3672
感染症および寄生虫症	183 (63.8)	197 (68.4)	194 (66.9)	0.2398	0.4290
傷害、中毒および処置合併症	34 (11.8)	29 (10.1)	35 (12.1)	0.4949	0.9344
臨床検査	38 (13.2)	28 (9.7)	38 (13.1)	0.1850	0.9612
代謝および栄養障害	28 (9.8)	17 (5.9)	26 (9.0)	0.0840	0.7444
筋骨格系および結合組織障害	117 (40.8)	92 (31.9)	105 (36.2)	0.0277	0.2603
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）	10 (3.5)	8 (2.8)	6 (2.1)	0.6263	0.2982
神経系障害	105 (36.6)	92 (31.9)	96 (33.1)	0.2409	0.3800
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	0.3728	1.0000
精神障害	27 (9.4)	25 (8.7)	40 (13.8)	0.7611	0.0992
腎および尿路障害	39 (13.6)	31 (10.8)	32 (11.0)	0.2998	0.3500
生殖系および乳房障害	30 (10.5)	30 (10.4)	34 (11.7)	0.9886	0.6267
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (22.3)	54 (18.8)	44 (15.2)	0.2917	0.0278
皮膚および皮下組織障害	90 (31.4)	86 (29.9)	87 (30.0)	0.6968	0.7234
血管障害	54 (18.8)	45 (15.6)	41 (14.1)	0.3107	0.1294

Data Source: BEL110752 CSR T22, T29
MedDRA 12.0/J 12.0
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。

いずれかの群で 5%超に発現した有害事象を表 21 に示す。全体でよく見られた有害事象（発現割合 10%超）は頭痛（23%）、上気道感染（14%）及び関節痛（10%）であり、こ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認められなかった。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のうち、最もよく見られた事象は尿路感染症（プラセボ群 8.7%、1 mg/kg 群 10.4%、10 mg/kg 群 9.0%）、下痢（プラセボ群 7.0%、1 及び 10 mg/kg 群が各 10%）であった。同様の傾向が、感染性下痢にも認められた（プラセボ群 0.3%、1 mg/kg 群 1.0%、10 mg/kg 群 2.1%）。この他に、疲労、気管支炎、膀胱炎、嘔吐、咽頭炎及び胃炎でも、ベリムマブの各用量群の方がプラセボ群と比べて発現割合は高かった。これらの発現割合の群間差は概ね小さかったが、膀胱炎（プラセボ群 3.1%、1 mg/kg 群 4.2%、10 mg/kg 群 7.9%）及び胃炎（プラセボ群 2.4%、1 mg/kg 群 3.8%、10 mg/kg 群 5.2%）では群間差がやや大きかった。一方、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が発現割合の高かった事象のうちよく見られた事象は、頭痛、上気道感染、高血圧、悪心、浮動性めまい、関節炎、上腹部痛、口腔内潰瘍形成及び呼吸困難であった。

表 21　いずれかの群で 5%超に発現した有害事象（MITT 集団）

PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
有害事象発現例数	263 (91.6)	264 (91.7)	266 (91.7)
頭痛	76 (26.5)	58 (20.1)	66 (22.8)
上気道感染	47 (16.4)	41 (14.2)	36 (12.4)
関節痛	34 (11.8)	21 (7.3)	33 (11.4)
尿路感染	25 (8.7)	30 (10.4)	26 (9.0)
インフルエンザ	25 (8.7)	22 (7.6)	33 (11.4)
下痢	20 (7.0)	28 (9.7)	30 (10.3)
鼻咽頭炎	23 (8.0)	30 (10.4)	20 (6.9)
高血圧	30 (10.5)	25 (8.7)	17 (5.9)
悪心	31 (10.8)	16 (5.6)	23 (7.9)
背部痛	25 (8.7)	25 (8.7)	19 (6.6)
咳嗽	25 (8.7)	23 (8.0)	16 (5.5)
末梢性浮腫	21 (7.3)	20 (6.9)	17 (5.9)
発熱	18 (6.3)	18 (6.3)	20 (6.9)
浮動性めまい	23 (8.0)	16 (5.6)	15 (5.2)
胃腸炎	16 (5.6)	20 (6.9)	12 (4.1)
疲労	12 (4.2)	17 (5.9)	18 (6.2)
関節炎	18 (6.3)	13 (4.5)	15 (5.2)
気管支炎	7 (2.4)	22 (7.6)	16 (5.5)
膀胱炎	9 (3.1)	12 (4.2)	23 (7.9)
不眠症	14 (4.9)	9 (3.1)	21 (7.2)
そう痒症	17 (5.9)	10 (3.5)	17 (5.9)
貧血	13 (4.5)	13 (4.5)	17 (5.9)
嘔吐	13 (4.5)	16 (5.6)	14 (4.8)
上腹部痛	18 (6.3)	8 (2.8)	13 (4.5)
咽頭炎	7 (2.4)	16 (5.6)	15 (5.2)
消化不良	15 (5.2)	11 (3.8)	11 (3.8)
口腔内潰瘍形成	18 (6.3)	5 (1.7)	13 (4.5)
胃炎	7 (2.4)	11 (3.8)	15 (5.2)
呼吸困難	15 (5.2)	6 (2.1)	3 (1.0)

Data Source: BEL110752 CSR T22, T37
MedDRA 12.0/J 12.0

17.2.2.　治験薬との因果関係がある有害事象

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 39%、1 mg/kg 群 32%、10 mg/kg 群 36%であった。治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の有害事象の発現割合は各群で同程度であった（表 19）。

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 22 に示す。このうち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又は低かった。SOC「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が発現割合は高かった。なお、SOC「眼障害」に含まれる治験薬との因果関係がある有害事象はプラセボ群では認められなかったが、1 mg/kg 群では 2 例（0.7%）［眼瞼浮腫及び霧視が各 1 例（0.3%）］及び 10 mg/kg 群では 4 例（1.4%）［眼瞼浮腫、霧視、結膜充血、アレルギー性結膜炎、眼痛が各 1 例（0.3%）］に発現した。

表 22　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
（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 [1]	113 (39.4)	91 (31.6)	105 (36.2)
胃腸障害	24 (8.4)	14 (4.9)	25 (8.6)
悪心	10 (3.5)	5 (1.7)	6 (2.1)
全身障害および投与局所様態	13 (4.5)	11 (3.8)	16 (5.5)
発熱	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (2.1)
感染症および寄生虫症	56 (19.5)	50 (17.4)	57 (19.7)
尿路感染	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)
帯状疱疹	6 (2.1)	7 (2.4)	2 (0.7)
気管支炎	2 (0.7)	7 (2.4)	5 (1.7)
上気道感染	6 (2.1)	2 (0.7)	6 (2.1)
インフルエンザ	4 (1.4)	3 (1.0)	6 (2.1)
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (2.4)
臨床検査	13 (4.5)	3 (1.0)	7 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.4)	0	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	16 (5.6)	9 (3.1)	10 (3.4)
筋肉痛	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.7)
神経系障害	31 (10.8)	17 (5.9)	17 (5.9)
頭痛	17 (5.9)	13 (4.5)	12 (4.1)
浮動性めまい	8 (2.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
血管障害	7 (2.4)	8 (2.8)	9 (3.1)
低血圧	2 (0.7)	6 (2.1)	6 (2.1)

Data Source: BEL110752 CSR T22, T39
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 23 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 12%であり各群で同程度であった。重度の有害事象の発現割合に、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。

いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象は発熱であり、10 mg/kg 群の 3 例に発現したがプラセボ群及び 1 mg/kg 群では認められなかった。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 19）。

表 23　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）
（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
重度の有害事象発現例数	34 (11.8)	36 (12.5)	33 (11.4)
血液およびリンパ系障害	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (2.1)
血小板減少症	0	2 (0.7)	2 (0.7)

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
貧血	2 (0.7)	0	1 (0.3)
溶血性貧血	1 (0.3)	0	2 (0.7)
白血球減少症	1 (0.3)	0	2 (0.7)
リンパ球減少症	0	0	2 (0.7)
好中球減少症	0	0	2 (0.7)
内分泌障害	0	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (0.7)	0
眼障害	0	2 (0.7)	0
網膜剥離	0	2 (0.7)	0
全身障害および投与局所様態	4 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)
発熱	0	0	3 (1.0)
感染症および寄生虫症	9 (3.1)	10 (3.5)	7 (2.4)
尿路感染	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
蜂巣炎	0	2 (0.7)	0
感染性下痢	0	0	2 (0.7)
細菌性胃腸炎	2 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
筋肉痛	0	2 (0.7)	0
骨壊死	0	2 (0.7)	0
神経系障害	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.0)
頭痛	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0	2 (0.7)
自然流産	1 (0.3)	0	2 (0.7)
腎および尿路障害	4 (1.4)	5 (1.7)	3 (1.0)
ループス腎炎	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
蛋白尿	2 (0.7)	1 (0.3)	0
血管障害	4 (1.4)	3 (1.0)	4 (1.4)
高血圧クリーゼ	0	0	2 (0.7)

Data Source: BEL110752 CSR T22, T41
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（前半及び後半の 6 ヵ月間）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、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、重度及び／又は重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも前半の 6 ヵ月間と比べて、後半の 6 ヵ月間及び試験期間全体（8 週間のフォローアップ期間も含む）の方が低かった。有害事象の 100 人年当たりの有病率は前半及び後半の 6 ヵ月間で同様であったが、重篤及び／又は重度の有害事象の有病率はベリムマブの各用量群で後半の 6 ヵ月間に低下した。

17.3. 死亡

死亡の一覧を表 24 に示す。試験期間に 9 例が死亡し、その内訳はプラセボ群が 3 例、1 mg/kg 群が 2 例、10 mg/kg 群が 4 例であった。このうち、ベリムマブの投与を受けた 3 例

が感染症により死亡した［1 mg/kg 群で敗血症 1 例、10 mg/kg 群で細菌性敗血症 1 例及び感染性下痢 1 例］。また、プラセボ群の 1 例は敗血症による心停止により死亡した。9 例の死亡のうち 10 mg/kg 群の 2 例（細菌性敗血症及び感染性下痢）及びプラセボ群の 1 例（心筋梗塞）は、治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された。

上記に加え、1 mg/kg 群の 1 例（被験者 CL001-007）が急性腎不全により治験薬の投与を中止した後、治験薬の最終投与の約 15 週後に呼吸停止により死亡した（安全性データベースの追跡情報、治験薬と関連なし）。

表 24　死亡の一覧（MITT 集団）

投与群	被験者番号	PT	治験薬との因果関係
プラセボ群	CL002-001	心筋梗塞	関連あるかもしれない
	CO001-016	心停止	多分関連なし
	IN005-015	死亡	関連なし
1 mg/kg 群	AR005-006	敗血症	多分関連なし
	CL001-007[1]	呼吸停止	関連なし
	RU005-010	虚血性脳卒中	関連なし
10 mg/kg 群	CL001-024	細菌性敗血症	関連あるかもしれない
	IN004-002	感染性下痢	多分関連あり
	KR008-001	自殺既遂	関連なし
	PE002-001	呼吸不全	多分関連なし

Data Source: BEL110752 CSR Listing L20-4
MedDRA 12.0/J 12.0
1. フォローアップ情報に基づき、安全性データベースにのみ記録されている。

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 13%、1 mg/kg 群 16%、10 mg/kg 群 14%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 2%超）は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.9%、1 mg/kg 群 7.6%、10 mg/kg 群 4.5%）、「全身障害および投与局所様態」（それぞれ 1.0%、1.7%、2.1%）、「腎および尿路障害」（それぞれ 0.3%、2.1%、1.0%）であった。

いずれかの群で 4 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱及び感染症に関連した事象であった。過半数の重篤な有害事象が、治験薬との関連なしと判断された（表 19）。

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（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
重篤な有害事象発現例数	36 (12.5)	47 (16.3)	41 (14.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0	5 (1.7)
溶血性貧血	1 (0.3)	0	2 (0.7)
貧血	0	0	2 (0.7)
内分泌障害	0	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (0.7)	0

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
胃腸障害	4 (1.4)	3 (1.0)	3 (1.0)
胃炎	0	2 (0.7)	0
全身障害および投与局所様態	3 (1.0)	5 (1.7)	6 (2.1)
発熱	1 (0.3)	4 (1.4)	4 (1.4)
肝胆道系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
胆石症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	17 (5.9)	22 (7.6)	13 (4.5)
尿路感染	2 (0.7)	4 (1.4)	2 (0.7)
肺炎	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.3)
帯状疱疹	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
腎盂腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
虫垂炎	0	0	2 (0.7)
細菌性胃腸炎	2 (0.7)	0	0
多神経分節性帯状疱疹	0	2 (0.7)	0
腎感染	0	0	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.4)	5 (1.7)	5 (1.7)
骨壊死	0	3 (1.0)	1 (0.3)
SLE 関節炎	1 (0.3)	0	3 (1.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.4)
自然流産	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)
腎および尿路障害	1 (0.3)	6 (2.1)	3 (1.0)
ループス腎炎	0	3 (1.0)	3 (1.0)
血管障害	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)
高血圧クリーゼ	0	0	2 (0.7)
表在性血栓性静脈炎	2 (0.7)	0	0

Data Source: BEL110752 CSR T22, T49
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、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は認められなかった。なお、治験薬との因果関係のない重篤な有害事象は 2 例の被験者で報告され、その内訳は悪性新生物 1 例（プラセボ群）及び死亡 1 例（1 mg/kg 群）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は 865 例中 50 例（5.8%）に発現し、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 19）。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、「腎および尿路障害」11 例（1.3%）、「感染症および寄生虫症」6 例（0.7%）、「全身障害および投与

局所様態」4 例（0.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」4 例（0.5%）、「神経系障害」4 例（0.5%）であった。

全体で 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、5 事象であった。ループス腎炎により治験薬の投与中止に至った被験者は、プラセボ群 4 例（1.4%）、1 mg/kg 群 3 例（1.0%）、10 mg/kg 群 2 例（0.7%）であった。注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応により治験薬の投与中止に至った被験者は、1 mg/kg 群で各 1 例（各 0.3%）及び 10 mg/kg 群で各 1 例（各 0.3%）であり、プラセボ群では認められなかった。発熱により治験薬の投与中止に至った被験者はプラセボ群及び 1 mg/kg 群で各 1 例（各 0.3%）であり、10 mg/kg 群では認められなかった。SLE 関節炎により治験薬の投与中止に至った被験者はプラセボ群 2 例（0.7%）であり、ベリムマブの各用量群では認められなかった。

表 26　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=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	19 (6.6)	16 (5.6)	15 (5.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.3)	0	0
心臓障害	2 (0.7)	0	1 (0.3)
心停止	1 (0.3)	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0	0
ループス心膜炎	0	0	1 (0.3)
眼障害	0	1 (0.3)	0
眼血管炎	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	0
吐血	1 (0.3)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
注入に伴う反応	0	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0	0
中毒性肝炎	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.3)	2 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物過敏症	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)
胃腸炎	1 (0.3)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.3)
腎感染	0	0	1 (0.3)
肺炎	0	0	1 (0.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3)	0	0
敗血症	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	1 (0.3)	0
SLE 関節炎	2 (0.7)	0	0
筋炎	1 (0.3)	0	0
骨壊死	0	1 (0.3)	0
神経系障害	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
脳出血	1 (0.3)	0	0
脳梗塞	1 (0.3)	0	0
頭痛	0	0	1 (0.3)

SOC PT	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0	0
自然流産	1 (0.3)	0	0
精神障害	0	0	2 (0.7)
自殺既遂	0	0	1 (0.3)
躁病	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	4 (1.4)	5 (1.7)	2 (0.7)
ループス腎炎	4 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.7)
腎症	0	1 (0.3)	0
急性腎不全	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.3)	2 (0.7)
呼吸困難	0	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	1 (0.3)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血管浮腫	0	1 (0.3)	0
湿疹	0	0	1 (0.3)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (0.3)	0	0
血管障害	0	2 (0.7)	0
大動脈解離	0	1 (0.3)	0
血管炎	0	1 (0.3)	0

Data Source: BEL110752 CSR T22, T81
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（MITT 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
悪性新生物	0	0	0
注入後全身性反応	49 (17.1)	47 (16.3)	48 (16.6)
過敏症	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
感染症	183 (63.8)	197 (68.4)	194 (66.9)

Data Source: BEL110752 CSR T60

17.6.1. 悪性新生物

試験期間に悪性新生物の発現は認められなかった。試験終了後に発現した事象として、プラセボ群の 1 例（被験者 TW005-002）に 8 週間のフォローアップ期間終了後 9 日目に悪性の乳癌が認められ、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

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に対する治験薬投与の影響やベリムマブの用量依存性は認められなかった。過半数の注入後全身性反応は、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。よく見られた注入後全身性反応（いずれかの群で 2%超）は、頭痛、高血圧、低血圧、悪心、及び浮動性めまいであった。

重篤及び／又は重度の注入後全身性反応の発現割合はいずれの群でも 2%未満であったが、プラセボ群（0.3%）と比べて 1 mg/kg 群（1.7%）及び 10 mg/kg 群（1.4%）の方が高かった。死亡に至った注入後全身性反応は認められなかった。1 例を除き、全ての重篤及び／又は重度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。

表 28　注入後全身性反応の概要（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
注入後全身性反応発現例数	49 (17.1)	47 (16.3)	48 (16.6)
治験薬との因果関係がある事象 [1]	26 (9.1)	25 (8.7)	33 (11.4)
重篤な事象	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
重度の事象 [2]	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.4)
重篤及び／又は重度の事象 [2]	1 (0.3)	5 (1.7)	4 (1.4)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 [1]	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
治験薬との因果関係がある重度の事象 [1, 2]	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 [1, 2]	1 (0.3)	5 (1.7)	3 (1.0)
治験薬の投与中断に至った事象	0	0	1 (0.3)
処置を必要とした重篤な事象	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
処置を必要とした重度の事象 [2]	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (1.4)
処置を必要とした重篤及び／又は重度の事象 [2]	1 (0.3)	4 (1.4)	4 (1.4)
治験薬投与中止に至った事象	0	2 (0.7)	4 (1.4)
死亡 [3]	0	0	0

Data Source: BEL110752 CSR T82, T104, T105, T106

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. 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、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が多かった。注入後全身性反応を発現した全ての被験者のうち、投与 1 回目に発現した被験者がプラセボ群では約 1/4、ベリムマブの各用量群では約半数を占めていた。投与 1 回目に発現した注入後全身性反応の大部分が治験薬との因果関係があると判断され、処置を必要としたのは半数以下であった。投与 1 回目に発現した重篤及び／又は重度の注入後全身性反応は、ベリムマブの各用量群のみに認められた［1 mg/kg 群 5 例（1.7%）及び 10 mg/kg 群 4 例（1.4%）］。これら 9 例のうち、治験薬との因果関係があると判断されたのは 10 mg/kg 群の 1 例を除く 8 例であり、処置を必要としたのは 1 mg/kg 群の 1 例を除く 8 例であった。

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 6 回目に注入に伴う反応）、1 mg/kg 群 1 例（投与 2 回目に筋肉痛、頭痛及び紅斑性皮疹）、10 mg/kg 群 1 例（投与 4 回目に高血圧）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（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 (%)	全ての 投与回 n/N (%)
プラセボ群	12/287 (4.2)	9/287 (3.1)	6/280 (2.1)	8/274 (2.9)	5/275 (1.8)	6/271 (2.2)	49/287 (17.1)
1 mg/kg 群	21/288 (7.3)	10/278 (3.6)	4/279 (1.4)	4/278 (1.4)	4/276 (1.4)	2/269 (0.7)	47/288 (16.3)
10 mg/kg 群	24/290 (8.3)	8/284 (2.8)	9/279 (3.2)	8/279 (2.9)	9/274 (3.3)	4/274 (1.5)	48/290 (16.6)

Data Source: BEL110752 CSR T107, T108, T109

17.6.2.1.　過敏症

治験薬の投与日に発現した過敏症は、プラセボ群 1 例（0.3%）、1 mg/kg 群 4 例（1.4%）、10 mg/kg 群 2 例（0.7%）に認められた（表 27）。このうち、重篤又は重度と判断された過敏症は 1 mg/kg 群 2 例及び 10 mg/kg 群 2 例に発現し、プラセボ群では認められなかった。4 例が治験薬の投与当日に発現した過敏症により治験薬の投与を中止した。その内訳は、1 mg/kg 群 2 例（被験者 IN005-027 のアナフィラキシー反応、被験者 TW004-008 のアナフィラキシー反応及び血管浮腫）、10 mg/kg 群 2 例（被験者 IN005-017 のアナフィラキシー反応及び血管浮腫、被験者 PH002-001 の薬物過敏症）であった。

試験期間全体では、過敏症はプラセボ群 3 例（1.0%）、1 mg/kg 群 8 例（2.8%）、10 mg/kg 群 3 例（1.0%）に発現した。このうち、重篤又は重度と判断されたのは 1 mg/kg 群 2 例及び 10 mg/kg 群 2 例、治験薬の投与を中止したのは 1 mg/kg 群 2 例及び 10 mg/kg 群 2 例であり、いずれもプラセボ群では認められなかった。

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、各群で同程度であった（プラセボ群 64%、1 mg/kg 群 68%、10 mg/kg 群 67%）。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、治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合も、各群で同様であった。重篤及び／又は重度の感染症のうち、プラセボ群の約 2/3、ベリムマブの各用量群の約半数が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。治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合は、プラセボ群（3.1%）と比べて 1 mg/kg 群（6.6%）及び 10 mg/kg 群（4.5%）の方が高かった。死亡に至った感染症はプラセボ群 1 例（敗血症による心停止）、1 mg/kg 群 1 例（敗血症）、10 mg/kg 群 2 例（細菌性敗血症 1 例及び感染性下痢 1 例）に認められた（表 24）。

表 30　感染症の概略（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
感染症発現例数	183 (63.8)	197 (68.4)	194 (66.9)
治験薬との因果関係がある事象 [1]	56 (19.5)	50 (17.4)	57 (19.7)
重篤な事象	17 (5.9)	22 (7.6)	13 (4.5)
重度の事象 [2]	9 (3.1)	10 (3.5)	7 (2.4)
重篤及び／又は重度の事象 [2]	18 (6.3)	22 (7.6)	14 (4.8)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 [1]	12 (4.2)	9 (3.1)	7 (2.4)
治験薬との因果関係がある重度の事象 [1, 2]	7 (2.4)	3 (1.0)	3 (1.0)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 [1, 2]	13 (4.5)	9 (3.1)	7 (2.4)
持続中の事象 [3]	31 (10.8)	37 (12.8)	25 (8.6)
最終連絡時点で持続中の事象 [4]	11/107 (10.3)	15/99 (15.2)	8/102 (7.8)
治験薬の投与中断に至った事象	9 (3.1)	19 (6.6)	13 (4.5)
治験薬の投与中止に至った事象	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)
死亡 [5]	0	1 (0.3)	2 (0.7)

Data Source: BEL110752 CSR T61, L21-26
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。本表には敗血症による心停止で死亡したプラセボ群の 1 例は含まれていない。

ベリムマブの各用量群で発現割合が 10%を超えていた感染症は上気道感染のみであり、その発現割合はプラセボ群の方が高かった（プラセボ群 16%、1 mg/kg 群 14%、10 mg/kg 群 12%）。よく見られた感染症（いずれかの投与群で発現割合 3%超）のうちベリムマブの両群共にプラセボ群より発現割合の高かった事象は、尿路感染（プラセボ群 8.7%、1 mg/kg 群 10.4%、10 mg/kg 群 9.0%）、気管支炎（プラセボ群 2.4%、1 mg/kg 群 7.6%、10 mg/kg 群 5.5%）、膀胱炎（プラセボ群 3.1%、1 mg/kg 群 4.2%、10 mg/kg 群 7.9%）、咽頭炎（プラセボ群 2.4%、1 mg/kg 群 5.6%、10 mg/kg 群 5.2%）であった。一方、ベリムマブの両群共にプラセボ群より発現割合の低かった事象は、鼻炎（プラセボ群 3.1%、1 mg/kg 群 2.4%、10 mg/kg 群 1.0%）であった。

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。特に重要な感染症の発現割合に、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。しかし、下気道感染（肺炎を含む）の発現割合は、プラセボ群（5.9%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 11%、10 mg/kg 群 7.9%）の方が高かった。肺炎のみの場合、発現割合が最も高かったのはプラセボ群であった。

日和見感染疑いの被験者が 1 mg/kg 群の 1 例（細菌性肺炎）及び 10 mg/kg 群の 1 例（アシネトバクター性菌血症）に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

表 31　特に重要な感染症（MITT 集団）

	プラセボ群 N=287 n (%)	1 mg/kg 群 N=288 n (%)	10 mg/kg 群 N=290 n (%)
蜂巣炎 [1]	23 (8.0)	23 (8.0)	14 (4.8)
真菌感染	3 (1.0)	6 (2.1)	4 (1.4)
ヘルペスウイルス感染	21 (7.3)	22 (7.6)	11 (3.8)
敗血症 [2]	0	2 (0.7)	3 (1.0)
気道感染 [3]	136 (47.4)	133 (46.2)	136 (46.9)
上気道感染	115 (40.1)	111 (38.5)	112 (38.6)
下気道感染	17 (5.9)	31 (10.8)	23 (7.9)
肺炎	8 (2.8)	6 (2.1)	4 (1.4)
日和見感染疑い [4]	0	0	1 (0.3)

Data Source: BEL110752 CSR T68

1.丹毒、膿痂疹、膿瘍のような類似事象も含む。

2.この他にプラセボ群の 1 例が敗血症による心停止で死亡した。

3.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。

4.この他に医師記載用語（atypical pneumonia, Acinetobacter iwolfii）に基づき 1 mg/kg 群の 1 例（基本語で細菌性肺炎）が日和見感染疑いに分類されている。

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、試験全体と比べて前半の 6 ヵ月間の方が高かった。よく見られた感染症（いずれかの投与群で発現割合 2%超）のほとんどが、いずれの群でも前半と比べて後半の 6 ヵ月間の 100 人年当たりの発現率は同程度又は低かった。有病率でも同様の傾向が示された。

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症であったが、発現割合は各群で同程度であった（プラセボ群 25%、1 mg/kg 群 28%、10 mg/kg 群 26%）。この他に、いずれかの群で被験者の 5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の異常はプロトロンビン時間延長のみであり、発現割合はプラセボ群 4.2%、1 mg/kg 群 6.0%、10 mg/kg 群 5.6%であった。ただしこれらの被験者の多くが、試験期間に抗凝固剤の投与を受けていた（プラセボ群 12 例中 10 例、1 mg/kg 群 17 例中 8 例、10 mg/kg 群 16 例中 11 例）。血液学的及び凝固系検査の結果に対する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。

血液生化学検査及び尿検査で、Grade 3 又は 4 の異常を示した被験者は少なかった。また、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も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。

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。IgG 値が Grade 0 から 2 に悪化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者（Grade 3 の IgG 低値を示した 1 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。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／基準値

であったが 52 週時までに 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。IgA 値がベースラインに高値／基準値であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合には、ベリムマブ投与の影響又は用量依存性は認められなかった。

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。なお、各来院で 5 mmHg 以内の変動は認められたが、52 週時の収縮期及び拡張期血圧の平均値及び中央値はベースライン値以下であった。52 週時の平均値及び中央値のベースラインからの低下幅はいずれの群でも小さかったが（3 mmHg 以内）、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低下幅は大きかった。同様に、Post-hoc 解析で評価した基準範囲内の血圧（収縮期 120 mmHg 未満／拡張期 80 mmHg 未満）及び Stage 2 の高血圧症（収縮期 160 mmHg 以上／拡張期 100～110 mmHg）の被験者の割合も、いずれの群でも来院毎に変動を示した。52 週時にはいずれの群でも、基準範囲内の血圧の被験者の割合はベースラインからやや上昇し、Stage 2 の高血圧症の被験者の割合は低下した。

Post-hoc 解析のベースラインからの体重変化では、試験期間に明かな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 20 例の妊娠が報告された（プラセボ群 5 例、1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 11 例）。転帰が報告された妊娠のうち、自然流産又は死産であった被験者の割合は、プラセボ群 60%（3/5 例）、1 mg/kg 群 33%（1/3 例）、10 mg/kg 群 56%（5/9 例）であった。死産は 2 例（プラセボ群 1 例及び 10 mg/kg 群 1 例）であった。このうち、自然流産及び死産のリスク上昇と関連している aCL 抗体がベースラインに陽性であった被験者は、プラセボ群の 2 例（被験者 BR001-005 及び PH001-007）、1 mg/kg 群の 1 例（被験者 CO001-006）、10 mg/kg 群の 3 例（被験者 AR005-001、CO004-005 及び CO009-030）であった。この他に、1 mg/kg 群の 2 例（被験者 PH002-004 及び RO001-001）がベースラインに aCL 抗体陽性を示したが、1 例は生児出産し、1 例は中絶を選択した。

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。なお、本試験ではプラセボ群の 10 例にベリムマブに対する免疫原性応答で一過性又は持続性の陽性が認められており、このうち 6 例で検出可能なベリムマブの血清中濃度が確認された。

試験期間に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 9 例（3.1%）、1 mg/kg 群 9 例（3.1%）、10 mg/kg 群 3 例（1.0%）であった。このうち 1 mg/kg 群の 2 例はベースラインにも陽性を示していた。いずれの群でも、持続性の陽性を示した被験者に重度及び／又は重篤な有害事象は認められなかった。

持続性の陽性を示した被験者のうち、プラセボ群の 9 例、1 mg/kg 群の 5 例、10 mg/kg 群の 1 例で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の 6 例及び 1 mg/kg 群の 2 例であった。
1 mg/kg 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。これら 2 例に重度又は重篤な有害事象は認められなかった。

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 31 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 31 例認められた。この 31 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い又は同様であった。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。

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。第 II 相試験（LBSL02 試験）での結果と比べると、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 21%増加及び 10 mg/kg 群で 39%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群で 66～93%及び 10 mg/kg 群で 61～87%増加）。

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すと考えられた。

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. 薬理遺伝学的解析の結果

初期の検討として、BLyS 及び 2 種のインターフェロン誘導遺伝子（SLE 患者で上流制御の報告がある LY6E 及び OAS1）の発現に対してベリムマブの治療が影響を与えるか評価した。その結果、BLyS、LY6E 及び OAS1 の mRNA 発現のベースラインからの変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

20. 結論

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 に臨床的な悪化が認められず（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 スコアに臨床的な悪化が認められない（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 群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 レスポンダー率は、ベリムマブ 10 mg/kg 群（58%）の方がプラセボ群（44%）と比べて統計学的に有意に優れていた（p=0.0006）。ベリムマブ 1 mg/kg 群のレスポンダー率（51%）もプラセボ群（44%）と比べて統計学的に有意に優れていたが（p=0.0129）、プラセボ群との差は 10 mg/kg 群よりも小さかった。SRI レスポンダー率は、1 mg/kg 群では 28 週時以降、10 mg/kg 群では 24 週時以降、いずれも 52 週時までプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。各サブグループでも概ね同様の結果が示された。
- ベリムマブ投与による SLE の疾患活動性の低下は、以下の有効性の 3 つの評価項目（重要な副次評価項目を含む）からも示された。
  1） 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が統計学的に有意に高かった（10 mg/kg 群 p=0.0024、1 mg/kg 群 p=0.0189）
  2） 24 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（10 mg/kg 群 p<0.0001、1 mg/kg 群 p=0.0342）
  3） 試験終了前の 12 週間（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、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった（10 mg/kg 群 p=0.0526、1 mg/kg 群 p=0.0252）。
- SFI を用いた評価では、52 週間における最初の SLE flare までの期間（中央値）はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が長く、SLE flare のリスクも統計学的に有意に低下した（10 mg/kg 群 p=0.0036、1 mg/kg 群 p=0.0026）。BILAG を用いた評価では、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）のリスクはプラセボ群と比べて低下した（10 mg/kg 群 p=0.0016、1 mg/kg 群 p=0.4804）。
- 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で、ステロイドの減量に対するベリムマブの効果が認められた。ステロイドの減量が 52 週時まで持続する可能性は、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 60%高く、10 mg/kg 群で 96%高かった。また、52 週時にステロイドを増量（7.5 mg/日超）した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/日以下の被験者対象）は、プラセボ群（36%）より 1 mg/kg 群（30%、p=0.5576）及び 10 mg/kg 群（20%、p=0.0196）の方が低かった。
- 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スコアのベースラインからの改善のプラセボ群との比較において、ベリムマブの両群共に統計学的に有意な差は示されなかった。しかし 52 週時には、プラセボ群（3.0 点改善）と比べて 1 mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0272）及び 10 mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0247）で統計学的に有意な改善が示された。

- SRI レスポンダー（主要評価項目）を対象とした解析では、36 及び 52 週時に 10 mg/kg 群は身体的健康サマリースコアの平均変化量でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示した。
- SLE の疾患活動性が改善（SRI レスポンスの構成要素である SELENA SLEDAI、BILAG、PGA で評価）した被験者集団又は SLE flare が認められなかった被験者集団でも、52 週時までプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群は良好な身体的健康サマリースコアの改善を示した。
- FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、10 mg/kg 群では 8 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、8、36、52 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。1 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが 10 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が示されたのは 52 週時のみであった。
- ベリムマブの各用量群では、IgG 値及び抗 dsDNA 抗体価がプラセボ群と比べて速やかに低下して持続したことに加えて、補体（C3 及び C4）も上昇した。抗 Sm 抗体及び抗リボソーム P 抗体の有意な低下も認められた。
- ベースラインに抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体又は aCL 抗体が陽性であったが 52 週時に陰性に転じた被験者の割合は、ベリムマブの各用量群の方がプラセボ群と比べて高かった。同様に、ベースラインに抗 dsDNA 抗体及び ANA 陰性であったが 52 週時に陽性に転じた被験者の割合は、10 mg/kg 群の方がプラセボ群と比べて低かった。

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、概ね良好な忍容性を示した。52 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬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。
- 試験期間中の死亡例数は 9 例であり、各群で同程度であった（プラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 4 例）。問題となるシグナルは検出されなかった。
- 重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現割合も 1%未満と低かった。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は見られず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合にベリムマブ投与の影響は認められなかった。
- 最も多く発現した重度（Grade 3 又は 4）の臨床検査値異常はリンパ球減少症であり、発現割合は群間で同程度であった。IgG 値が Grade 0 から 2 に変化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／基準値であったが 52 週時までに 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。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及び有病率は、いずれの群でも前半の 6 ヵ月間と比べて後半の 6 ヵ月間の方が低かった。
- 特に重要な感染症のうち、重篤、重度又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に、ベリムマブ投与の明らかな影響及び用量依存性は認められなかった。日和見感染疑いの被験者が、ベリムマブの投与を受けた 2 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。
- 悪性新生物の発現は認められなかった。
- 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 20 例の妊娠が報告された。転帰が報告された妊娠のうち、自然流産又は死産であった被験者の割合に大きな群間差は認められなかった。
- 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 6 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。1 mg/kg 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。

薬物動態

- 本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度は第 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。第 II 相試験（LBSL02 試験）での結果と比べると、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 21%増加及び 10 mg/kg 群で 39%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群で 66～93%及び 10 mg/kg 群で 61～87%増加）。
- 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すと考えられた。
- 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

[redacted]年[redacted]月

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
有害事象発現例数	263 (91.6%)	264 (91.7%)	266 (91.7%)	113 (39.4%)	91 (31.6%)	105 (36.2%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	37 (12.9%)	37 (12.8%)	38 (13.1%)	8 (2.8%)	4 (1.4%)	8 (2.8%)
貧血 Anaemia	13 (4.5%)	13 (4.5%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)
白血球減少症 Leukopenia	4 (1.4%)	8 (2.8%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)
好中球減少症 Neutropenia	3 (1.0%)	5 (1.7%)	8 (2.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	2 (0.7%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	20 (7.0%)	8 (2.8%)	15 (5.2%)	3 (1.0%)	0	4 (1.4%)
動悸 Palpitations	3 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (2.1%)	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	14 (4.9%)	12 (4.2%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	6 (2.1%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	108 (37.6%)	83 (28.8%)	111 (38.3%)	24 (8.4%)	14 (4.9%)	25 (8.6%)
下痢 Diarrhoea	20 (7.0%)	28 (9.7%)	30 (10.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)
悪心 Nausea	31 (10.8%)	16 (5.6%)	23 (7.9%)	10 (3.5%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
嘔吐 Vomiting	13 (4.5%)	16 (5.6%)	14 (4.8%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	18 (6.3%)	8 (2.8%)	13 (4.5%)	0	0	2 (0.7%)
消化不良 Dyspepsia	15 (5.2%)	11 (3.8%)	11 (3.8%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	18 (6.3%)	5 (1.7%)	13 (4.5%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)
胃炎 Gastritis	7 (2.4%)	11 (3.8%)	15 (5.2%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
腹痛 Abdominal pain	8 (2.8%)	9 (3.1%)	13 (4.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
腹部膨満 Abdominal distension	7 (2.4%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
便秘 Constipation	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.3%)
歯痛 Toothache	5 (1.7%)	2 (0.7%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	62 (21.6%)	61 (21.2%)	76 (26.2%)	13 (4.5%)	11 (3.8%)	16 (5.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.3%)	20 (6.9%)	17 (5.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
発熱 Pyrexia	18 (6.3%)	18 (6.3%)	20 (6.9%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)
疲労 Fatigue	12 (4.2%)	17 (5.9%)	18 (6.2%)	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.5%)	9 (3.1%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	183 (63.8%)	197 (68.4%)	194 (66.9%)	56 (19.5%)	50 (17.4%)	57 (19.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	47 (16.4%)	41 (14.2%)	36 (12.4%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)
尿路感染 Urinary tract infection	25 (8.7%)	30 (10.4%)	26 (9.0%)	8 (2.8%)	6 (2.1%)	8 (2.8%)
インフルエンザ Influenza	25 (8.7%)	22 (7.6%)	33 (11.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.0%)	30 (10.4%)	20 (6.9%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
胃腸炎 Gastroenteritis	16 (5.6%)	20 (6.9%)	12 (4.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)
気管支炎 Bronchitis	7 (2.4%)	22 (7.6%)	16 (5.5%)	2 (0.7%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.1%)	12 (4.2%)	23 (7.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
咽頭炎 Pharyngitis	7 (2.4%)	16 (5.6%)	15 (5.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (2.4%)
帯状疱疹 Herpes zoster	10 (3.5%)	13 (4.5%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)
気道感染 Respiratory tract infection	10 (3.5%)	10 (3.5%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)
腟感染 Vaginal infection	7 (2.4%)	9 (3.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
鼻炎 Rhinitis	9 (3.1%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	7 (2.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.8%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
肺炎 Pneumonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
副鼻腔炎 Sinusitis	8 (2.8%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1.0%)	3 (1.0%)	8 (2.8%)	0	0	1 (0.3%)
蜂巣炎 Cellulitis	3 (1.0%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (0.3%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	8 (2.8%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.3%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	34 (11.8%)	29 (10.1%)	35 (12.1%)	0	0	0
挫傷 Contusion	7 (2.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	1 (0.3%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
臨床検査 Investigations	38 (13.2%)	28 (9.7%)	38 (13.1%)	13 (4.5%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)
体重増加 Weight increased	9 (3.1%)	8 (2.8%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
体重減少 Weight decreased	8 (2.8%)	9 (3.1%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	9 (3.1%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	6 (2.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	28 (9.8%)	17 (5.9%)	26 (9.0%)	1 (0.3%)	0	0
食欲不振 Anorexia	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	117 (40.8%)	92 (31.9%)	105 (36.2%)	16 (5.6%)	9 (3.1%)	10 (3.4%)
関節痛 Arthralgia	34 (11.8%)	21 (7.3%)	33 (11.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
背部痛 Back pain	25 (8.7%)	25 (8.7%)	19 (6.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
関節炎 Arthritis	18 (6.3%)	13 (4.5%)	15 (5.2%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
筋肉痛 Myalgia	14 (4.9%)	9 (3.1%)	13 (4.5%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 Sle arthritis	13 (4.5%)	8 (2.8%)	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
四肢痛 Pain in extremity	8 (2.8%)	10 (3.5%)	8 (2.8%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.7%)	8 (2.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	4 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	0
腱炎 Tendonitis	4 (1.4%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	7 (2.4%)	0	4 (1.4%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	105 (36.6%)	92 (31.9%)	96 (33.1%)	31 (10.8%)	17 (5.9%)	17 (5.9%)
頭痛 Headache	76 (26.5%)	58 (20.1%)	66 (22.8%)	17 (5.9%)	13 (4.5%)	12 (4.1%)
浮動性めまい Dizziness	23 (8.0%)	16 (5.6%)	15 (5.2%)	8 (2.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
片頭痛 Migraine	12 (4.2%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
錯感覚 Paraesthesia	1 (0.3%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
振戦 Tremor	8 (2.8%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
精神障害 Psychiatric disorders	27 (9.4%)	25 (8.7%)	40 (13.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
不眠症 Insomnia	14 (4.9%)	9 (3.1%)	21 (7.2%)	1 (0.3%)	0	0
うつ病 Depression	8 (2.8%)	9 (3.1%)	9 (3.1%)	0	1 (0.3%)	0
不安 Anxiety	4 (1.4%)	9 (3.1%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	39 (13.6%)	31 (10.8%)	32 (11.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
排尿困難 Dysuria	6 (2.1%)	7 (2.4%)	12 (4.1%)	0	0	1 (0.3%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	10 (3.5%)	9 (3.1%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.3%)
蛋白尿 Proteinuria	9 (3.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	0	0
血尿 Haematuria	6 (2.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	30 (10.5%)	30 (10.4%)	34 (11.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.4%)	1 (0.3%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64 (22.3%)	54 (18.8%)	44 (15.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)
咳嗽 Cough	25 (8.7%)	23 (8.0%)	16 (5.5%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
呼吸困難 Dyspnoea	15 (5.2%)	6 (2.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鼻出血 Epistaxis	8 (2.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	4 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.7%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	90 (31.4%)	86 (29.9%)	87 (30.0%)	15 (5.2%)	22 (7.6%)	12 (4.1%)
そう痒症 Pruritus	17 (5.9%)	10 (3.5%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
発疹 Rash	14 (4.9%)	12 (4.2%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
脱毛症 Alopecia	8 (2.8%)	6 (2.1%)	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
蝶形皮疹 Butterfly rash	8 (2.8%)	6 (2.1%)	9 (3.1%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	10 (3.5%)	6 (2.1%)	6 (2.1%)	3 (1.0%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
ざ瘡 Acne	5 (1.7%)	0	8 (2.8%)	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	6 (2.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
湿疹 Eczema	0	5 (1.7%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血管障害 Vascular disorders	54 (18.8%)	45 (15.6%)	41 (14.1%)	7 (2.4%)	8 (2.8%)	9 (3.1%)
高血圧 Hypertension	30 (10.5%)	25 (8.7%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
低血圧 Hypotension	8 (2.8%)	9 (3.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	6 (2.1%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	6 (2.1%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae_2per.sas 1.790.665.680

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
有害事象発現例数	263 (91.6%)	264 (91.7%)	266 (91.7%)	113 (39.4%)	91 (31.6%)	105 (36.2%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	37 (12.9%)	37 (12.8%)	38 (13.1%)	8 (2.8%)	4 (1.4%)	8 (2.8%)
貧血 Anaemia	13 (4.5%)	13 (4.5%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)
白血球減少症 Leukopenia	4 (1.4%)	8 (2.8%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)
好中球減少症 Neutropenia	3 (1.0%)	5 (1.7%)	8 (2.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	5 (1.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	2 (0.7%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
好酸球増加症 Eosinophilia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
好中球増加症 Neutrophilia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
血小板血症 Thrombocythaemia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
自己免疫性溶血性貧血 Anaemia haemolytic autoimmune	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
慢性疾患の貧血 Anaemia of chronic disease	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
リンパ節痛 Lymph node pain	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
リンパ節炎 Lymphadenitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ球増加症 Lymphocytosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	20 (7.0%)	8 (2.8%)	15 (5.2%)	3 (1.0%)	0	4 (1.4%)
動悸 Palpitations	3 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (2.1%)	0	0	1 (0.3%)
狭心症 Angina pectoris	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
大動脈弁硬化症 Aortic valve sclerosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
心停止 Cardiac arrest	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
心不全 Cardiac failure	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
左房拡張 Left atrial dilatation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
心筋炎 Myocarditis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	14 (4.9%)	12 (4.2%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	6 (2.1%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
耳介軟骨膜炎 Auricular perichondritis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
中耳滲出液 Middle ear effusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (1.0%)	10 (3.5%)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (0.3%)	5 (1.7%)	0	0	0	0
クッシング様 Cushingoid	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
クッシング症候群 Cushing's syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
甲状腺機能低下性甲状腺腫 Hypothyroidic goitre	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
甲状腺炎 Thyroiditis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	27 (9.4%)	31 (10.8%)	27 (9.3%)	0	2 (0.7%)	4 (1.4%)
白内障 Cataract	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.3%)
霧視 Vision blurred	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	0	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
眼痛 Eye pain	0	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
緑内障 Glaucoma	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
網脈絡膜症 Chorioretinopathy	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
遠視 Hypermetropia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
黄斑症 Maculopathy	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
老視 Presbyopia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
網膜剥離 Retinal detachment	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
乱視 Astigmatism	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
片側失明 Blindness unilateral	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
結膜嚢胞 Conjunctival cyst	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
結膜蒼白 Conjunctival pallor	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑 Erythema of eyelid	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼瞼障害 Eyelid disorder	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
涙液分泌低下 Lacrimation decreased	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
飛蚊症 Myodesopsia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼血管炎 Ocular vasculitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
光視 Phosphenes	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
翼状片 Pterygium	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
屈折障害 Refraction disorder	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
網膜色素脱失 Retinal depigmentation	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
網膜炎 Retinitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
強膜炎 Scleritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
暗点 Scotoma	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
睫毛乱生 Trichiasis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
硝子体出血 Vitreous haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
硝子体炎 Vitritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼球乾燥 Xerophthalmia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	108 (37.6%)	83 (28.8%)	111 (38.3%)	24 (8.4%)	14 (4.9%)	25 (8.6%)
下痢 Diarrhoea	20 (7.0%)	28 (9.7%)	30 (10.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)
悪心 Nausea	31 (10.8%)	16 (5.6%)	23 (7.9%)	10 (3.5%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)
嘔吐 Vomiting	13 (4.5%)	16 (5.6%)	14 (4.8%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	18 (6.3%)	8 (2.8%)	13 (4.5%)	0	0	2 (0.7%)
消化不良 Dyspepsia	15 (5.2%)	11 (3.8%)	11 (3.8%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	18 (6.3%)	5 (1.7%)	13 (4.5%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
胃炎 Gastritis	7 (2.4%)	11 (3.8%)	15 (5.2%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
腹痛 Abdominal pain	8 (2.8%)	9 (3.1%)	13 (4.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
腹部膨満 Abdominal distension	7 (2.4%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
便秘 Constipation	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.3%)
歯痛 Toothache	5 (1.7%)	2 (0.7%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	0
痔核 Haemorrhoids	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
齲歯 Dental caries	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
吐き戻し Regurgitation	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
歯肉炎 Gingivitis	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
吐血 Haematemesis	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
胃酸過多 Hyperchlorhydria	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
腹水 Ascites	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
萎縮性胃炎 Gastritis atrophic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
嚥下痛 Odynophagia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
腹膜炎 Peritonitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
裂肛 Anal fissure	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
肛門出血 Anal haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
便習慣変化 Change of bowel habit	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
大腸炎 Colitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
歯組織の壊死 Dental necrosis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
心窩部不快感 Epigastric discomfort	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
食中毒 Food poisoning	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
出血性胃炎 Gastritis haemorrhagic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸音異常 Gastrointestinal sounds abnormal	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
胃腸毒性 Gastrointestinal toxicity	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯肉増殖 Gingival hyperplasia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
舌炎 Glossitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
血便排泄 Haematochezia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
イレウス Ileus	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
麻痺性イレウス Ileus paralytic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
大腸出血 Large intestinal haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口唇水疱 Lip blister	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ループス腸炎 Lupus enteritis	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
メレナ Melaena	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
腸間膜静脈血栓症 Mesenteric vein thrombosis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔内痛 Oral pain	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
膵管拡張 Pancreatic duct dilatation	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
直腸しぶり Rectal tenesmus	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸管血管炎 Vasculitis gastrointestinal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	62 (21.6%)	61 (21.2%)	76 (26.2%)	13 (4.5%)	11 (3.8%)	16 (5.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.3%)	20 (6.9%)	17 (5.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
発熱 Pyrexia	18 (6.3%)	18 (6.3%)	20 (6.9%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)
疲労 Fatigue	12 (4.2%)	17 (5.9%)	18 (6.2%)	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.5%)	9 (3.1%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
無力症 Asthenia	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
倦怠感 Malaise	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
冷感 Feeling cold	5 (1.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)
疼痛 Pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
熱感 Feeling hot	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
顔面浮腫 Face oedema	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
石灰沈着症 Calcinosis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
悪寒 Chills	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
死亡 Death	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
注入部位熱感 Infusion site warmth	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
注射部位静脈炎 Injection site phlebitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
粘膜潰瘍 Mucosal ulceration	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	8 (2.8%)	6 (2.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胆石症 Cholelithiasis	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
胆管結石 Bile duct stone	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胆道仙痛 Biliary colic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胆管拡張 Biliary dilatation	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
急性胆管炎 Cholangitis acute	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肝梗塞 Hepatic infarction	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肝障害 Liver disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
門脈血栓症 Portal vein thrombosis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.4%)	8 (2.8%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
食物アレルギー Food allergy	2 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
４型過敏症 Type iv hypersensitivity reaction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	183 (63.8%)	197 (68.4%)	194 (66.9%)	56 (19.5%)	50 (17.4%)	57 (19.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	47 (16.4%)	41 (14.2%)	36 (12.4%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)
尿路感染 Urinary tract infection	25 (8.7%)	30 (10.4%)	26 (9.0%)	8 (2.8%)	6 (2.1%)	8 (2.8%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
インフルエンザ Influenza	25 (8.7%)	22 (7.6%)	33 (11.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.0%)	30 (10.4%)	20 (6.9%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
胃腸炎 Gastroenteritis	16 (5.6%)	20 (6.9%)	12 (4.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)
気管支炎 Bronchitis	7 (2.4%)	22 (7.6%)	16 (5.5%)	2 (0.7%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.1%)	12 (4.2%)	23 (7.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
咽頭炎 Pharyngitis	7 (2.4%)	16 (5.6%)	15 (5.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (2.4%)
帯状疱疹 Herpes zoster	10 (3.5%)	13 (4.5%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)
気道感染 Respiratory tract infection	10 (3.5%)	10 (3.5%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)
膣感染 Vaginal infection	7 (2.4%)	9 (3.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
鼻炎 Rhinitis	9 (3.1%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	7 (2.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.8%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
肺炎 Pneumonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
副鼻腔炎 Sinusitis	8 (2.8%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1.0%)	3 (1.0%)	8 (2.8%)	0	0	1 (0.3%)
蜂巣炎 Cellulitis	3 (1.0%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
癜風 Tinea versicolour	3 (1.0%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (0.3%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	8 (2.8%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.3%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
腎感染 Kidney infection	2 (0.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (0.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
歯感染 Tooth infection	1 (0.3%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
喉頭炎 Laryngitis	1 (0.3%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	0	3 (1.0%)
扁桃炎 Tonsillitis	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (1.7%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
体部白癬 Body tinea	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
毛包炎 Folliculitis	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
せつ Furuncle	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0
膿皮症 Pyoderma	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
蠕虫性腸炎 Enterocolitis helminthic	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
寄生虫性胃腸炎 Parasitic gastroenteritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	0	0
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0
アメーバ赤痢 Amoebic dysentery	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性胃腸炎 Gastroenteritis bacterial	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
多神経分節性帯状疱疹 Herpes zoster multi-dermatomal	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性中耳炎 Otitis media acute	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
白癬感染 Tinea infection	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
外陰部腟炎 Vulvovaginitis	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	2 (0.7%)	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
細菌性下痢 Bacterial diarrhoea	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
陰部ヘルペス Genital herpes	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
ヘルペス性皮膚炎 Herpes dermatitis	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
伝染性軟属腫 Molluscum contagiosum	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
気管炎 Tracheitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
熱帯性好酸球増加症 Tropical eosinophilia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
子宮頚管炎 Cervicitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
丹毒 Erysipelas	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
乳腺炎 Mastitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
爪感染 Nail infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
真菌性外耳炎 Otitis externa fungal	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
耳下腺炎 Parotitis	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
感染性静脈炎 Phlebitis infective	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	2 (0.7%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
尿道炎 Urethritis	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
水痘 Varicella	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
創傷感染 Wound infection	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
アシネトバクター性菌血症 Acinetobacter bacteraemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
アデノウイルス結膜炎 Adenoviral conjunctivitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染 Adenovirus infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍 Appendiceal abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎 Appendicitis perforated	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
回虫症 Ascariasis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腋窩カンジダ症 Axillary candidiasis	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
細菌性迷路炎 Bacterial labyrinthitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
細菌性腎盂腎炎 Bacterial pyelonephritis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
感染性水疱 Blister infected	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
大腸菌性膀胱炎 Cystitis escherichia	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
デング熱 Dengue fever	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
裂頭条虫症 Diphyllobothriasis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膿瘡 Ecthyma	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
外耳蜂巣炎 External ear cellulitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
糸状虫症 Filariasis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
リンパ性糸状虫症 Filariasis lymphatic	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
性器感染 Genital infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍 Gingival abscess	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
歯肉感染 Gingival infection	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
鼠径部膿瘍 Groin abscess	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
血腫感染 Haematoma infection	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
A型肝炎 Hepatitis a	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咬傷感染 Infected bites	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫 Infected sebaceous cyst	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
カンジダ性間擦疹 Intertrigo candida	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
関節膿瘍 Joint abscess	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性角膜炎 Keratitis bacterial	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
性病性リンパ肉芽腫症 Lymphogranuloma venereum	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
ムンプス Mumps	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
爪カンジダ症 Nail candida	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性中耳炎 Otitis media bacterial	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
真菌性中耳炎 Otitis media fungal	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
乳頭腫ウイルス感染 Papilloma viral infection	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
骨盤内炎症性疾患 Pelvic inflammatory disease	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
鼻喉頭炎 Rhinolaryngitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
汗腺感染 Sweat gland infection	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
顔面白癬 Tinea faciei	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
手白癬 Tinea manuum	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
ウイルス性発疹 Viral rash	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
トリコモナス性外陰部腟炎 Vulvovaginitis trichomonal	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	34 (11.8%)	29 (10.1%)	35 (12.1%)	0	0	0
挫傷 Contusion	7 (2.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	1 (0.3%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0	0	0
創傷 Wound	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	3 (1.0%)	0	4 (1.4%)	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	2 (0.7%)	0	4 (1.4%)	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
転倒・転落 Fall	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
交通事故 Road traffic accident	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
頭部損傷 Head injury	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	3 (1.0%)	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
引っかき傷 Scratch	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
筋挫傷 Muscle strain	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
開放創 Open wound	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨格損傷 Skeletal injury	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
偶発的過量投与 Accidental overdose	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
医療機器破損 Device breakage	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腓骨骨折 Fibula fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
切開部位出血 Incision site haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア Incisional hernia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
損傷 Injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
角膜損傷 Injury corneal	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
喉頭損傷 Laryngeal injury	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
靭帯断裂 Ligament rupture	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
多発性外傷 Multiple injuries	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
爪損傷 Nail injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
術中出血 Operative haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脛骨骨折 Tibia fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
外傷性関節炎 Traumatic arthritis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
創し開 Wound dehiscence	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	38 (13.2%)	28 (9.7%)	38 (13.1%)	13 (4.5%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)
体重増加 Weight increased	9 (3.1%)	8 (2.8%)	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
体重減少 Weight decreased	8 (2.8%)	9 (3.1%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	9 (3.1%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	6 (2.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
補体成分Ｃ３減少 Complement factor c3 decreased	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
カルジオリピン抗体陽性 Cardiolipin antibody positive	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
ＩＮＲ増加 International normalised ratio increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
赤血球数減少 Red blood cell count decreased	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
尿沈渣陽性 Urinary sediment present	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿検査異常 Urine analysis abnormal	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中免疫グロブリンG増加 Blood immunoglobulin g increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血中鉄減少 Blood iron decreased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
凝固時間延長 Coagulation time prolonged	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
凝固時間短縮 Coagulation time shortened	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
補体因子減少 Complement factor decreased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
免疫グロブリン減少 Immunoglobulins decreased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
尿量減少 Urine output decreased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	28 (9.8%)	17 (5.9%)	26 (9.0%)	1 (0.3%)	0	0
食欲不振 Anorexia	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0
脂質異常症 Dyslipidaemia	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (0.7%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
過体重 Overweight	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
食欲亢進 Increased appetite	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin b12 deficiency	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
高インスリン血症 Hyperinsulinaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin d deficiency	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	117 (40.8%)	92 (31.9%)	105 (36.2%)	16 (5.6%)	9 (3.1%)	10 (3.4%)
関節痛 Arthralgia	34 (11.8%)	21 (7.3%)	33 (11.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
背部痛 Back pain	25 (8.7%)	25 (8.7%)	19 (6.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
関節炎 Arthritis	18 (6.3%)	13 (4.5%)	15 (5.2%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	14 (4.9%)	9 (3.1%)	13 (4.5%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
ＳＬＥ関節炎 Sle arthritis	13 (4.5%)	8 (2.8%)	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
四肢痛 Pain in extremity	8 (2.8%)	10 (3.5%)	8 (2.8%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.7%)	8 (2.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	4 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	0
腱炎 Tendonitis	4 (1.4%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	7 (2.4%)	0	4 (1.4%)	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	5 (1.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	2 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎 Costochondritis	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	1 (0.3%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
筋拘縮 Muscle contracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
筋力低下 Muscular weakness	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
軟骨炎 Chondritis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	2 (0.7%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
筋緊張 Muscle tightness	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
筋炎 Myositis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
滑液包石灰化 Bursa calcification	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
指変形 Finger deformity	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
痛風性関節炎 Gouty arthritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
中足骨痛 Metatarsalgia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
回帰性リウマチ Palindromic rheumatism	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
側弯症 Scoliosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
斜頚 Torticollis	0	0	1 (0.3%)	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)	10 (3.5%)	8 (2.8%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
外陰膣ヒト乳頭腫ウイルス感染 Vulvovaginal human papilloma virus infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 Cervicitis human papilloma virus	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎臓の良性新生物 Benign renal neoplasm	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼乳頭腫 Blepharal papilloma	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
乳腺線維腺腫 Fibroadenoma of breast	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨髄過形成 Marrow hyperplasia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
口腔乳頭腫 Oral papilloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	105 (36.6%)	92 (31.9%)	96 (33.1%)	31 (10.8%)	17 (5.9%)	17 (5.9%)
頭痛 Headache	76 (26.5%)	58 (20.1%)	66 (22.8%)	17 (5.9%)	13 (4.5%)	12 (4.1%)
浮動性めまい Dizziness	23 (8.0%)	16 (5.6%)	15 (5.2%)	8 (2.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
片頭痛 Migraine	12 (4.2%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
錯感覚 Paraesthesia	1 (0.3%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
緊張性頭痛 Tension headache	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
振戦 Tremor	8 (2.8%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	0
傾眠 Somnolence	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	3 (1.0%)	0	0	0
嗜眠 Lethargy	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
失神 Syncope	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
健忘 Amnesia	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
脳虚血 Cerebral ischaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
片側頭痛 Hemicephalalgia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
運動失調 Ataxia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
前兆 Aura	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
自律神経失調 Autonomic nervous system imbalance	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
脳出血 Cerebral haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
複雑部分発作 Complex partial seizures	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
痙攣 Convulsion	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
脳ニューロパチー Cranial neuropathy	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
てんかん Epilepsy	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
顔面部神経痛 Facial neuralgia	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
不全単麻痺 Monoparesis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脊髄症 Myelopathy	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
部分発作 Partial seizures	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
外傷後頭痛 Post-traumatic headache	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経根痛 Radicular pain	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
神経根障害 Radiculopathy	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	0	2 (0.7%)
自然流産 Abortion spontaneous	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
不全自然流産 Abortion spontaneous incomplete	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
切迫流産 Abortion threatened	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
胎児発育遅延 Foetal growth retardation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	27 (9.4%)	25 (8.7%)	40 (13.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
不眠症 Insomnia	14 (4.9%)	9 (3.1%)	21 (7.2%)	1 (0.3%)	0	0
うつ病 Depression	8 (2.8%)	9 (3.1%)	9 (3.1%)	0	1 (0.3%)	0
不安 Anxiety	4 (1.4%)	9 (3.1%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
抑うつ気分 Depressed mood	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
リビド消失 Loss of libido	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
気分変化 Mood altered	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
気分動揺 Mood swings	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
適応障害 Adjustment disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
攻撃性 Aggression	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
怒り Anger	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
自殺既遂 Completed suicide	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
転換性障害 Conversion disorder	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
譫妄 Delirium	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
気分変調性障害 Dysthymic disorder	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
幻覚 Hallucination	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
初期不眠症 Initial insomnia	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
故意の自傷行為 Intentional self-injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
リビドー減退 Libido decreased	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
大うつ病 Major depression	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
躁病 Mania	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
神経過敏 Nervousness	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
人格障害 Personality disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ストレス Stress	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	39 (13.6%)	31 (10.8%)	32 (11.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
排尿困難 Dysuria	6 (2.1%)	7 (2.4%)	12 (4.1%)	0	0	1 (0.3%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	10 (3.5%)	9 (3.1%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
蛋白尿 Proteinuria	9 (3.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	0	0
血尿 Haematuria	6 (2.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
結晶尿 Crystalluria	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
高窒素血症 Azotaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿路結石 Calculus urinary	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
腎仙痛 Renal colic	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
出血性膀胱炎 Cystitis haemorrhagic	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
糸球体腎炎 Glomerulonephritis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎症 Nephropathy	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎下垂症 Nephroptosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
乏尿 Oliguria	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
多尿 Polyuria	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎性高血圧 Renal hypertension	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎静脈血栓症 Renal vein thrombosis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	30 (10.5%)	30 (10.4%)	34 (11.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
月経過多 Menorrhagia	4 (1.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
膣出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.4%)	1 (0.3%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	3 (1.0%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
不正子宮出血 Metrorrhagia	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
無月経 Amenorrhoea	4 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
腟分泌物 Vaginal discharge	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
乳房痛 Breast pain	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
性器分泌物 Genital discharge	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
外陰腟そう痒症 Vulvovaginal pruritus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
腺筋症 Adenomyosis	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
頻発月経 Polymenorrhoea	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
多嚢胞性卵巣 Polycystic ovaries	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
萎縮性外陰腟炎 Atrophic vulvovaginitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
バルトリン嚢腫 Bartholin's cyst	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
乳房出血 Breast haemorrhage	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
性交出血 Coital bleeding	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
子宮内膜肥厚 Endometrial hypertrophy	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
乳汁漏出症 Galactorrhoea	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
生殖器の炎症 Genital tract inflammation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
過少月経 Hypomenorrhoea	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
月経遅延 Menstruation delayed	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血性乳頭滲出液 Nipple exudate bloody	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
月経前症候群 Premenstrual syndrome	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
陰部そう痒症 Pruritus genital	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
直腸瘤 Rectocele	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
子宮出血 Uterine haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腟裂傷 Vaginal laceration	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
外陰腟痛 Vulvovaginal pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64 (22.3%)	54 (18.8%)	44 (15.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)
咳嗽 Cough	25 (8.7%)	23 (8.0%)	16 (5.5%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
呼吸困難 Dyspnoea	15 (5.2%)	6 (2.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鼻出血 Epistaxis	8 (2.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	4 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.7%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
鼻閉 Nasal congestion	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
喘息 Asthma	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
くしゃみ Sneezing	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
喘鳴 Wheezing	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性咽頭炎 Allergic pharyngitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
咽喉乾燥 Dry throat	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肺気腫 Emphysema	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
しゃっくり Hiccups	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
過換気 Hyperventilation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ループス肺臓炎 Lupus pneumonitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
咽頭出血 Pharyngeal haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍 Pharyngeal ulceration	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
胸膜線維症 Pleural fibrosis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
声帯障害 Vocal cord disorder	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	90 (31.4%)	86 (29.9%)	87 (30.0%)	15 (5.2%)	22 (7.6%)	12 (4.1%)
そう痒症 Pruritus	17 (5.9%)	10 (3.5%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
発疹 Rash	14 (4.9%)	12 (4.2%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
脱毛症 Alopecia	8 (2.8%)	6 (2.1%)	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
蝶形皮疹 Butterfly rash	8 (2.8%)	6 (2.1%)	9 (3.1%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	10 (3.5%)	6 (2.1%)	6 (2.1%)	3 (1.0%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
ざ瘡 Acne	5 (1.7%)	0	8 (2.8%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	4 (1.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
紅斑 Erythema	5 (1.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.0%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	6 (2.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
湿疹 Eczema	0	5 (1.7%)	6 (2.1%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	4 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.3%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	2 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	2 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
血管浮腫 Angioedema	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)
網状皮斑 Livedo reticularis	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	0	0
皮膚びらん Skin erosion	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
丘疹 Rash papular	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
水疱 Blister	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚サルコイドーシス Cutaneous sarcoidosis	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
発汗障害 Dyshidrosis	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
瘢痕 Scar	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
血管炎性皮疹 Vasculitic rash	0	0	3 (1.0%)	0	0	0
冷汗 Cold sweat	0	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
白血球破砕性血管炎 Leukocytoclastic vasculitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
爪甲離床症 Onycholysis	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
触知可能紫斑病 Palpable purpura	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
痒疹 Prurigo	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
乾癬 Psoriasis	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症 Telangiectasia	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
乾皮症 Xeroderma	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
円形脱毛症 Alopecia areata	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
瘢痕性脱毛症 Alopecia scarring	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血性水疱 Blood blister	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎 Dermatitis psoriasiform	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
毛質異常 Hair texture abnormal	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ケロイド瘢痕 Keloid scar	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
白斑 Leukoderma	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
メラノーシス Melanosis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚粘膜発疹 Mucocutaneous rash	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
爪変色 Nail discolouration	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
爪の障害 Nail disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
粃糠疹 Pityriasis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
痂皮 Scab	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脂漏 Seborrhoea	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚小結節 Skin nodule	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
皮膚局面 Skin plaque	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
中毒性皮疹 Toxic skin eruption	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
接触蕁麻疹 Urticaria contact	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	54 (18.8%)	45 (15.6%)	41 (14.1%)	7 (2.4%)	8 (2.8%)	9 (3.1%)
高血圧 Hypertension	30 (10.5%)	25 (8.7%)	17 (5.9%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
低血圧 Hypotension	8 (2.8%)	9 (3.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	6 (2.1%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	6 (2.1%)	3 (1.0%)	6 (2.1%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
ループス血管炎 Lupus vasculitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
大動脈解離 Aortic dissection	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
毛細血管脆弱 Capillary fragility	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
本態性高血圧症 Essential hypertension	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ほてり Hot flush	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
血栓後症候群 Post thrombotic syndrome	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
血管破裂 Vascular rupture	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大静脈血栓症 Vena cava thrombosis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110752 CSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110752_final_table_ae.sas 1.790.665.620

BEL110752 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	CL002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01318
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

45 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（CL002-001）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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 8 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 6 月 26 日で、合計 13 回の投与を受けた。プラセボは、2008 年 7 月 15 日に心筋梗塞のため中止された。病歴には、シェーグレン症候群が含まれていた。合併症には、SLE 関連疾患が含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ポリビニルアルコール、クロルフェニラミン、及びラニチジンが含まれていた。

プラセボの 13 回目投与から 19 日後の 2008 年 7 月 15 日に、被験者が胸痛、心窩部痛、及び不快感を発現したと被験者の娘が治験実施施設の職員に知らせた。被験者は、午前 2 時 6 分に救急医療室を受診し、午前 2 時 10 分には心肺停止となった。心電図（ECG）では心室細動を呈していた。蘇生措置が取られ、人工呼吸器が装着された。ICU にベッドの空きがなかったため、被験者は他院に移送された。移送中、心肺停止が再発した。蘇生は失敗に終わり、同日、被験者は死亡した。心筋梗塞であったと家族は知らされた。剖検は実施されなかった。これ以上の情報はない。プラセボの投与は、心筋梗塞のため中止された。最終投与は、2008 年 6 月 26 日であった。治験責任医師は、心筋梗塞（死亡）とプラセボとは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、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	CO001-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00993
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心停止（心停止）、細菌性胃腸炎（細菌性胃腸炎）、脱水（脱水）、胃腸管血管炎（腹部血管炎）

25 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（CO001-016）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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 26 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 1 月 24 日で、合計 4 回の投与を受けた。プラセボは、重篤な本有害事象のため中止された。病歴には、膿皮症が含まれていた。合併症には、SLE 関連疾患が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、メトトレキセート、イブプロフェン、カルシトリオール、炭酸カルシウム、アセトアミノフェン、プレドニゾロン、及びジクロフェナクが含まれていた。

プラセボの 3 回目投与から 4 日後の 2007 年 12 月 31 日に、両肘、両掌、及び両手背に血管炎様病変が発現した。2008 年 1 月 24 日、身体検査では、両肘、両掌、及び両手背の血管炎様病変は継続していることがわかった。被験者によれば、発熱や悪寒はなく、健康状態は、前回受診時と変わらないとのことであった。臨床検査では、AST 126 U/L、ALT 77 U/L、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）134 U/L とトランスアミナーゼの増加が認められた。血管炎様病変は、被験者が背部痛に対して使用している併用薬のジクロフェナクによるものであると考えられた。

プラセボの 4 回目投与から 5 日後の 2008 年 1 月 29 日に、被験者は、悪心、腹痛、及び下痢を訴えた。メトクロプロミドによる治療が実施された。翌日、被験者によれば、気分が良くなり、痛みや下痢が消失したとのことであった。2008 年 2 月 1 日、被験者は、腹痛、悪心、及び臭いのきつい便を伴う下痢を訴えた。2008 年 2 月 3 日、症状が続いたため、被験者は細菌性胃腸炎及び脱水のため入院した。入院時、熱はなく、血圧は 45/30 mmHg、心拍数 112 bpm、及び呼吸数 28 回/分であった。心調律は正常であり、心音は正常であった。腹部は膨張し、触知により圧痛が認められた。静注輸液及び酸素による治療が実施された。血圧が 90/60 mmHg に上昇した。心拍数は 120 bpm、呼吸数は 30 回/分であった。手指のチアノーゼも認められた。同日実施された臨床検査では、ヘモグロビン 8 g/dL、ヘマトクリット 24.5%、WBC 2,400/mm^3、リンパ球 35%、好酸球 64%、血小板数 78,000 /mm^3、AST 166 U/L、ALT 121 U/L、アルカリホスファターゼ 234 U/L、クレアチニン 4.04mg%、血中尿素窒素 43.8 mg%、ナトリウム 123.8 mEq/L、及びカリウム 4 mEq/L であった。血液培養では、スタフィロコッカス・サプロフィチカスが陽性であった。同日の血液ガス検査では、pH 7.364、過剰塩基 -16.5、細胞外液過剰塩基 -18.2、pCO2 12.9、pO2 124.5 mmHg、緩衝塩基 28.1、重炭酸 7.2、CO2 総量 7.6、及び酸素飽和度 98.4%であった。胃腸感染、免疫抑制、及び SLE による敗血症（SAE とは見なさず）と診断された。

2008 年 2 月 4 日の朝、強烈な心窩部痛及び胸郭痛が発現した。身体検査では、顕著なチアノーゼ及び末端冷感を伴う呼吸困難が認められた。呼吸数は 30 回/分、心拍数は 120 bpm であった。聴診で肺は清明であった。結腸部に軽度から中等度の疼痛があり、強烈な匂いのする下痢を伴っていた。ラニチジン、メトクロプロミド、及びセフトリアキソンの静脈内投与にて治療を受けた。午前 11 時頃、血圧が 90/60 mmHg、心拍数 88 bpm、呼吸数が 24 回/分となり、改善傾向にあるように思われた。心音聴診では収縮期雑音が認められた。腹部触診で圧痛が誘発され、腸音の減少が認められた。血行動態は改善し、下痢は治まった。両掌、両手背、及び両肘の血管炎様病変はまだ残っていた。両掌には水疱様病変も認められた。同日の臨床検査では、ナトリウム 125 mEq/L、カリウム 4.53 mEq/L、及びカルシウム 8 mg/dL であった。24 時間抗生剤投与を継続し、その後、腹部血管炎疑いのためメチルプレドニゾロンのボーラス投与が開始されることとなった。その日の午後、突然心停止が発現した。被験者は、バイタルサインのない状態で発見された。懸命の蘇生措置は奏効しなかった。剖検は実施されなかった。死亡時、細菌性胃腸炎、脱水、及び胃腸管血管炎は軽快と見なされた。プラセボの投与は心停止のため中止された。治験責任医師は、心停止（生命を脅かすもの）、胃管血管炎（生命を脅かすもの）、脱水（重度）、及び細菌性胃腸炎（重度）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、心停止、細菌性胃腸炎、脱水、及び胃腸管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	IN005-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01599
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	死亡（原因不明の死亡）

追加された病歴には、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、腎静脈血栓症、急性膵炎、吐血、メレナ、低血圧、溶血性貧血、及び大静脈血栓症による入院（2008 年 3 月 12 日、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01066 参照）、急性腹痛（2008 年 4 月 3 日、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01096 参照）が含まれていた。併用薬は報告されていない。

2008 年 5 月 20 日、治験実施施設が、その後の健康情報を聞くために被験者に連絡をを取ろうとした。2008 年 8 月 21 日、治験実施施設は家族と連絡を取り、プラセボの最終投与から 84 日後の 2008 年 5 月 21 日に被験者が死亡していたことを知らされた。剖検は実施されていなかった。被験者の死亡についてのこれ以上の情報は、治験実施施設には知らされなかった。治験責任医師は、死亡とプラセボとは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。更に、治験責任医師は、前回の入院中に発現したどの事象も特に患者の死亡原因となったわけではなく、被験者の死亡原因は、それら事象全てでも、その内の 1 つの事象でも、新たに発現した事象でもないと述べた。

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、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	AR005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00946
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	低血圧（動脈性低血圧）、蜂巣炎（左腕の蜂巣炎）、敗血症［敗血症（実施された全ての培養検査にて陰性）］

32 歳の白人女性被験者（AR005-006）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与（投与部位：右腕）を 2007 年 12 月 19 日に受けた（1 回目かつ最終投与）。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割り付けられた。病歴は、全て SLE 関連疾患であった。合併症には、SLE 関連病態、及び多発性関節炎が含まれていた。医薬品安全性データベースに報告されたその他の病態には、白血球減少症、及び光線過敏性皮膚炎が含まれていた。併用薬には、acenocoumarol、サリドマイド、ミコフェノール酸、メチルプレドニゾロン、及びイブプロフェンが含まれていた。

2007 年 12 月 28 日、被験者は、プールで日光に曝露した。ベリムマブの初回投与から 11 日後の 2007 年 12 月 30 日に、倦怠感、発熱、及び左腕の疼痛が発現した。2007 年 12 月 31 日、被験者は意識消失し、救急医療室（ER）へ搬送された。ER では、被験者は意識清明であった。身体検査では、体温 38℃、血圧 80/50 mmHg であることが分かった。その他の身体検査では、聴診にて心・肺正常、過活動性腸音が認められた。限局的な神経学的／髄膜徴候はなかったが、反射は認められた。瞳孔は対光反射が認められた。下痢が 1 回あった。臨床検査では、ヘマトクリット（Hct）27%、WBC 6.0 GI/L、ヘモグロビン（Hb）9 g/L、及びグルコース 0.79 G/L であった。被験者は入院し、左上肢全表面の水疱を伴う熱傷病変 AB 型と診断された。セファロキシン及びイブプロフェンによる治療が実施された。低血圧に対しての治療は開始されなかった。

2008 年 1 月 1 日、被験者は意識清明であった。動脈性低血圧は、90/60 mmHg と続いていた。熱はなかった。尿ににごりはなかった。臨床検査では、WBC 3.8 GI/L、リンパ球 12.3%、好中球 85.6%、Hct 30.9%、Hb 10.7 g/L、AST 97.5 IU/L、ALT 63.4 IU/L、総ビリルビン 2.55 mg%、直接ビリルビン 1.5 mg%、ナトリウム 135 mEq/L、カリウム 4.0 mEq/L、血液 pH 7.41、pCO2 20.8、酸素飽和度 94%であった。2008 年 1 月 2 日、被験者は、左上肢の蜂巣炎に続発する敗血症との臨床的診断にて治験責任医師の治験実施施設に移送された。被験者は意識清明であった。バイタルサインは、体温 37.8℃、血圧 100/70 mmHg、呼吸数 40 回/分、心拍数 108 bpm であった。身体検査では、水疱性病変及び壊死部を伴う左上肢全体の浮腫が認められた。その時、被験者は、これらの症状は、4 日前に、太陽光に曝露した後、手に紅斑性病変を伴って現れ始め、その後、左上肢表面全体に及び、浮腫及び水疱を発現したと述べた。血液培養及び水疱性病変培養が実施された。臨床検査では、WBC 5.9 GI/L、Hct 25%、AST 76 IU/L、ALT 34 IU/L、クレアチニン 4.72 mg/dL、尿素 1.12 G/L、グルコース 0.81 G/L、クレアチニンキナーゼ（CK）333 IU/L、血小板数 154 GI/L、及びプロトロンビン 39%であった［12 月 19 日（Day 0）の血清免疫グロブリン：IgG 45.5 G/L（正常範囲：6.94～16.18 G/L）、

IgM 1.49 G/L（正常範囲：0.48～2.71 G/L）、IgA 3.97 G/L（正常範囲：0.81～4.63 G/L］］。ペニシリン G、シプロフロキサシン、ラニチジン、ヘパリンの静脈内投与及び水分補給が開始された。更に、メチルプレドニゾロンの投与量が 8 mg/日から 20 mg/日に増量された。現行の抗凝固療法も調整された。皮膚創部はデブリードメントが実施された。

2008 年 1 月 3 日、被験者は意識清明であった。熱も認められなかった。血液動態は不安定であり、ドーパミンの静脈内投与によるサポートを要した。代謝性アシドーシスを伴う頻拍も発現していた。臨床検査では、WBC 5.8 GI/L、好中球 71.5%、リンパ球 2.8%、Hct 22%、血小板数 145 GI/L、尿素 1.19 g/L、クレアチニン 3.68 mg/dL、AST 60 IU/L、アルカリホスファターゼ 517 IU/L、総ビリルビン 2.02 mg%、pH 6.65、pCO2 59 mmHg、及び pO2 37 mmHg であった。その日の後、強直性間代性発作が発現した。ミダゾラム及びフェンタニルの静脈内投与下で人工呼吸が開始された。そして、心停止を発現し、30 分後に心蘇生に反応した。不整脈を呈しており、収縮期血圧が 80 mmHg であった。ドーパミンによる治療はノルアドレナリンに変更された。血液動態は不安定のままであり、代謝性アシドーシスの増悪も伴っていた。蘇生の試みは失敗し、同日、被験者は死亡した。治験責任医師によれば、死亡前に実施した全ての培養検査は陰性であり、死亡後に培養検査は実施されなかったとのことである。剖検は実施されなかった。ベリムマブの投与は、これらの事象により休止された。

治験責任医師は、敗血症（生命を脅かすもの）とベリムマブとは多分関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。また、動脈性低血圧（重度）とベリムマブとは多分関連なく、敗血症によるものである可能性が高いと述べた。更に、左腕の蜂巣炎（重度）とベリムマブとは多分関連なく、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、敗血症、動脈性低血圧、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	RU005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01703
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨端症（骨端症の増悪）、虚血性脳卒中［急性卒中（原因不明、恐らく虚血性）］

58 歳の白人女性被験者（RU005-010）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 14 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 2 月 19 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは、重篤な有害事象である虚血性脳卒中のため中止された。病歴には、節足動物咬傷、及び筋の良性新生物が含まれていた。合併症には、クッシング症候群、骨端症、変形性関節症、甲状腺腫、高血圧、及び閉経が含まれていた。スクリーニング期での抗カルジオリピン抗体は<10（陰性）であった。併用薬には、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、及びビソプロロールが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 25 日後の 2009 年 3 月 16 日に、骨端症の増悪が発現し、トルベリゾン及び nimesulide にて治療を受けた。2009 年 3 月 22 日、被験者は入院した。2009 年 3 月 25 日、治験責任医師は、被験者の娘から、被験者が入院中に虚血性脳卒中を発現し 2009 年 3 月 27 日に死亡したと知らされた。死亡時、骨端症の増悪は未回復であった。

ベリムマブの投与は、骨端症により休止され、急性虚血性脳卒中により中止された。治験責任医師は、骨端症（中等度）及び虚血性脳卒中（重度）とベリムマブとは関連なしと述べた。また、骨端症は、合併症（SLE）によるものである可能性が高く、虚血性脳卒中は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、骨端症の増悪及び虚血性脳卒中と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CL001-024
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01660
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（胸部帯状疱疹）、細菌性敗血症（細菌性敗血症）、溶血性貧血［ループス再燃（溶血性貧血）］

53 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（CL001-024）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 14 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 1 月 14 日で、合計 13 回の投与を受けた。ベリムマブは、2009 年 2 月 6 日に帯状疱疹のために中止された。病歴は報告されていない。合併症には、クッシング様肥満、肺線維症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、カルシウム、アセチルサリチル酸、セルトラリン、サルブタモール、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、クロロキン、オメプラゾール、及び acenocoumarol が含まれていた。

ベリムマブの 13 回目投与から 20 日後の 2009 年 2 月 3 日に、右胸部に疼痛及びそう痒のある赤い膿疱性皮膚病変が発現した。被験者は、薬は飲まなかった。2009 年 2 月 6 日、ベリムマブは中止され、治験責任医師は、状態が重度であるため、被験者を入院させることにした。右胸部に重度の帯状疱疹が発現しており、無力症及び全身倦怠も伴っていた。入院時、患者の顔色は悪かったが、熱はなく、血圧は正常範囲内であった。臨床検査では、ヘマトクリット（Hct）27%、C 反応性蛋白（CRP）5.3 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）32 g/dL であった。アシクロビルの投与が開始された。2009 年 2 月 8 日、被験者の状態が増悪し、低血圧状態となった。ドーパミン静脈内投与、その後にノルエピネフリンの投与が開始された。血液培養が実施された。Hct は 20%に減少し、CRP は 25.3 mg/dL に、BUN は 93 g/dL に増加した。胸部 X 線画像では、浸潤は認められなかったが、呼吸数が 35 回/分に増加し、酸素飽和度が 30%となった。血液培養では、黄色ブドウ球菌（S. aureus）が陽性となり、皮膚病変由来のものであるように思われた。2009 年 2 月 9 日、循環不全が発現し、血管作用薬（詳細不明）を要した。被験者の顔色は悪く、次第に反応が見られなくなっていった。被験者は、集中治療室（ICU）へ移送され、シラスタチン／イミペネム及びバンコマイシンの静脈内投与が開始された。強膜に黄疸が認められた。Hct は更に 15%まで低下した。2009 年 2 月 10 日、CRP が更に 40 mg/dL まで増加した。2009 年 2 月 11 日、強直性間代性発作が発現した。呼吸状態は更に増悪し、午前中に挿管され、人工呼吸器が装着された。人工呼吸器により酸素状態が改善した。平均動脈圧は、ノルエピネフリン及び利尿剤使用下で 75 であった。
腎・代謝系臨床検査値は安定していた。午後、被験者が重篤な状態にあることが分り、帯状疱疹（重複感染）を伴う細菌性敗血症（敗血症性ショック）及び重度の溶血性貧血（ループス再燃）と診断された。帯状疱疹性病変は軽快していた。活動性ループスに対してメチルプレドニゾロン、重度の溶血性貧血（Hct 10%）及び凝固障害に対して新鮮凍結血漿による治療が実施された。CRP は 23 mg/dL、BUN は 87 g/dL であった。2009 年 2 月 12 日、血液動態が安定し、ノルエピネフリンの投与は中止された。循環は良好な状態で維持され、利尿も適

度であった。輸血後の Hct は 20%であった。呼吸状態が改善傾向にあったため、人工呼吸器離脱が計画された。2009 年 2 月 13 日までに、血圧は改善し、血管作用薬の投与は中止された。粘液膿性分泌物を伴う湿性咳嗽が発現した。全体的な呼吸音は減少したが、びまん性の捻ラ音が認められた。人工呼吸器は自発モードに移行し、離脱過程が開始された。呼吸終末陽圧（PEEP）は、肺保護を目的として（ループス肺、及び線維症の病歴のため）10 で維持された。上部消化管内視鏡検査では、軽度の前庭部胃炎が認められたが、上部消化管出血はなかった。経鼻栄養が開始された。呼吸状態の改善傾向が続き、鎮静は中止された。大腿部の穿刺部位及び上肢に斑状出血が認められたが、出血のエビデンスはなかった。更に四肢に広範な浮腫が認められた。フェンタニルを用いて無痛覚が維持された。メシチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出されたため、イミペネムの投与は中断され、バンコマイシンの投与が開始された。臨床検査では、Hct 16%、CRP 3.5 mg/dL、BUN 73 g/dL であった。2009 年 2 月 14 日、患者の状態は安定し、覚醒し、反応も得られた。メチルプレドニゾロンの投与量が減量され、フェンタニルは中止された。トラマドールの投与が開始された。重複感染を考慮して、イミペネムは再開された。人工呼吸器離脱過程は、合併症なく継続して実施され、血液動態も安定していた。CRP は 9 mg/dL に改善した。腎不全は認められなかった。敗血症性ショックはコントロールされたと考えられた。2009 年 2 月 15 日、抜管され、マスクによる 35%の酸素供給下で酸素飽和度 100%が維持された。抜管後、分泌物を吐き出そうとすることが出来るようになったように見受けられたものの、湿性咳嗽が認められた。2009 年 2 月 16 日、被験者は、肋間痛を訴えた。X 線画像は、肺外側の浸潤及び明らかな肺水腫を呈していた。利尿剤による治療が開始され、奏効した。発熱はなかったが、個別の炎症性活動が認められた。血液動態は安定し続け、2009 年 2 月 17 日、被験者は、ICU から退室した。2009 年 2 月 18 日、計画されたアシクロビル及びメチルプレドニゾロンの最終投与が実施された。頻拍を伴う呼吸困難増悪が発現した。非侵襲性人工呼吸器にもほぼ反応しなくなった。夜間、呼吸数増加（35 回/分）、頻脈、及び吸息筋使用と関連する酸素分圧低下が発現した。被験者は再挿管された。胸部 X 線画像では、肺胞のびまん性の網状浸潤が認められた。非常に強い炎症反応及びループス活動に関連していると思われる呼吸不全を発現しているようであった。2009 年 2 月 19 日、膿疱性分泌物が認められ、呼吸音は、一連のラ音及び肺基底部での捻髪音を伴い、肺基底部で著しく低下していた。胸部理学療法が実施され、多量の膿性分泌物が吸引された。胸部コンピュータ断層造影（CT）では、肺胞浸潤及び中隔肥厚が認められた。2009 年 2 月 20 日、換気増悪が発現した。胸部 X 線画像では、両側性浸潤が認められた。血液培養が実施され、イミペネム及びバンコマイシンに追加して、ピペラシリン／タゾバクタムが開始された。換気困難を伴う進行性呼吸不全が発現し、呼吸状態を維持するために筋弛緩剤を要した。低血圧状態となり、ノルエピネフリンの投与量増加を要した。100%の吸入中酸素濃度（FIO2）が必要であった。院内感染性肺炎、播種性血管内感染、及び肝障害に続発する敗血症性ショックと評価された。臨床検査では、ビリルビン 11 mg/dL、総蛋白質 55%、CRP の新たな増加（28 mg/dL）、及び血小板のさらなる低下（94,000）が認められた。再度実施された胸部 X 線画像では、肺胞が詰まった状態のびまん性浸潤が認められた。2009 年 2 月 21 日、頻脈及び低血圧が長引き、高用量の血管作用剤を要した。再度実施された胸部 X 線画像では、両側性のアスベスト肺が認められた。被験者

は、細菌性敗血症による敗血症性ショック及び遅発性急性呼吸窮迫症候群により死亡した。ベリムマブは、2009 年 2 月 6 日に帯状疱疹のため中止されていた。帯状疱疹及び溶血性貧血（ループス再燃）は未回復、細菌性敗血症は死亡転帰となった。治験責任医師は、帯状疱疹（重度）とベリムマブとは多分関連あり、細菌性敗血症（生命を脅かすもの）とベリムマブとは関連あるかもしれないとし、帯状疱疹によるものである可能性が高いと述べた。また、溶血性貧血（重度）とベリムマブとは関連なしとし、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：

帯状疱疹及び細菌性敗血症は、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。

また、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、溶血性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	IN004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01363
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	低色素性貧血［貧血増悪（低色素性小球性貧血）］、皮膚血管炎（皮膚血管炎増悪）、感染性下痢（活動性感染性下痢）

20 歳のアジア人女性被験者（IN004-002）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 9 月 17 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 7 月 21 日で、合計 13 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 8 月 22 日に有効性欠如のため中止された。病歴には、壊疽性膿皮症が含まれていた。合併症には、胃炎が含まれていた。併用薬には、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、アザチオプリン、鉄、プレドニゾロン、アンブロキソール／グアイフェネシン／テルブタリン、ドンペリドン、葉酸、レボフロキサシン、パラセタモール、ビタミン B1、及びビタミン B12 が含まれていた。

スクリーニング期中の 2007 年 8 月 13 日の全血算では、ヘモグロビン（Hb）7.7 g/dL（グレード 3）、ヘマトクリット（Hct）0.27、RBC 3.7：低色素血（3+）、小赤血球症（2+）、赤血球大小不同症（3+）、卵形赤血球症（3+）、変形赤血球症（3+）、分裂赤血球増加症（2+）、標的赤血球（1+）、WBC 10.4：好中球（9.2%）、リンパ球（9%）、血小板数 503 GI/L（正常範囲：130-400 GI/L）であった。Day 308（2008 年 7 月 21 日）までのスクリーニングでは、細菌尿（ごく軽度から中等度）が発現していた。Day 0 の C 反応性蛋白（CRP）は 16.1 mg/dL（正常値：10 mg/dL）であった。Day 0 から Day 112（2008 年 1 月 18 日）までの Hb は 7.7～8.4 g/dL であった。Day 224（2008 年 5 月 14 日）の Hb は 7.3 g/dL であった。

ベリムマブの 13 回目投与（最終投与）日の 2008 年 7 月 21 日に、Hb が 7.0 g/dL となり、低色素性貧血と報告された。触知可能紫斑病も発現していると報告された。ベリムマブの 13 回目投与から 8 日後の 2008 年 7 月 29 日、被験者は、皮膚性血管炎が発現していることに気づいた。2008 年 8 月 5 日、被験者は、低色素性貧血の精査のため入院した。臨床検査では、Hb 6.0 g/dL（正常範囲：11.5～16.5 g/dL）であった。四肢に触知可能紫斑病が認められたため、生検が実施され、その結果、血管炎が示唆された。印象としては、皮膚血管炎及び低色素性貧血を伴う SLE 再燃が発現しているようであった。プレドニゾロンの投与量が 10 mg/日から 20 mg/日に増加された。2008 年 8 月 8 日、フェリチン値が 118 ng/mL（正常範囲：11.0～306.8 ng/mL）であった。2008 年 8 月 9 日までに、Hb が 8.3 g/dL に改善したため、被験者は退院した。ステロイドの投与量は増加され、発熱（低グレード）及び白血球増加症を考慮して、抗生剤の投与が開始された。

2008 年 8 月 18 日、感染性下痢が発現して 3～4 日継続したが、免疫抑制療法によるものであると考えらえた。2008 年 8 月 22 日、下腹部痛及び疲労増強が発現した。主治医は入院

を勧めたが、被験者はこれを拒否した。経口シプロフロキサシン／チニダゾール、フルコナゾール、アザチオプリン、及びチニダゾールによる治療が開始された。同日、ベリムマブは有効性欠如のため中止された。2008 年 8 月 25 日、臨床検査では、Hb 8.2 g/dL、WBC 44,100 /μL（正常範囲：4,000～11,000 /μL）、リンパ球 2%（正常範囲：20～40%）、及び好酸球 1%であった。2008 年 8 月 28 日、病院へ搬送中、被験者は死亡した。死亡時、皮膚血管炎は軽快、低色素性貧血は未回復であったとみなされた。ベリムマブは既に中止されていたため、ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、急性感染性下痢（生命を脅かすもの）、低色素性貧血（軽度）、及び皮膚血管炎（重度）と治験薬とは多分関連ありと述べたが、これら事象の主たる原因は SLE である可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

低色素性貧血、皮膚血管炎及び感染性下痢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	KR008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01480
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自殺既遂（自殺）

23 歳のアジア人女性被験者（KR008-001）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 7 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 9 月 22 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 10 月 5 日に重篤な本有害事象により中止された。病歴には、自己免疫性甲状腺炎、肝炎（薬剤性）、気管支炎、膀胱炎、帯状疱疹、上気道炎、抑うつ気分、及び全身心的な病態による精神病性障害が含まれていた。合併症には、薬物過敏症（ペニシリン及び sephalosporins）、及び骨減少症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、炭酸カルシウム、レバミピド、アザチオプリン、メロキシカム、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 13 日後の 2008 年 10 月 5 日に、被験者は自殺した。治験中、被験者の状態は改善傾向にあり、ステロイドの用量は漸減されていていた。被験者が Week 40 の診察を受けなかった時、治験コーディネーターが家族に連絡を取ったところ、被験者の母が、被験者は父親との確執のため、2008 年 10 月 5 日に自殺したと述べた。被験者には、精神科医によって診断された精神疾患は何もなかったが、2006 年には抑うつ気分が認められていた時期があった。被験者は、自殺をした治験期間中には抑うつ気分にはなっていなかった。剖検は実施されなかった。ベリムマブは、本事象のため中止された。治験責任医師は、自殺既遂と治験薬とは関連なく、父親との確執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、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	PE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01228
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸不全（呼吸機能不全）

追加された病歴には、慢性胆嚢炎による入院（2008 年 5 月 12 日、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01200）が含まれていた。併用薬には、prednisone、レボチロキシン、及びセフトリアキソンが含まれていた。

2008 年 5 月 21 日、被験者は、ベリムマブの 5 回目投与を受けた。ベリムマブの 5 回目投与から 8 日後の 2008 年 5 月 29 日に、軽微な呼吸困難が発現し、タクシーで病院に移送された。病院へ向かう途中、呼吸困難が増悪し、被験者は死亡した。死亡証明書には、死亡の主たる原因は、呼吸不全であると記載されていた。家族の要望により、剖検は実施されなかった。

ベリムマブは、本事象により中止された。治験責任医師は、呼吸不全（重度）と治験薬とは多分関連なく、肺塞栓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	AR002-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01706
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	うつ病（抑うつ症候群）

68 歳の白人女性被験者（AR002-012）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。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 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。最終投与日は 2009 年 2 月 20 日で、合計 11 回の投与を受けた。病歴には、末梢性感覚運動ニューロパチーが含まれていた。合併症には、消化不良、椎間板障害、骨粗鬆症、側弯症、変形性脊椎症、及びうつ病が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、アレンドロン酸、カルシウム、フルオキセチン、ヒドロキシクロロキン、メトクロプロミド、イバンドロン酸、及びパントプラゾールが含まれていた。

プラセボの 10 回目投与から 20 日後の 2009 年 2 月 5 日に、消化不良（軽度、非重篤、プラセボと関連なし）が発現し始めた。プラセボの 11 回目投与から 22 日後の 2009 年 3 月 14 日、被験者は数種類の薬剤（フルオキセチン、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、メチルプレドニゾロン、メトクロプロミド、及びパントプラゾール）の服用を止めた。

プラセボの 11 回目投与から 26 日後の 2009 年 3 月 18 日、被験者は急性胃炎の疑いのため入院した。脱水、嘔吐、その他関連のある徴候や症状はなかった。生理食塩水及びラニチジンの静脈内投与にて対処された。その後、抑うつ症候群の増悪と診断され、精神科医のサポートを受けた。2009 年 3 月 21 日、被験者は退院した。2009 年 4 月 6 日、パントプラゾールの投与が再開された。2009 年 5 月 6 日、治験責任医師は、改善を認め、抑うつ症候群の増悪は回復したとみなした。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、抑うつ症候群の増悪（中等度）とプラセボとは多分関連なく、家族問題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、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	AR006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00938
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸結腸炎）

54 歳の白人女性被験者（AR006-002）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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 1 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 2007 年 11 月 29 日で、合計 3 回の投与を受けた。被験者は、2008 年 1 月 3 日に本重篤な有害事象のため、治験から離脱した。病歴には、気管支炎、自然流産、不安、うつ病、深部静脈血栓症が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血、胃炎、閉経、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ロペラミド、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、ワルファリン、ラニチジン、パントプラゾール、エナラプリル、アセトアミノフェン、硫酸鉄、オメプラゾール、methylprednisone、及びヒドロクロロチアジド／amiloride が含まれていた。

プラセボの 3 回目投与から 14 日後の 2007 年 12 月 13 日に、腹痛が発現した。ロペラミドによる治療が開始されたが、症状に改善は認められなかった。2007 年 12 月 23 日、被験者は入院し、胃腸結腸炎と診断された。入院時の臨床検査では、ヘマトクリット（Hct）21.1%、WBC 14.2 /mm^3、血小板数 409,000 /mm^3、グルコース 169 mg%、尿素 85 mg%、及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）58 秒であった。2007 年 12 月 24 日の潜血検査は陰性であった。水分補給、ナイスタチン、及び Bismuth Cream による治療が開始された。2007 年 12 月 25 日、臨床検査では、Hct 19.0%、WBC 8.2 /mm^3、グルコース 77 mg%、尿素 56 mg%、クレアチニン 0.7 mg%、PTT 43 秒、及びプロトロンビン 48%であった。2007 年 12 月 26 日までに、胃腸結腸炎は回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。2008 年 1 月 3 日、プラセボは、本事象のため中止となった。治験責任医師は、胃腸結腸炎（重度）とプラセボとは多分関連ありと述べた。

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、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	AR010-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01010
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

31 歳の白人女性被験者（AR010-001）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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 7 月 25 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 1 月 10 日で、合計 8 回の投与を受けた。プラセボは、2008 年 2 月 7 日に有効性欠如のため中止された。病歴には、胆嚢炎及び胆嚢切除、虫垂炎及び虫垂切除、糞線虫症、滑液包炎、子宮平滑筋腫、子癇前症、及び帝王切開（3 回）が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血、ドライアイ、齲歯、胃炎、寄生虫性胃腸炎、尋常性白斑、高血圧、及び静脈瘤が含まれていた。医薬品安全性データベースに報告されたその他の合併症には、SLE 再燃及び抗カルジオリピン抗体陽性が含まれていた。併用薬には、ジクロフェナク、ラニチジン、アセチルサリチル酸、メトトレキセート、葉酸、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与（最終投与）から 33 日後の 2008 年 2 月 12 日に、呼吸困難（グレード 4）、痰を伴う咳嗽、及び疲労が発現した。胸部 X 線画像は、左肺の下部 3/4 で均一型（homogeneous pattern）が認められた。実質性浸潤や無気肺のエビデンスはなかった。胸膜超音波検査では、軽度の胸水が認められた。胸腔穿刺が実施されたが、排液はなかった。肺炎と診断され、レボフロキサシン及びセフトリアキソンにて対処された。入院中に追加された薬剤には、ヒドロキシクロロキン、エナラプリル、メトクロプロミド、エノキサパリン、dipyrone、フルコナゾール、ヒドロコルチゾン、及びデキサメタゾンが含まれていた。被験者の臨床状態は改善し、追加の X 線検査画像や CT スキャンでも同様に改善が認められた。2008 年 2 月 29 日、肺炎は回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、肺炎（重度）とプラセボとは関連あるかもしれない（既知）が、合併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、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	AU002-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00908
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	パニック発作（パニック発作）、呼吸困難（呼吸困難）

被験者 AU002-010 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 66 歳の白人女性。被験者はプラセボの静脈内投与を 2007 年 10 月 30 日から開始し、合計 9 回の投与を受けた。被験者は治験を継続するための同意を 2008 年 7 月 15 日に撤回し、プラセボの最終投与日は 2008 年 5 月 6 日であった。病歴は、胃潰瘍、胃炎、線維筋痛及び肺塞栓症であった。継続中の病状は、体液貯留、不安、胸膜炎、閉経及び高血圧であった。併用薬には、paracetamol、カンデサルタン、パントプラゾール、paracetamol／コデイン、魚油、葉酸、モルヒネ、複合ビタミン剤、ニフェジピン、エストロゲン、プロゲステロン、dehydroepiandrosterone、ワルファリン、フロセミド、メトトレキサート及びプレドニゾロンが含まれていた。

2007 年 12 月 5 日、プラセボの 3 回目投与から 8 日後、胸痛及び呼吸困難を発現した。2007 年 12 月 10 日の夜間、原因不明の胸痛及び呼吸困難の発現から数日後に入院した。室内における酸素飽和度は 97%であった。2007 年 12 月 10 日、エノキサパリンの単回投与を受けた。2007 年 12 月 11 日、肺血管造影図及び胸部 X 線写真では肺塞栓症は認められなかった。胸部 X 線では、左右の肺基底部に多発性の亜区域性無気肺、軽度の心肥大及び縦隔リンパ節腫脹が認められた。同日に測定した心電図では、洞調律（心拍数＝84/分）、左心室の動脈拡大、第 1 誘導及び aVL に左軸型及び原因不明の軽微な ST 低下が認められた。被験者はパニック障害を発現したと判断された。入院中、不安に対してロラゼパム及び胸痛に対してモルヒネによる治療が実施された。2007 年 12 月 12 日、被験者は退院した。退院時、パニック発作及び呼吸困難はいずれも回復したと判断された。プラセボ投与に関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、パニック発作（重症）及び呼吸困難（重症）はプラセボと関連なし、不安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、パニック発作及び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	BR001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01521
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

被験者 BR001-005 は全身性エリテマトーデスに罹患した 39 歳の白人女性。被験者はプラセボの静脈内投与を 2008 年 3 月 19 日から開始し、合計 9 回の投与を受けた。本事象により、被験者は 2008 年 11 月 25 日に治験を中止した（SAE 発現前に妊娠を確認していなかったため）。プラセボの最終投与日は 2008 年 10 月 1 日であった。病歴は、習慣流産（死産 1 件、流産 1 件）であった。継続中の病状は、薬物過敏症（スルファメトキサゾール）、膀胱炎、後天性色素性網膜症、腎結石症、高血圧及び静脈瘤であった。併用薬には、カルシウム、prednisone、ビタミン D3、アテノロール、セファレキシン、ヒドロクロロチアジド、アムロジピンベシル酸塩及びアセトアミノフェンが含まれていた。

2008 年 10 月 1 日の 9 回目のプラセボ投与前に行った尿妊娠検査では陰性であった。最終月経日は 2008 年 9 月 3 日であった。プラセボの最終投与となる 9 回目投与から 33 日後の 2008 年 11 月 3 日、軽度の出血が 7 日間続いた後、重度の子宮出血を発現した。2008 年 11 月 4 日、自然流産のため入院した。触診の結果、子宮が拡大し子宮頸部が開いていた。掻爬術が施行され合併症は認められなかった。被験者は同日退院した。自然流産は 2008 年 11 月 4 日までに回復したと判断された。治験責任医師は、自然流産（重度）はプラセボと多分関連なし、SLE 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、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	BR001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01531
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆石症（胆管結石症）

被験者 BR001-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 48 歳の白人女性。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 9 日から開始し、2009 年 3 月 11 日の最終投与まで合計 14 回の投与を受けた。病歴は高血圧であった。継続中の病状は、脂質代謝異常、蕁麻疹、閉経、タバコ使用者及び反復性の細菌性尿路感染であった。併用薬にはカルシウム、ビタミン D3、ヒドロキシクロロキン、ニトロフラントイン、アザチオプリン、デフラザコート、シンバスタチン及びニメスリドが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 18 日後の 2008 年 10 月 19 日、胆道疝痛の症状を発現し、dypirone の静脈内投与 、hyoscine、クロルプロマジンによる治療を行った。2008 年 10 月 21 日、超音波検査の結果、被験者は胆石症であることが確認され、metamizole 及び hyoscine の経口投与による治療を行った。2008 年 11 月 12 日、被験者は入院し、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。入院中、アセトアミノフェン、atracurium、セフォキシチン、フェンタニル、ヒドロコルチゾン、ケトロラク、metamizole、メトクロプラミド、モルヒネ、オンダンセトロン及びプロポフォールを投与した。手術に対する忍容性は良好であり、胆石症は回復したと判断された。2008 年 11 月 13 日、被験者は退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、胆石症（中等度）はプラセボと多分関連なし、胆石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、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	BR006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01315
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎

被験者 BR006-008 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。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 9 日から開始し、2009 年 3 月 16 日の最終投与まで、合計 14 回の投与を受けた。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、上室性不整脈、右脚ブロック及び胃炎であった。併用薬には、prednisone、葉酸、メトトレキサート及びメドロキシプロゲステロンが含まれていた。

2008 年 6 月 25 日、黄色い痰を伴う咳嗽を発現した。アンブロキソールによる治療を行い、咳嗽は痰を伴わない咳へと変化した。プラセボの 5 回目投与日である 2008 年 7 月 7 日、呼吸機能検査の結果、呼吸困難又は熱を伴わない肺基底部の呼吸音減少が認められた。アジスロマイシンによる治療を行ったが、症状は改善しなかった。2008 年 7 月 8 日、重度の右胸郭痛が突然発現し、その後呼吸困難を発現したが、発熱は認められなかった。2008 年 7 月 9 日、被験者は入院した。入院時の臨床検査の結果、WBC が 7,100 で左方移動なし及び心筋酵素は正常値の範囲内であった。心電図は洞性頻脈を示した。胸部 X 線写真では、右下肺野の硬化が認められた。胸部 CT スキャンを実施し、左下葉後部に気管支含気像を伴う凝縮及び左肺尖部に不均一な混濁が確認された。被験者は肺炎と診断され、モキシフロキサシン、ドンペリドン及びパントプラゾールによる治療を行った。Prednisone の投与量を調整した。被験者は無熱性の状態が継続し、WBC 数は依然として正常値の範囲内であった。2008 年 7 月 15 日に被験者は退院し、退院時、肺炎は回復したと判断された。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）はプラセボと多分関連ありだが、免疫抑制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、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	BR007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01345
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	慢性中耳炎（慢性中耳炎）

被験者 BR007-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳の白人女性。被験者はプラセボの投与を 2008 年 2 月 25 日から開始し、合計 7 回の投与を受けた。有効性欠如のため被験者は 2008 年 9 月 16 日にプラセボを中止し、最終投与は 2008 年 7 月 21 日であった。病歴は、皮膚真菌感染及び中耳炎であった。継続中の病状は、高血圧及び静脈瘤であった。併用薬には、メドロキシプロゲステロン、ヒドロクロロチアジド、プロプラノロール、クロロキン、prednisone、オメプラゾール及びアモキシシリン（中耳炎）が含まれていた。

プラセボの 7 回目投与から 8 日後の 2008 年 7 月 29 日、耳痛を伴う発熱の後、左右の耳に膿性耳漏を発現した。2008 年 7 月 30 日、慢性中耳炎のため入院した。2008 年 7 月 30 日に耳の分泌物を培養し検査したところ、プロテウス・ミラビリスが陽性であった。入院中、アモキシシリン／クラブラン酸、生理食塩水及び塩化カリウムの静脈内投与による治療を行った。2008 年 8 月 14 日の退院時、被験者に中耳炎の症状は認められなかった。退院時、慢性中耳炎は回復した（後遺症あり：鼓膜穿孔）。本事象により、プラセボに対して実施された措置はなかった。治験責任医師は、慢性中耳炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、中耳炎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、慢性中耳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01773
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	慢性中耳炎（慢性中耳炎）

病歴に 2008 年 7 月 30 日の慢性中耳炎に対する入院が追加された（SAE 報告番号：HGS1006-SL-01345 を参照）。併用薬には、メドロキシプロゲステロン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、クロロキン、オメプラゾール及び prednisone が含まれていた。

プラセボの 7 回目投与及び最終投与から 51 日後の 2008 年 9 月 10 日、左右の耳に慢性中耳炎を発現した。被験者に発熱、耳出血又は他の症状は認められなかった。2008 年 10 月 13 日、慢性中耳炎は観察されず、診察後、本事象は回復したと判断された。慢性中耳炎の発現により、プラセボに対して実施された措置はなかった。治験実施計画書で禁止された薬物による治療を行った時点でプラセボを中止した。治験責任医師は、慢性中耳炎（重度）はプラセボと関連なし、中耳炎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、慢性中耳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01766
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	表在性血栓性静脈炎（左下肢の伏在静脈における表在性血栓性静脈炎）

被験者 BR007-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 48 歳の白人女性。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 17 日に開始し、最終投与は 2009 年 3 月 17 日、合計 14 回の投与を受けた。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、高血圧及び静脈不全（下肢静脈瘤）であった。併用薬には、cyclobenzaprine、エナラプリル、オメプラゾール、炭酸カルシウム／ビタミン D、ニメスリド及び prednisone が含まれていた。

2009 年 3 月 24 日、プラセボの 14 回目投与から 7 日後、左大腿及び左脚の内側に突然の疼痛及び充血を発現した。2009 年 4 月 1 日、超音波ドプラの結果、大伏在静脈の表在性血栓性静脈炎、左総大腿静脈の逆流及び静脈瘤が認められた。2009 年 4 月 3 日、diosmin／ヘスペリジン及びアセチルサリチル酸による治療を開始した。2009 年 4 月 9 日、左下肢と比較及び評価するために右脚の超音波ドプラを再度実施したところ、右大腿及び下肢の大伏在静脈における分割された逆流、左大腿内側及び下肢の側副静脈における逆流、並びに大伏在静脈における分枝部分の弁不全が確認された。アセチルサリチル酸を中止した。2009 年 4 月 10 日、エノキサパリンによる治療を開始した。2009 年 4 月 15 日、被験者は入院し伏在静脈切除術を受けた。手術に対する忍容性は良好であり、術後、本事象は回復したと判断された。2009 年 4 月 16 日、被験者は退院した。プラセボに対して実施された措置はなかった。治験責任医師は、表在性血栓性静脈炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、静脈不全（下肢静脈瘤）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、表在性血栓性静脈炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO001-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00878
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	下痢（急性下痢）、細菌性胃腸炎（細菌性胃腸炎）

被験者 CO001-012 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 10 月 9 日に開始し、最終投与は 2008 年 9 月 11 日、合計 13 回の投与を受けた。病歴及び継続中の病状は、クッシング様症状、甲状腺機能低下症、肝腫大及び静脈瘤であった。併用薬には、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、ナプロキセン、オメプラゾール、プレドニゾロン及びサイリウムが含まれていた。

プラセボの 3 回目投与から 10 日後の 2007 年 11 月 16 日、粘液便、腹痛及び腹部痙攣、38.5° C の熱、無力症、筋無力症、悪心及び嘔吐を伴う下痢を発現した。検査のため入院した。理学的検査の結果、血圧 90/50 mmHg、心拍数 120 bpm、呼吸数 20/分及び口内乾燥が認められた。被験者は脱水状態で低カリウム血性になっていた。血液検査の結果は、白血球 15,330、好中球 81%、C-反応性蛋白 128.93、ナトリウム 135.7 及びカリウム 2.91 であった。寄生虫及び卵（糞便寄生虫検査）の検査では、白血球が 8～10／視野、分葉核球 60%及びリンパ球 40%であった。被験者は急性下痢及び細菌性胃腸炎と診断された。シプロフロキサシン、hyoscine、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ラニチジン、乳酸リンゲル液、生理食塩水、フッ化カリウム、prednisone 及びロペラミドを用いた治療を行った。被験者は改善し 2007 年 11 月 20 日に退院した。急性下痢及び細菌性胃腸炎は 2007 年 11 月 29 日までに回復したと判断された。プラセボに対して実施された措置はなかった。治験責任医師は、細菌性胃腸炎（重度）及び下痢（重度）はプラセボと関連なし、細菌感染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、下痢及び細菌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	CO001-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01389
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	帯状疱疹（顔面帯状疱疹）、細菌性結膜炎（右眼の細菌性結膜炎）

細菌性胃腸炎及び下痢のため 2007 年 11 月 16 日に入院したことが病歴に追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00878 を参照）。併用薬には、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、メソトレキセート、ナプロキセン、オメプラゾール、プレドニゾロン、サイリウム、hyoscine 及びジメンヒドリナートが含まれていた。

2008 年 8 月 6 日、プラセボの 12 回目投与から 22 日後に、右側頭部の一部に紅斑が出現した。2008 年 8 月 8 日、被験者は蜂巣炎と診断された。この時点で、小水疱は認められなかった。2008 年 8 月 12 日、再度診察を行い、前側頭部及び頬骨に紅斑、小水疱及び痂疲が確認された。被験者には発熱（38.5℃）も認められた。帯状疱疹と診断され、ジクロキサシリン、アセトアミノフェン、アシクロビル、ロラタジン及びドキシサイクリンによる治療を開始した[1]。同日、被験者は右眼に疼痛及び霧視を発現した。救急外来を訪れ、2008 年 8 月 13 日に入院した。眼科及び理学的検査の結果、顔面右側の前頭部、頬骨及び側頭部に丘疹及び小水疱がみられた。また、局所浮腫及び右眼の結膜に化膿性分泌物が認められた。角膜又は水晶体に変化はみられず、チンダル現象は陰性であった。アシクロビル、外用アシクロビル、アミトリプチリン、シプロフロキサシン点眼薬、オキサシリン、プレドニゾロン及びトラマドールによる治療を行った。顔面疼痛及び水疱性病変の痂疲は減少したが、翌日、2008 年 8 月 14 日、右眼の眼瞼に浮腫がみられた。2008 年 8 月 15 日、被験者は退院した。Prednisone、外用アシクロビル及び経口アシクロビルの投与を 1 週間継続した。2008 年 9 月 10 日の時点で、被験者は顔面に痂疲が残っているが、紅斑は回復したことを報告した。右眼の細菌性結膜炎は 2008 年 8 月 25 日までに回復したと判断された。帯状疱疹は 2008 年 9 月 18 日までに回復したと判断された。本事象によりプラセボを中断し、次回のプラセボ投与は 2008 年 9 月 11 日であった。治験責任医師は、帯状疱疹（重度）及び細菌性結膜炎（中等度）はプラセボと多分関連あり、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療による免疫抑制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、帯状疱疹及び細菌性結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	CO001-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01149
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	表在性血栓性静脈炎（表在性静脈血栓症［右伏在静脈］）

被験者 CO001-021 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 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。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 1 日に開始し、合計 9 回の投与を受けた。効果不十分のため 2008 年 11 月 13 日にプラセボを中止した。最終投与日は 2008 年 10 月 16 日であった。病歴は不妊手術であった。継続中の病状は、肘の変形、静脈瘤及び血栓性静脈炎であった。併用薬には、ナプロキセン、オメプラゾール、プレドニゾロン、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、葉酸、メソトレキセート、ゲムフィブロジル、ナイスタチン、クロトリマゾール及びメトクロプラミドが含まれていた。

2008 年 4 月 20 日、プラセボの 2 回目投与から 3 日後、右大腿内側の疼痛について説明した。2008 年 4 月 23 日、右下肢の検査のため入院した。超音波ドプラによるスキャンの結果、大腿近位部から膝にかけての伏在静脈内に支障をきたす表在性血栓性静脈炎が認められた。伏在静脈のアーチ状静脈は、深在性静脈系と同様に透過性が認められた。エノキサパリン、オキサシリン、メトクロプラミド、プレドニゾロン及びオメプラゾールの予防的投与による治療を行った。2008 年 4 月 24 日、被験者は退院し、退院時にシプロフロキサシン、ドキシサイクリン及び増量したアスピリンの投与を受けていた。血栓症は 2008 年 5 月 14 日までに回復した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、表在性血栓性静脈炎（重度）はプラセボと多分関連なし、合併症（下肢静脈瘤及び前回の血栓性静脈炎）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、表在性血栓性静脈炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO002-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01180
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脳出血（脳内出血）

被験者 CO002-016 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 49 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。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 17 日に開始し、合計 2 回の投与を受けた。2008 年 6 月 4 日、本 SAE によりプラセボを中止し、最終投与日は 2008 年 4 月 30 日であった。病歴は、腎感染、腱断裂、多発性筋炎及び腎結石症であった。継続中の病状は、クッシング症候群、胃食道逆流症、裂孔ヘルニア、薬物過敏症（スルホンアミド系）、憩室炎、骨粗鬆症、うつ病及び高血圧であった。併用薬には、ニフェジピン、アセチルサリチル酸、カルシトリオール、カルシウム、ニトロフラントイン、ロスバスタチン、エスシタロプラム、プレドニゾロン、シロスタゾール及びエナラプリルが含まれていた。

2008 年 5 月 6 日の朝、プラセボの 2 回目投与から 6 日後、右側に麻痺を起こして床に倒れているところを発見され、会話不能であり尿失禁が認められた。家族に連れられて救急外来を受診した。到着時、血圧 184/104 mmHg、平均動脈圧 129.33、心拍数 87 bpm、呼吸数 18/分、脈圧 76 及びグラスゴー昏睡スコア 11/15 であった。被験者は入院した。神経学的検査の結果、簡単な指示には注意を払い従うことができることが確認され、非伝導性失語を伴い瞳孔は同じ大きさ（3 mm）で光に対する反応が低下していた。脳神経検査では、左顔面麻痺及び嚥下困難が認められた。運動機能検査では右側麻痺、反射検査ではバビンスキー徴候陽性であった。CT スキャンを実施し、灰白質の左側基底部分に実質内血腫、後頭頭頂及び左前頭部に関連する梗塞が確認された。MRI では、左右の基底部の灰白質に出血、虚血障害及び後頭葉の両側に梗塞、前頭頭頂の両側に左側よりの梗塞、小脳にも梗塞が認められた。脳出血はコントロール不良の高血圧が原因であると判断され、被験者は、アムロジピン、エナラプリル、ロサルタン及びメトプロロールによる治療を開始した。被験者はメチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、アトルバスタチン、セルトラリン、ゾルビデム、オメプラゾール、低分子ヘパリン、フロセミド、ラニチジン、静脈内輸液及び経腸栄養による治療を受けた。2008 年 5 月 24 日、胃瘻造設術が施行された。メトホルミンが投薬計画に追加された。2008 年 5 月 27 日、神経学的状態は安定し改善していたため、被験者は退院した。

内分泌医による診察後、グルココルチコイド誘発性糖尿病に対してインスリンの投与を開始した。血液検査（日付不明）の結果、低血糖症が認められた。尿蛋白及び腎炎はコルチコステロイド療法によって穏やかに改善した。被験者はミコフェノール酸の投与を開始した。尿及び培養検査の結果、尿路感染が確認され、2008 年 6 月 25 日、アモキシリン／クラブラン酸の投与を開始した。2008 年 7 月 23 日時点で、被験者は右半身麻痺及び重度の嚥下障害が継続していた。胃瘻プローブ経由で経腸栄養法を継続していた。2008 年 8 月 3 日の診察では、被験者の神経学的状態に変化は認められず、顕著な改善はみられなかった。

この時点で、被験者は高用量のグルココルチコイド及びミコフェノール酸の投与を受けていたが、急性ループスの徴候は認められなかった。被験者は抗高血圧薬の投与を受けており、血圧は正常であった。2008 年 8 月 20 日までに、脳出血は回復（後遺症あり）したと判断された。本事象によりプラセボは中止した。治験責任医師は、脳出血（生命を脅かす）はプラセボと多分関連ありだが、高血圧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、脳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	CO003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01142
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	SLE 関節炎（多発性関節炎［SLE 再燃］）

被験者 CO003-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 7 月 11 日に開始し、合計 12 回の投与を受けた。2008 年 5 月 20 日、本 SAE によりプラセボを中止し、最終投与日は 2008 年 4 月 16 日であった。病歴及び継続中の病状は、「臨床的に重要でない高血圧の傾向」であった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、エナラプリル、プレドニゾロン、アザチオプリン、カルシトリオール及びアセトアミノフェンが含まれていた。

2008 年 4 月 18 日、プラセボの 12 回目投与から 2 日後、被験者は前頭部痛、発熱、悪寒、鼻閉、悪心及び嘔吐を 1 回発現した。2008 年 4 月 19 日、脱水症状の治療のために病院へ搬送された。同日実施された臨床検査の結果は、WBC 数 $7.6\times10^3/\mu L$、ヘモグロビン 11.2 g/dL、ヘマトクリット 35.2%、血小板数 $277\times10^3/\mu L$ であり、尿検査では「尿路感染」を示す数値と一致した結果が示された。シプロフロキサシンによる治療を実施した。2008 年 4 月 21 日の朝、被験者は SLE の悪化と考えられる関節痛により入院した。2008 年 4 月 21 日に実施された臨床検査の結果は、WBC 数 5.51×103/μL、ヘモグロビン 10 g/dL、ヘマトクリット 31.1%及び血小板数 $248\times10^3/\mu L$ であった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与及びケトプロフェンによる治療後、経口プレドニゾロンの用量を増加した。SLE 関節痛は 2008 年 4 月 23 日までに回復したと判断され、被験者は同日退院した。本事象によりプラセボを中止した。治験責任医師は、SLE 関節痛（重度）はプラセボと多分関連なし、罹患している SLE 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、SLE 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	CO003-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01025
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	麻痺性イレウス（麻痺性イレウス）

被験者 CO003-008 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 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の女性。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 19 日に開始し、最終投与日は 2008 年 10 月 21 日、合計 13 回の投与を受けた。SLE を除いて、病歴又は継続中の病状は他に報告されなかった。併用薬には、クロロキン、ビタミン D3、カルシウム、アザチオプリン、プレドニゾロン、アセトアミノフェン及びセファレキシンが含まれていた。

2008 年 2 月 12 日、被験者はプラセボの 5 回目の投与を受けた。同日、悪心及び嘔吐を発現した。病院へ行き、メトクロプラミド及び生理食塩水の投与を受けた。2008 年 2 月 14 日、持続性の嘔吐のため、メトクロプラミドの筋肉内注射、オンダンセトロン及び生理食塩水の静脈内投与を受けた。2008 年 2 月 15 日、臨床検査の結果、白血球数 $8.4\times10^3/mm^3$、リンパ球 $0.8\times10^3/mm^3$、血小板数 $479\times10^3/mm^3$ 及びヘマトクリット 36.7%であった。尿検査では尿蛋白（300 mg/dL）、白血球尿、血尿、細菌尿（2+）及びケトン尿（40 mg/dL）であった。2008 年 2 月 19 日、腹部膨満、悪心、下痢、上腹部痛及び脱水のため入院した。腸音は減少し、腹部 X 線写真にてガスと液体が貯留した状態が確認された。被験者は麻痺性イレウスと診断された。鼻腔栄養（NG）チューブを留置し、380 cc の胃液が吸引された。臨床検査の結果、カリウム値 3.30 mEq/L、ナトリウム 139.74 mEq/L、ヘモグロビン 12.20 g/dL、ヘマトクリット 36.7%、クレアチニン 0.70 mg 及び血中尿素窒素（BUN）10.83 mg/dL であった。糞便培養検査の結果、pH 6.0、還元糖は陰性、潜血は陽性、白血球 8～10、赤血球 20～25、細菌叢の増加なし、及び腸内寄生虫なしであった。翌日、NG チューブから 1440 cc の胃液が吸引された。穿刺術を施行し、汚れていない黄色い腹水を吸引し、白血球 $4/mm^3$、赤血球 $3/mm^3$、グルコース 84 mg/dL 及び細菌は確認されなかった。2008 年 2 月 21 日及び 22 日に実施した尿検査では、細菌に陽性反応を示した。尿培養では、アンピシリンに感受性の高い微生物（不明）が増殖し、治療が開始された。2008 年 2 月 22 日の臨床検査の結果、WBC 10.4、ヘモグロビン 12.4 g/dL、ヘマトクリット 37.1%、血小板数 438、沈降速度 13 mm/時及び C-反応蛋白 3.52 mg/dL であった。アザチオプリンを再開し、prednisone は 20 mg/日に増量した。被験者は継続して臨床的改善を示した。麻痺性イレウスは 2008 年 2 月 24 日までに回復したと判断され、同日退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、麻痺性イレウス（重度）はプラセボと多分関連なし、プレドニゾロン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、麻痺性イレウスと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO003-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01402
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腹膜炎（漿膜炎：腹膜炎）

病歴に 2008 年 2 月 19 日の麻痺性イレウスによる入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01025 を参照）。併用薬には、クロロキン、ビタミン D3、カルシウム、アザチオプリン、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 8 月 7 日、プラセボの 11 回目投与から 9 日後、4 日間にわたる上腹部痛及び嘔吐により入院した。腹部 CT スキャンの結果、大量の腹水が確認された。被験者は腹膜炎と診断され、アルベンダゾール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。2008 年 8 月 13 日、被験者は退院し、腹膜炎は回復したと判断された。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、腹膜炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、SLE 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、腹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	CO003-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01458
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食道炎（食道炎）、尿路感染（尿路感染）、消化性潰瘍（消化性潰瘍）

病歴に 2008 年 2 月 19 日の麻痺性イレウスによる入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01025 参照）及び 2008 年 8 月 7 日の腹膜炎による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01402 参照）が追加された。併用薬には、クロロキン、ビタミン D3、カルシウム、アザチオプリン、アセトアミノフェン、エナラプリル及びプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 18 日、プラセボの 12 回目投与から 21 日後、悪心、嘔吐、腹痛、下痢及び脱水を発現した。被験者は入院し食道炎と診断された。ラニチジン、メトクロプラミドの静脈内投与、ナトリウム化合物である dipyrone 及び乳酸リンゲル液による治療を受けた。2008 年 9 月 19 日、尿路感染（UTI）及び胃腸炎と診断され、セファロチン、セフトリアキソン、アベンダゾール、hyoscine[1] 及びアンピシリン／スルバクタムによる治療を受けた。腹部超音波の結果、モリソン窩及び骨盤に SLE に関連した中等度の腹水貯留が確認された。臨床検査の結果、大腸菌による尿路感染及びヒトブラストシスチスによる胃腸炎であることが確認された。2008 年 9 月 24 日までに、下痢及び嘔吐は改善していたが、被験者は依然として脱水状態であった。同日実施された臨床検査の結果では、アミラーゼ検査は陰性、ナトリウム 140、及びカリウム 3.2 であった。被験者にカリウムの投与を開始した。上部消化管内視鏡検査の結果、食道裂孔ヘルニア、食道炎（ロサンゼルス分類のグレード D）及びエリテマトーデス性前庭部胃炎であることが確認された。生検組織を採取した。採取時、被験者はヒドロコルチゾンによる治療を開始した。2008 年 9 月 26 日、臨床検査の結果は、尿素窒素 10.7、クレアチニン 0.61 及びカリウム 3.46 であった。2008 年 9 月 28 日、異常子宮出血と診断され、妊娠検査は陰性であった。2008 年 9 月 29 日までに、嘔吐及び下痢は改善していた。2008 年 9 月 30 日、心エコーで軽度な機能不全を伴う僧帽弁逸脱が確認された。上部消化管内視鏡検査による生検報告書で、消化性潰瘍による食道炎であることが確認された。2008 年 10 月 2 日までに、嘔吐及び下痢は回復したと判断された。2008 年 10 月 4 日、異常子宮出血は回復したと判断された。2008 年 10 月 7 日、被験者は退院した。UTI、食道炎及び消化性潰瘍は退院時に回復したと判断された。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、UTI（重度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。食道炎（重度）及び消化性潰瘍（重度）はプラセボと多分関連なし、併用薬（不明）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、UTI、食道炎及び消化性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	CO007-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01351
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	頭痛（頭痛）、失神（失神）

被験者 CO007-0014 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 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。被験者はプラセボの投与を 2008 年 1 月 21 日に開始し、最終投与日は 2008 年 12 月 22 日、合計 14 回の投与を受けた。病歴は、虫垂炎及び虫垂切除であった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症及び線維筋痛であった。併用薬には、レボチロキシン、クロロキン、アミトリプチリン、メソトレキセート、prednisone 及びアセトアミノフェンであった。

2008 年 7 月 17 日、プラセボの 8 回目投与から 3 日後、呼吸困難、胸痛（非放散性）、頭痛、関節痛及び筋肉痛を発現した。また、約 10 秒程度の間意識を失ったが、異常運動はみられなかった。被験者は診察のため同日入院した。理学的検査の結果、肘、足首、中指指関節近位部及び足に滑膜炎及び関節痛が認められた。バイタルサインは、血圧（BP）110/70 mmHg、心拍数（HR）88 bpm 及び呼吸数（RR）18/分であった。心音は正常であった。臨床検査の結果、ナトリウム 131 であった。全血球数、胸部 X 線写真、クレアチンキナーゼ（CK）、クレアチンキナーゼ-心筋型（CK-MB）及び脳の断像撮影は正常であった。尿検査では細菌に陽性反応を示し、白血球は 7～9／強拡大視野であった。被験者は、胸痛、失神及び SLE 再燃と診断された。2008 年 7 月 18 日、理学的検査の実施時に、下腹部の動悸に軽い不快感を覚えた。頭痛及び軽度の呼吸困難は継続していた。神経学的評価を実施後、診断は頭痛及び失神に変更された。臨床検査の結果、D-ダイマー高値で 1.1 mcgs/mL であった。被験者はジクロフェナク、メタミゾール、prednisone 及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。2008 年 7 月 19 日までに、頭痛は改善した。

2008 年 7 月 20 日、頭痛は改善を示していたが、圧迫されるような左胸痛が継続しており、理学的検査を実施中に、胸郭の動悸時に痛みを感じた。バイタルサインは BP 120/80 mmHg、HR 62 bpm 及び RR 18/分であった。心電図は正常であった。この時点で、被験者は肋軟骨炎と診断され、metamizole による治療を受けた。2008 年 7 月 21 日、神経学的検査の結果は正常であった。2008 年 7 月 22 日、頸部の痙攣及び不定期の浮動性めまいを発現した。2008 年 7 月 23 日、理学療法によるリハビリテーションを開始した。2008 年 7 月 24 日、軽度の浮動性めまいを発現し、翌日改善した。2008 年 7 月 25 日、頭痛及び失神は回復したと判断され、退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）及び失神（重度）はプラセボと多分関連なし、SLE 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、頭痛及び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	CO008-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00783
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（市中肺炎）、ループス心膜炎（SLE 再燃、滲出性心膜炎）

被験者 CO008-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 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男性。被験者は、プラセボの投与を 2007 年 7 月 18 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。治験実施計画書で制限された薬剤（prednisone > 15 mg/日）の投与を受けた後、2008 年 2 月 6 日にプラセボを中止した。最終投与日は 2008 年 1 月 9 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症、肢端硬化症、末梢性感覚ニューロパチー及び高血圧であった。医薬品安全性データベースにおいて追加で報告された病状は免疫抑制であった。併用薬には、アセトアミノフェン、カルシウム、レボチロキシン、プレドニゾロン、ビタミン D、ベラパミル、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク及びチアミンが含まれていた。

2007 年 9 月 21 日、プラセボの 4 回目投与から 10 日後、被験者は高血圧のコントロールのためにクリニックに来院した。来院時、乾性咳嗽の症状を訴えた。発熱、呼吸困難又は胸痛はなく、理学的検査の結果は正常であった。2007 年 9 月 22 日、熱はないものの、乾性咳嗽が悪化し呼吸困難を発現した。同日遅く、理学的検査の結果、血圧（BP）130/90 mmHg、心拍数（HR）132 bpm、呼吸数（RR）36/分及び熱（T）は 39.5° C であった。左胸の基底部の 3 分の 1 にラ音、左膝及び足首に急性滑膜炎が認められた。心電図では洞調律（心拍数 100）及び左室肥大が確認された。胸部 X 線写真からグレード 2 の心肥大及び左基底部の硬化が判明した。胸水は認められなかった。被験者はグレード 3 の市中肺炎と診断された。入院しサルバクタム／アンピシリンの静脈内投与、経口ドキシサイクリン、metamizole の静脈内投与及び酸素吸入による治療を受けた。2007 年 9 月 23 日までに、症状は改善した。被験者に熱はなく、酸素吸入なしでも呼吸困難は認められなかった。BP は 120/80 mmHg、HR 100 bpm 及び RR 22/分であった。ラ音は減少し、「左胸の極めて基底部」で確認された。2007 年 9 月 24 日、被験者に呼吸器症状は見られなかったが、抗生物質療法（アンピシリン）のため、発熱を伴わない急性下痢を発現した。

2007 年 9 月 25 日、胸部、腕及び下肢に紅斑性斑点状丘疹を発現し、サルバクタム／アンピシリンに対する反応と考えられた。ロラタジンによる治療を受け、サルバクタム／アンピシリンはセフトリアキソンに変更された。臨床検査結果は、クレアチニン 1.9 及び血中尿素窒素（BUN）29 であった。 被験者は SLE 再燃及び急性腎不全と診断された。心エコー図から心膜炎が確認され、300 cc の滲出液が貯留していた（ループス心膜炎）。増量したプレドニゾロン、静脈内輸液による治療を行った。2007 年 9 月 26 日までに、発疹は回復し、被験者の血行動態は安定していた。BP は 130/90 mmHg、HR 60 bpm 及び RR 12/分であった。理学的検査の結果、収縮期の調律にグレード 1 の僧帽弁音及び正常な呼吸音が認められた。膝に急性滑膜炎が認められた。臨床検査の結果、クレアチニン 2.0 及び BUN 35 であった。メ

トプロロール及び乳酸リンゲル液による治療を受けた。2007 年 9 月 27 日、被験者は無症状であった。臨床検査の結果は、クレアチニン 1.3、BUN 35、ヘモグロビン（Hb）8.2、白血球数 4700、多形核白血球（PMN）23% 及びリンパ球 66%であった。好中球減少症が認められた。

2007 年 9 月 28 日、Hb 6.2、白血球 5700、PMN 44%、リンパ球 45%、好酸球 1%、クレアチニン 1.08 及び BUN 16 であった。直接クームス試験は陰性であった。被験者は、骨髄抑制と診断された。赤血球（RBC）2 ユニットの輸血を受けた。2007 年 9 月 29 日、輸血から 8 時間後、骨髄抑制は回復したと判断された。

2007 年 9 月 29 日、食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、食道炎及びマロリー・ワイス症候群の疑いが認められ、経過観察を伴う薬物治療が推奨された。臨床検査の結果、Hb 9.8、白血球 7,600、PMN 69%、リンパ球 30%及び血小板 407,000 であった。被験者は退院し全身状態は良好であった。2007 年 10 月 4 日、臨床検査の結果は、Hb 10.7、白血球 7, 500、PMN 60%、リンパ球 36%、好酸球 1%、クレアチニン 1.23 であり、尿検査では尿蛋白 100 mg/dL、赤血球 6〜8 及び白血球（WBC）2〜4 であった。被験者に感染の徴候は認めらなかった。急性腎不全は軽快したと考えられた。2007 年 10 月 11 日まで、被験者は無症状であった。胸部 X 線写真及び肺基底部の超音波検査の結果は正常であった。2007 年 10 月 12 日の臨床検査の結果、Hb 11.5 gm、白血球 6600、好中球 48%、リンパ球 50%、血小板 388,000 及びクレアチニン 1.21 mg/dl であった。肺炎は 2007 年 10 月 7 日までに、ループス心膜炎は 2007 年 10 月 12 日までに回復したと判断された。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、ループス心膜炎（中等度）はプラセボとは関連なし、SLE が原因である可能性が高いとの見解を示した。また、肺炎（中等度）はプラセボと多分関連ありだが、骨髄抑制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、肺炎及び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	CO009-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01216
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	注入に伴う反応［失神（注入反応）］

被験者 CO009-017 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 45 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。被験者はプラセボの投与を 2007 年 10 月 4 日に開始し、合計 9 回の投与を受けた。中等度のループス腎炎により 2008 年 6 月 19 日にプラセボを中止し、最終投与は 2008 年 5 月 20 日であった（中止に関する叙述については 14.3 項を参照）。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、慢性肺塞栓及び慢性胸痛であった。併用薬には、アザチオプリン、クロロキン、プレドニゾロン及びワルファリンが含まれていた。

2008 年 5 月 20 日、プラセボの 9 回目投与を午前 9 時～午前 10 時の間に受けた。午前 10 時 35 分、頸部への放散を伴う胸痛を発現し、圧迫感のある痛みであったと説明された。被験者は、痛みの強さを 10 段階の 10 と評価した。痛みの後、5 分間失神したが、バイタルサインに異常は認められなかった。心電図では急性心筋虚血は認められなかった。肺塞栓も除外された。アセチルサリチル酸、二硝酸イソソルビド、酸素吸入及び生理食塩水の静脈内投与による治療を受けた。バイタルサインは、血圧 125/69 mmHg、心拍数 75 bpm 及び呼吸数 22/分であった。被験者は経過観察のため入院した。失神は 2008 年 5 月 21 日までに回復したが、観察のため入院を継続した。2008 年 5 月 22 日、被験者は退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、注入に伴う反応（中等度）はプラセボと多分関連ありであるが、SLE 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、注入に伴う反応と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO009-044
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01481
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	自己免疫性溶血性貧血（自己免疫性溶血性貧血）

被験者 CO009-044 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 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の女性。被験者はプラセボを 2008 年 4 月 10 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。2008 年 10 月 20 日、被験者は本 SAE によりプラセボを中止した。最終投与日は 2008 年 9 月 29 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、エヴァンス症候群であった。併用薬には、カルシウム、ビタミン D、クロロキン及びプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 10 月 10 日、プラセボの 8 回目投与から 11 日後、筋肉痛、無力症及び筋力低下を発現した。2008 年 10 月 20 日、全身倦怠感を伴う蒼白が認められた。臨床検査の結果、Hb 6.5 及び Hct 19.9 であった。被験者は自己免疫性溶血性貧血により入院した。2008 年 10 月 22 日、臨床検査の結果、Hb 7.0、Hct 21.8、網状赤血球 10.1、ビリルビン 2.52、乳酸脱水素酵素 622 UL 及び間接ビリルビン 1.89 であった。被験者はメチルプレドニゾロンのパルス療法及び経口アザチオプリンによる治療を受けた。2008 年 10 月 23 日、被験者の状態は安定しており退院した。退院時、本事象は回復したと判断された。2008 年 10 月 20 日、本事象によりプラセボを中止した。治験責任医師は、自己免疫性溶血性貧血（重度）はプラセボと多分関連なし、SLE 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、自己免疫性溶血性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	IN004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01438
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 IN004-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳のアジア人女性。被験者はプラセボの投与を 2007 年 9 月 24 日に開始し、最終投与日は 2008 年 8 月 29 日、合計 14 回の投与を受けた。継続中の病状は、糖尿病であった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、カルシウム／コレカルシフェノール、アレンドロン酸、メトホルミン、プレドニゾロン及び dothiepine が含まれていた。

2008 年 9 月 19 日、被験者は悪寒、排尿時の灼熱感及び全身の痛みを伴う発熱を訴えた。2008 年 9 月 23 日、プラセボの 14 回目投与から 25 日後、被験者は入院し、尿路感染と診断された。臨床検査の結果、Hb 11.6 g/dL、WBC 数 11,200/cmm で好中球 90%、クレアチニン 1.4 mg/dL（2008 年 9 月 24 日）、1.1 mg/dL（2008 年 9 月 25 日）及び 1.0 mg/dL（2008 年 9 月 29 日）、血小板数 2.04 lakh、赤血球沈降速度 60 mm/時及び空腹時血糖 149 mg/dL であった。尿検査の結果、膿尿、WBC10～15／強拡大視野、尿蛋白 3+、及び培養によりゲンタマイシン、ナタマイシン、アミカシン、コトリモキザール及びニトロフラントインに感受性を示す大腸菌が増殖した。被験者はセフトリアキソンの静脈内投与による治療を受けた。2008 年 9 月 29 日、尿路感染は回復したと判断され、経口セフィキシムを処方されて退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。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（既知）であるが、合併症（糖尿病）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、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	IN004-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01324
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	適応障害（適応障害）、パーソナリティ障害（クラスターB パーソナリティ障害）、故意の自傷行為（故意の自傷行為）

被験者 IN004-010 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 20 歳のアジア人女性。被験者はプラセボの投与を 2008 年 3 月 31 日に開始し、最終投与日は 2009 年 3 月 3 日、合計 13 回の投与を受けた。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、胃炎、嘔吐及びうつ病であった。併用薬には、アセチルサリチル酸、カルシウム／コレカルシフェノール、葉酸、メソトレキセート、フルオキセチン、paracetamol、octinoxate／arobenzone／oxybenzone、etoricoxib、ノルトリプチリン、複合ビタミン、パントプラゾール及びプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 7 月 16 日までの数週間、被験者の怒り及び感情の爆発が増幅していた。2008 年 7 月 16 日、プラセボの 5 回目投与から 21 日後、試験の成績が悪いことについて父親に質問され、叱られた後、被験者は 10～15 mL のフェニルを故意の自傷行為として摂取した。2008 年 7 月 16 日、地元の病院に入院し、2008 年 7 月 18 日に退院するまで被験者を慎重に管理した。2008 年 7 月 21 日、精神科医の診察を受け、2008 年 7 月 22 日、適応障害、パーソナリティ障害及び故意の自傷行為の治療を受けるために入院した。脳脊髄液の臨床検査、脳の MRI 及び脳脊髄液の分析結果はすべて正常であった。被験者はアルプラゾラム及びフルオキセチンによる治療を受けた。2008 年 8 月 2 日、被験者は退院した。故意の自傷行為は回復し、適応障害及びパーソナリティ障害は軽快した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、適応障害（軽度）、パーソナリティ障害（軽度）及び故意の自傷行為（生命を脅かす）はプラセボと多分関連なしとの見解を示した。また、治験責任医師は、適応障害及びパーソナリティ障害は他の理由（SLE との関連なし）及び故意の自傷行為は SLE 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、適応障害、パーソナリティ障害及び故意の自傷行為と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN005-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01066
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	門脈血栓症（門脈血栓症） 腸間膜静脈血栓症（上腸間膜静脈の血栓症） 腎静脈血栓症（右腎静脈の血栓症） 急性膵炎（急性膵炎） 吐血（吐血） メレナ（大量のメレナ） 血圧（低血圧） 溶血性貧血（溶血性貧血） 大静脈血栓症（右腎静脈近くの下大静脈の血栓症）

被験者 IN005-015 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 18 歳アジア人女性。2007 年 10 月 9 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2008 年 3 月 26 日、吐血のためにベリムマブの投与が中止された。最終投与は 2008 年 2 月 27 日。病歴は、十二指腸炎と胃腸炎であった。唯一継続中の病状は SLE であった。併用薬に、アザチオプリン、プレドニゾロン、ピロキシカム、スクロース鉄が含まれていた。

スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアは 10 で、関節炎、脱毛症、補体低値、抗 dsDNA 陽性が含まれていた。Day 0 に、抗カルジオリピン抗体（aCL IgG）は 41 U/mL で陽性（正常値：<10 U/mL）、抗 Smith 抗体 30 U/mL であった。以前の血栓症や抗リン脂質抗体症候群の病歴は報告されなかった。

2008 年 3 月 12 日、プラセボの 7 回目の投与から 14 日後に、被験者は溶血性貧血を発現した。Day 140（2008 年 2 月 27 日）の来院時臨床検査報告は、溶血性貧血の特徴を示し、2008 年 3 月 12 日に予定外の来院が実施され、重度の溶血性貧血が確定された。2008 年 3 月 12 日、Hb が Day 140 来院時に報告された 6.4 gm/dL から 4.0 gm/dL に減少し、乳酸脱水素酵素（LDH）は 394 U/L であった。溶血性貧血は SLE の悪化が原因だと考えられた。被験者は入院し、メチルプレドニゾロンの静脈内投与と濃厚赤血球輸血によって治療された。2008 年 3 月 13 日、被験者は間欠的な腹痛を訴えた。2008 年 3 月 16 日、メレナと吐血が生じ、バイタルサインが悪化した。Hb は 9.26 gm/dL、ヘマトクリット（PCV）30.9%、血小板数 25.2 であった（スメアを再検査した）。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビンは正常範囲内であった。被験者は低血圧を発現した。腹部超音波検査で中等度の腹水及び胸水が明らかになった。ドパミンの静脈内投与とノルアドレナリンの投与が開始された。緊急内視鏡検査で、活動性の静脈瘤出血は認められず、結腸内視鏡検査で回盲部まで活動性の出血は認められなかった。ルーチンの血液検査は、白血球増多症と血小板減少症を示した。血液培養を行い、敗血症の疑いに対してイミペネムが開始された。更に、フルコナゾールの投与が開始された。濃厚赤血球 2 単位、新鮮凍結血漿 2 単位、血小板 2 単位が注入された。2008 年 3 月 17 日、被験者のバイタルサインは安定しており、意識と良好な見当識があり、経口で栄養を摂取していた。ド

パミンが漸減され、中止された。血液培養は増殖を示さなかった。2008 年 3 月 19 日、状態が安定していることから、デイケア棟に移された。

2008 年 3 月 19 日、被験者は心窩部痛を訴え、鎮痙薬によって治療された。2008 年 3 月 19 日以降、メレナ及び吐血の新たなエピソードはなかった。2008 年 3 月 20 日、心窩部痛が悪化した。超音波検査は、胸水及び心嚢液貯留に加えて、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、大静脈血栓症を示した。超音波検査所見は、2008 年 3 月 21 日に造影剤を用いて実施された CT によって確証された。生化学的評価は、血清アミラーゼ（942 U/L）、リパーゼ（1204 U/L）、LDH（508 U/L）の上昇を示した。急性膵炎の診断が確定された。被験者は集中治療室に移された。2008 年 3 月 21 日、中心静脈圧が確定され、ヘパリンの投与が開始された。2008 年 3 月 22 日まで、被験者は軽食で、バイタルパラメータは安定していた。2008 年 3 月 23 日、Hb 8.99 gm/dL、PCV 29.3%、血小板 254 であった。被験者の状態は安定し、ヘパリンは漸減後中止され、経口抗凝固薬の投与が開始された。2008 年 3 月 24 日、被験者はデイケア棟に移された。2008 年 3 月 26 日、被験者は退院し、バイタルサインは安定していた。ベースラインの SLE 薬にワルファリンが追加された。2008 年 3 月 26 日、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、腎静脈血栓症、大静脈血栓症、急性膵炎の事象は回復（後遺症あり）と判断された。低血圧は 2008 年 3 月 17 日に回復と判断され、吐血とメレナは 2008 年 3 月 18 日に回復した。プラセボの投与は吐血のために中止された。最終投与は 2008 年 2 月 27 日。治験責任医師は、門脈血栓症（生命を脅かすもの）、腸間膜静脈血栓症（生命を脅かすもの）、腎静脈血栓症（生命を脅かすもの）、大静脈血栓症（生命を脅かすもの）、吐血（生命を脅かすもの）、メレナ（生命を脅かすもの）、及び急性膵炎（生命を脅かすもの）は、プラセボと関連あるかもしれないが、これらの事象の最も可能性が高い原因は被験者の SLE であるとの見解を示した。低血圧（生命を脅かすもの）はプラセボと関連なし、メレナと吐血が原因であった可能性が最も高かった。溶血性貧血（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、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、腎静脈血栓症、急性膵炎、吐血、メレナ、低血圧、溶血性貧血、及び大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	IN005-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01096
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腹痛（急性腹痛）

2008 年 3 月 12 日に門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、腎静脈血栓症、急性膵炎、吐血、メレナ、低血圧、溶血性貧血、大静脈血栓症のため入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01066 を参照）の病歴が追加された。併用薬は報告されなかった。

2008 年 3 月 29 日、プラセボの 7 回目の投与（最終投与）から 31 日後に、急性腹痛が発現した。2008 年 4 月 3 日、被験者の父親が施設に連絡し、被験者が急性腹痛のために入院したことを伝えた。2008 年 4 月 4 日、被験者は本事象が完全に回復し、退院した。被験者は追跡調査来院を実施せず、退院サマリーを提供しなかった。急性腹痛は 2008 年 4 月 2 日までに回復と判断された。被験者は 2008 年 3 月 26 日にベリムマブの投与を中止していたため、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、腹痛（重度）はプラセボと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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	KR001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01367
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	筋炎（筋炎［SLE］）

被験者 KR001-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳アジア人女性。2008 年 1 月 31 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2008 年 7 月 17 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 19 日。病歴は、無力症、口腔カンジダ症、上気道感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、糖尿病（ステロイド誘発性）、筋炎、毛細血管拡張症であった。継続中の病状は、骨減少症であった。併用薬は、ロサルタン、ヒドロキシクロロキン、ミゾリビン、生薬製剤、プレドニゾロンであった。

治験開始前に、被験者は両側性ループス血管炎と蝶形皮疹を経験していた。これらの AE は、治験実施計画書で定められたプレドニゾロン（増量と漸減）が投与されても、治験の経過に伴って悪化した。プレドニゾンの用量を 15 mg 以下にすると、血管症状が悪化し、両四肢の筋力低下と筋痛が発現した。2008 年 7 月 17 日、プラセボの 7 回目の投与から 28 日後に、治験責任医師はプラセボの投与を中止し、プレドニゾロンを増量して症状をコントロールすることにした。

2008 年 8 月 4 日、四肢の筋痛と筋力低下が持続し、皮疹が悪化していた。被験者はステロイドパルス療法を継続していたため、2008 年 8 月 7 日、プラセボの 7 回目の投与から 49 日後に、筋痛と筋力低下及びループス活動性の評価のために入院した。胸部 X 線フィルムは正常で、心電図で心室性期外収縮が明らかになり、大腿領域の MRI は両大腿の筋炎を示した。ミコフェノール酸による治療を受けた。入院中、被験者の筋骨格症状は回復し、生化学検査所見は正常になった。関連のある臨床検査データは、AST 49 U/L（2008 年 8 月 7 日）、38 U/L（2008 年 8 月 8 日）、25 U/L（2008 年 8 月 11 日）、正常範囲 5～40 U/L；ALT 61 U/L（2008 年 8 月 7 日）、52 U/L（2008 年 8 月 8 日）、42 U/L（8 月 11 日）、正常範囲 5～45 U/L；乳酸脱水素酵素 230 U/L（2008 年 8 月 7 日）、208 U/L（2008 年 8 月 8 日）、190 U/L（2008 年 8 月 11 日）、正常範囲 60～200 U/L であった。2008 年 8 月 12 日、被験者は、外来を受診するよう指示されて退院した。2008 年 8 月 12 日までに筋炎は回復と判断された。2008 年 7 月 17 日、本事象のためにプラセボが中止された。治験責任医師は、筋炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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、筋炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	KR001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01106
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	帯状疱疹（右下胸壁の帯状疱疹感染）

被験者 KR001-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳アジア人女性。2008 年 2 月 13 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 20 日で、計 13 回投与された。病歴は、クッシング様症状、一過性黒内障、中毒性肝炎、麦粒腫、尿道膿瘍、稽留流産、子宮嚢胞、接触皮膚炎、薬疹、起立性低血圧であった。継続中の病状は、上気道感染と静脈瘤であった。併用薬に、アザチオプリン、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、シラザプリル、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 3 月 29 日に、プラセボの 3 回目の投与から 17 日後に、右下胸壁に有痛性小水疱が発現した。小水疱の数が増加し、疼痛が悪化した。2008 年 4 月 8 日、被験者は受診し、胸郭に沿って背部に疼痛があるが、目に見える皮膚病変はないと報告した。身体検査で、右下胸壁に数個の小水疱があることが明らかになった。皮膚科医は入院して更に治療を行うことを勧めた。帯状疱疹のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査及びツァンクスメア検査の結果は陽性であった。右下胸壁の帯状疱疹感染と診断され、アシクロビル、アミトリプチリン、アスコルビン酸、ガバペンチン、ヒドロキシジン、ムピロシン、レバミピド、トラマドール、アセトアミノフェン、オロパタジンが投与された。他の臨床検査結果は、WBC 6400 cells/mm3、Hb 14.1 g/dL、血小板数 327,000/mm^3、血沈 13 mm/hr、ナトリウム 135 mEq/L、カリウム 4.0 mEq/L、クロール 98 mEq/L であった。肝臓及び腎臓機能検査の結果は正常であった。尿検査で、アルブミン尿 1+が認められた。

2008 年 4 月 10 日、疼痛は軽減され、当初の皮膚病変は背部には広がらなかった。2008 年 4 月 14 日の臨床検査結果は、アルブミン尿（微量）以外は正常範囲内で、アルブミン尿は既存のループス腎炎が原因であった。2008 年 4 月 15 日、被験者は症状がかなり改善し退院した。その時点で、右下胸壁の帯状疱疹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、次回投与は 2008 年 5 月 7 日であった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）はプラセボと関連あるかもしれず、プラセボ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、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	KR002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01089
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮膚血管炎（皮膚粘膜血管炎）

被験者 KR002-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 20 歳アジア人男性。2008 年 2 月 1 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 10 回投与された。2008 年 10 月 22 日、SAE（SAE 報告 HGS1006-SL-01467 を参照、脳梗塞）のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 9 月 19 日。病歴は、赤芽球癆、骨髄機能不全、エヴァンス症候群、胸腺腫大、三尖弁閉鎖不全症、中耳滲出液と鼓膜切開、クッシング症候群、腹水、胃炎、麻痺性イレウス、鼡径ヘルニアと修復、膵炎、胃腸血管炎、無力症、胆嚢障害、肝炎、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、帯状疱疹、麻疹、口腔カンジダ症、中耳炎、爪囲炎、咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、水痘、熱性痙攣、小発作てんかん、抑うつ気分、副腎肥大、喘息、肺血管炎、アレルギー性鼻炎、白血球破壊性血管炎、アデノイド切除、白内障と白内障手術、プラスマフェレシス、扁桃摘出、血栓性閉塞性血管炎であった。継続中の病状は、僧帽弁閉鎖不全、心筋炎、骨壊死（両側股関節）、骨粗鬆症、腱性拘縮、不眠症、ループス血管炎であった。併用薬に、ramipril、ジゴキシン、レバミピド、ヒドロキシクロロキン、ドンペリドン、benzydamine、ミコフェノール酸、プレドニゾロン、ワルファリン、セファクロルが含まれていた。

2008 年 2 月 20 日、被験者は軽度の上気道感染を発現し、セファクロルによる治療を受けた。本事象は治験治療と関連なしと判断され、2008 年 3 月 17 日までに回復した。2008 年 3 月 20 日、プラセボの 3 回目の投与から 23 日後に、38℃の発熱、皮疹、発疹が発現した。2008 年 3 月 24 日、被験者は手と顔面の皮膚病変の悪化のために入院し、皮膚血管炎と診断された。ステロイドの用量が増量され、ミコフェノール酸も増量された。両手の皮膚病変に包帯が巻かれ、免疫抑制薬で疾患活動性がコントロールされた。2008 年 3 月 24 日、発熱に対してアンピシリンとスルバクタムによる治療が行われた。2008 年 3 月 24 日の臨床検査結果は、WBC 2.4×10^9/L（基準範囲：5.0～10×10^9/L）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）985 IU/L（基準範囲：26～200 IU/L）、Hb 8.1 g/dL（基準範囲：14～18 g/dL）、Hct 24.1%（基準範囲 42～52%）、カルシウム 6.9 mg/dL（基準範囲：8.2～10.2 mg/dL）、トリグリセリド 539 mg/dL（基準範囲：42～168 mg/dL）、マグネシウム 1.6 mg/dL（基準範囲：1.9～3.1 mg/dL）、フィブリノーゲン 437.5 mg/dL（基準範囲：175～360 mg/dL）、国際標準比（INR）3.34（基準範囲 2.0～4.5）、プロトロンビン時間（PT）20.1%（基準範囲：80～120%）であった。2008 年 3 月 25 日、フェノフィブラート、ムピロシン、メチルプレドニゾロン、desoxymethasone、ヒドロコルチゾン・ローション、タクロリムスによる治療が開始された。更に、INR 3.34 に対してワルファリン用量が調整された。

2008 年 3 月 26 日、被験者はコバマミドとクロルフェニラミンによる治療を受けた。2008 年 3 月 26 日 12:21 AM の臨床検査結果は、Hb 7.6 g/dL、Hct 23.1%、カルシウム 7.2 mg/dL、マグネシウム 1.6 mg/dL であった。それに対し、2008 年 3 月 26 日 10:29 PM の検査では、Hb

9.4 g/dL、Hct 27.5%、プロトロンビン時間（PT）24.2%であった。2008 年 3 月 26 日の朝、WBC 1.76×10^9/L、CPK 516 IU/L、C-反応性蛋白 3.82/L（基準範囲：心臓 ＜3.0/L、その他 ＜5.0/L）であった。2008 年 3 月 26 日の夕方の臨床検査結果で注目すべきは、WBC 2.95×109/L と血沈 45 mm/h（基準範囲：0～10 mm/h）であった。2008 年 3 月 28 日、PT 24.1%、INR 2.82 であった。皮膚病変は改善し、発熱は回復した。2008 年 3 月 29 日、被験者は退院し、経過観察のために外来を受診するよう助言された。2008 年 3 月 29 日までに皮膚血管炎は回復と判断された。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、皮膚血管炎（軽度）はプラセボと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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	KR002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01467
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脳梗塞（脳梗塞）

2008 年 3 月 24 日に皮膚血管炎のため入院が病歴として追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01089 を参照）。併用薬に、ramipril、ジゴキシン、レバミピド、ヒドロキシクロロキン、ドンペリドン、フェノフィブラート、ミコフェノール酸、ワルファリン、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 10 月 8 日、頭痛、嘔吐（5 回/day）、構語障害が発現した。2008 年 10 月 9 日、プラセボの 10 回目の投与（最終投与）から 20 日目に、被験者は緊急治療室を受診し、入院した。最初、バイタルサインで発熱は認められなかったが、数時間内に 38.5℃に上昇した。臨床検査結果は、WBC 6.56×10^9/L、Hb 9.9 g/dL、血沈 32 mm/h であった。生化学検査の結果は正常限界内で、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）は 466 IU/L であった。INR は 1.13、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 27.2 秒であった。尿検査の結果は、潜血、赤血球、蛋白、顆粒円柱について陽性であった。神経学的検査で、右側筋力低下（グレード 4）、構語障害、錯乱が認められた。髄膜炎が疑われるためセフトリアキソンの静脈内投与が開始された。脳の CT スキャンで、脳出血のエビデンスは認められなかった。だが両側基底核に（多分 SLE が原因だと思われる）石灰化がみられた。脳の MRI で、脳梗塞が明らかになった。左側脳室周囲の深部白質、左側基底核、左側前頭頭頂後頭葉に急性梗塞が見られた。ヘパリンの投与が開始された。追跡調査のための脳及び頚部の核磁気共鳴血管撮影（MRA）で、左遠位内頚動脈（ICA）と中大脳動脈（MCA）に閉塞は認められなかった。胸部 X 線フィルムの前後像は正常であった。

2008 年 10 月 11 日、セフトリアキソンの投与が中止された。2008 年 10 月 12 日の臨床検査結果は、Hb 9.3 g/dL、血沈 29 mm/h、脳性ナトリウム利尿ペプチド 1244 pg/ml（正常範囲：125 pg/ml）であった。2008 年 10 月 13 日、血圧が上昇し、フロセミドとアセチルカルニチンとともに nimodipine の投与が開始された。2008 年 10 月 14 日、ヘパリンの投与が中止され、翌日エノキサパリンの投与が開始された。2008 年 10 月 16 日の脳及び頚部の反復 MRI は、左近位 ICA の滑らかな漸減的狭窄及び閉塞を示した。T2W1 で、左側基底核及び視床の梗塞範囲の増加が見られた。MRA に明確な変化はなかったが、被験者の臨床症状は改善していた。抗凝固薬で治療後、被験者の右側運動麻痺は回復中で（グレード IV からグレード V）、構語障害は回復した。2008 年 10 月 16 日の INR は 2.02、aPTT は 58.1 秒で、治療によってコントロールされていると考えられた。入院中に開始された薬剤は、異脂肪血症に対するアトルバスタチン、及び消化不良に対するトリメブチンであった。2008 年 10 月 18 日、被験者の状態は安定しており退院した。脳梗塞は回復（後遺症あり）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、最終投与は 2008 年 9 月 19 日であった。治験責任医師は、脳梗塞（重度）はプラセボと関連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、脳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	KR002-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01371
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 KR002-006 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。2008 年 2 月 15 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 19 日で、計 14 回投与された。病歴は、溶血性貧血、睫毛乱生、肺炎、上気道感染、体重減少であった。継続中の病状は、消化不良、びらん性胃炎、痔核、逆流性食道炎、シェーグレン症候群、発声障害であった。併用薬に、レバミピド、葉酸、ミゾリビン、カルシウム、カルボキシメチルセルロース、ドンペリドン、アセトアミノフェン／トラマドール、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、プレドニゾロン、nimesulide が含まれていた。

2008 年 7 月 23 日、プラセボの 7 回目の投与から 5 日後に、悪心、嘔吐、呼吸困難が発現した。同日、被験者は入院した。胸部 CT スキャンは、右下葉の重度の浸潤影、右胸水、肝血管腫を示した。肺炎と診断され、アンブロキソール、セフポドキシム、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、levodropropizine、ラニチジンによる治療が行われた。2008 年 7 月 25 日までに、被験者は改善し、退院した。2008 年 8 月 8 日（Day 168）、被験者は治験責任医師に上記の事柄を報告した。肺炎は回復と判断された。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、肺炎（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、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	KR004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01088
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎（右足首の蜂巣炎）

被験者 KR004-003 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。2008 年 1 月 22 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 16 日、計 14 回投与された。病歴は、萎縮性胃炎、脂肪肝、帯状疱疹、結核、上気道感染、発声障害であった。継続中の病状は、溶血性貧血であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、硫酸鉄が含まれていた。

2008 年 3 月 14 日、被験者は軽度の炎症性皮膚変化を示す右踝の外側領域をひっかいた。2008 年 3 月 21 日、プラセボの 4 回目の投与から 2 日後に、右足首、特に踝の外側領域に腫脹、発赤、圧痛が発現した。2008 年 3 月 24 日、右足首の蜂巣炎と診断された。2008 年 3 月 25 日、被験者は入院し、アンピシリン／スルバクタムの静脈内投与による治療を受けた。2008 年 3 月 31 日、アモキシシリン／クラブラン酸の経口投与が開始された。2008 年 4 月 1 日、状態が改善し、右足首にフォーム型のドレッシングをして被験者は退院した。

2008 年 4 月 4 日、体幹及び上肢に皮疹が発疹し、原因としてアモキシシリン／クラブラン酸が疑われ、投与中止となった。2008 年 4 月 16 日、皮膚病変に分泌物が残っていたため右足首に消毒薬のついた包帯を巻いた。治療薬に、アモキシシリン／クラブラン酸、desonide、レボセチリジン、アゼラスチンが含まれていた。2008 年 3 月 25 日の臨床検査結果で注目すべきは、Hb 11.9 g/dL（基準範囲：12～16 g/dL）、LDH 501 U/L（基準範囲：200～400 U/L）、血沈 51 mm/h（基準範囲：0～20 mm/h）、C-反応性蛋白 2.02 mg/dL（基準範囲：0.01～0.47 mg/dL）であった。2008 年 5 月 25 日の臨床検査で、細菌培養陰性と血液同定が確認された。2008 年 5 月 14 日までに、蜂巣炎は回復と判断された。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、蜂巣炎（中等度）はプラセボと多分関連があり、プラセボ又はひっかき傷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、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	KR005-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01322
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 関節痛（関節痛の悪化）

被験者 KR005-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 23 歳アジア人女性。2008 年 2 月 19 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2008 年 8 月 12 日、SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01373；発熱と SLE 発疹を参照）のためにプラセボの投与が中止となり、最終投与は 2008 年 7 月 8 日であった。病歴は、帯状疱疹であった。唯一の継続中の病状は SLE であった。併用薬に、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、レバミピド、ニフェジピン、サルポグレラート、ケトプロフェン、deflazacort、アレンドロン酸、イチョウ、メロキシカム、ピロキシカムが含まれていた。

2008 年 7 月 15 日、プラセボの 7 回目の投与（最終投与）から 7 日後に、発熱及び膝関節痛が発現した。2008 年 7 月 19 日、デキストロース、セフトリアキソン、ロキシスロマイシンによる治療を受けた。2008 年 7 月 19 日、胸部 X 線フィルムは右下肺野の浸潤影とスリガラス様陰影を示し、肺炎を示唆していた。2008 年 7 月 20 日、被験者は入院した。2008 年 7 月 22 日の胸部 CT スキャンは、右下葉のエアブロンコグラムを伴う浸潤影と周囲に複数の小結節を伴うスリガラス様陰影を示し、細菌性肺炎を示唆していた。セフトリアキソンとロキシスロマイシンの用量が増量され、ナトリウム、デキストロメトルファン、メトクロプラミド、レボフロキサシン、ピロキシカムによる治療が開始された。発熱は回復し、関節痛は改善した。2008 年 7 月 29 日、被験者は退院し、肺炎と関節痛はどちらも回復と判断された。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、肺炎（中等度）と関節痛（中等度）はどちらもプラセボと関連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、肺炎及び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	KR005-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01373
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱（発熱） 全身性エリテマトーデス皮疹（皮疹［SLE 再燃］）

追加された病歴は、2008 年 7 月 20 日に肺炎及び関節痛のために入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01322 を参照）。併用薬に、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、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、レバミピド、ニフェジピン、サルポグレラート、ケトプロフェン、deflazacort、アレンドロン酸、メロキシカム、ピロキシカム、アセトアミノフェンが含まれていた。

2008 年 8 月 10 日、プラセボの 7 回目の投与から 33 日後に、発熱と皮疹が発現した。翌日、被験者は受診し、全身、特に顔面と手掌の皮疹を伴う断続的な発熱を訴えた。レボフロキサシン、デキストロース、クレマスチン、生理食塩水、プロパセタモール、カリウム、メトクロプラミド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、desonide ローション、ヒドロキシジン、ラニチジン、アセトアミノフェンによる治療が開始された。2008 年 8 月 11 日の臨床検査結果は、WBC $14.49\times10^3/\mu L$（正常範囲：$4.0\sim11.0\times10^3/\mu L$）、C-反応性蛋白 2.19 mg/dL（正常範囲 0～0.5 mg/dL）、尿中蛋白+1、抗 dsDNA IgG > 200（正常範囲：0～25）、補体因子 C3 は 43.8（正常範囲：90～180）、補体因子 C4 は 3.6（正常範囲：10～40）であった。臨床検査と身体検査の結果、発熱と皮疹は、SLE の活性化又はレボフロキサシンが原因だったと疑われた。メチルプレドニゾロンパルス療法の開始及びレボフロキサシンの中止後に発熱及び皮疹は改善した。最終診断は薬物誘発性発熱及び SLE 皮疹であった。2008 年 8 月 12 日の臨床検査結果は、WBC $14.49\times10^3/\mu L$、C-反応性蛋白 7.63 mg/dL、AST 75（正常範囲：10～40）であった。2008 年 8 月 14 日までに、発熱は回復と判断され、2008 年 8 月 20 日までに SLE 皮疹は回復と判断された。2008 年 8 月 12 日、SLE 皮疹のために、プラセボの投与が中止となった。治験責任医師は、発熱（中等度）はプラセボと関連があるかもしれないが、併用薬（レボフロキサシン）が原因であった可能性が最も高く、SLE 皮疹（中等度）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、発熱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	PE002-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01201
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

被験者 PE002-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン人女性。2008 年 4 月 15 日、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 13 回投与された。病歴は、溶血性貧血、胆石症、胆嚢摘出術、足指切断であった。継続中の病状は、尿路感染であった。併用薬に、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ラニチジン、カルシウムが含まれていた。

2008 年 5 月 13 日、Day 28 治験来院日（プラセボの 2 回目の投与から 15 日後）に、38.9℃の発熱、排尿困難、背部痛が発現した。尿検査の結果から、白血球尿と多くの細菌が明らかになった。ニトロフラントインを投与され、来院中に治験薬は投与されなかった。同日、発熱及び全身の倦怠感／不快感のために入院し、腎盂腎炎と診断された。治療薬として非経口水分補給、セフタジジム、アセトアミノフェン、アミカシンが追加された。胃炎の予防にラニチジンが投与され、副腎機能不全の予防にヒドロコルチゾンが投与された。2008 年 5 月 21 日までに腎盂腎炎は回復し、被験者は退院した。2008 年 5 月 27 日の尿検査結果は正常であったが、尿路感染の予防のために更にシプロフロキサシンが投与された。

本事象のためにプラセボの投与は中断され、次回投与は 2008 年 6 月 10 日であった。治験責任医師は、腎盂腎炎（重度）はプラセボと関連あるかもしれず、プラセボ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、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	PH001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00948
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胸水（SLE に続発した両側性胸水）

被験者 PH001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 28 歳アジア人女性。2007 年 11 月 23 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 24 日で、計 14 回投与された。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、高血圧であった。併用薬に、prednisone、エナラプリル、カルシウム、メフェナム酸、アセトアミノフェン、メトプロロールが含まれていた。

2007 年 12 月 10 日、プラセボの 2 回目の投与から 3 日後に、被験者は右上背部の疼痛と熱っぽさを訴えた。2007 年 12 月 13 日、胸部 X 線フィルムで右胸水が明らかになった。肝胆道系超音波検査で、腹水が明らかになった。2008 年 12 月 14 日、被験者の病状は持続し、乾性咳嗽と右側臥位での呼吸困難がみられ、左側臥位にすると呼吸困難が軽減された。2007 年 12 月 18 日、右下肺野の呼吸音の低下と両下肢の浮腫が認められた（グレード II）。胸水、胸膜炎、肺炎、腹水、腎炎[1]が診断され、シプロフロキサシンと prednisone で治療された。2007 年 12 月 21 日、プラセボの 3 回目の投与を受け、トラマドール、エナラプリル、セレコキシブによる治療が開始された。2007 年 12 月 24 日、被験者は熱っぽさと下肢の紫斑性皮疹を経験した。2007 年 12 月 25 日、肺炎は回復と判断された。

2008 年 1 月 1 日、右上背部痛が発現し、アセトアミノフェンでは緩和されず、被験者は入院した。セフタジジムが静脈内投与された。2008 年 1 月 2 日、熱は下がり、上背部痛は回復した。胸部 X 線フィルムは両側性胸水を示し、左側よりも右側で多く見られた。胸部超音波検査でも両側胸水が認められ、右側はオープンエンドの中隔形成を伴い容量は約 1200 cc で、左側の胸水容量は約 380 cc であった。超音波検査のエアブロンコグラムを伴う隣接する無気肺セグメントが両側で認められた（無気肺／浸潤影）。心電図で、洞頻脈と非特異的 ST-T 波変化が明らかになった。右胸水の診断的胸腔穿刺で、赤味がかった濁った胸水 25 cc が得られた。その後の臨床検査結果は、WBC 6.5×10^9/L、Hb 138 g/L、血小板 356×10^9/L、好中球 63%、リンパ球 29%、単球 7.7%、好酸球 0.3%、好塩基球 0.2%であった。動脈血ガスは、pH 7.410、PCO_2 28.6 mmHg、PO2 68 mmHg、HCO3 18.3 mEq/L、O2 飽和度 94.10%であった。空腹時血中ブドウ糖は 3.79 mmol/L、BUN 3.30 mmol/L、クレアチニン 65 μmol/L、ナトリウム 142 mmol/L、カリウム 4.7 mmol/L、クロール 105 mmol/L、カルシウム 1.71 mmol/L、マグネシウム 0.85（単位未報告）、総蛋白 74 g/L、アルブミン 26 g/L、LDH 139（単位未報告）であった。尿検査は黄色の清澄尿を示し、比重 1.005、pH 6.5、糖(-)、アルブミン(-)、RBC 0～1/hpf、WBC 0～1/hpf、円柱(-)、上皮細胞はまれ、細菌 1+ 8 であった。胸水検査は、ブドウ糖 3.05 mmol/L、LDH 440（単位未報告）、総蛋白 35.3（単位未報告）、赤色、濁り、赤血球 120,000/高倍率視野（hpf）、WBC 1120/hpf、多形核細胞 9%、リンパ球 91%、抗酸菌(-)であることを示した。グラム染色は微生物を示さなかった。

2008 年 1 月 3 日の床検査は、喀痰は抗酸菌陰性であることを示した。2008 年 1 月 4 日、更に発熱エピソードが生じ、アセトアミノフェンによって回復した。両下肢の紫斑性皮疹は回復した。被験者は胸部心血管外科専門医の診察を受けたが、胸水は減少し始めていたため外科的ドレナージは受けないことにした。胸部 X 線フィルム（側面像）は両方の肋骨横隔膜角の鈍化を示した。血液培養と感受性試験は、5 日間のインキュベーション後に増殖を示さなかった。2008 年 1 月 7 日、病状が改善し、被験者は退院した。2008 年 1 月 18 日、被験者はプラセボの 4 回目の投与を受けた。同日、被験者に、発熱、咳嗽、呼吸困難はなく、上背部痛の頻度と重度に減少が見られた。身体検査で、呼吸音に雑音はなく、左右対称で、ラ音は認められなかった。胸部 X 線フィルムは、両側裂溝内の液体を伴う最小限の胸水を示した。2008 年 2 月 15 日、被験者はプラセボの 5 回目の投与を受けた。同日、被験者に、発熱、咳嗽、呼吸困難、背部痛はなかった。胸部及び肺の身体検査で、左右対称の胸郭拡張が見られ、呼吸音に異常はなく、ラ音は認められなかった。2008 年 3 月 8 日、胸部 X 線フィルムは、左側胸水が完全に回復し、胸膜肥厚に続発したと思われる肋骨横隔膜陥凹鈍化を示し、治験責任医師は、胸水は回復と判断した。

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、胸水（中等度）はプラセボと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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	PH001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01171
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	虫垂膿瘍（虫垂周囲膿瘍） 穿孔性虫垂炎（虫垂炎破裂）

病歴として、2008 年 1 月 1 日に胸水のため入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00948 を参照）。併用薬に、prednisone、エナラプリル、カルシウムが含まれていた。

2008 年 5 月 1 日、プラセボの 7 回目の投与から 15 日後に、腹部膨満（右下腹部に局在）、悪心、嘔吐 1 回、発熱 2 回が生じた。2008 年 5 月 2 日、右下腹部に圧痛が生じた。腹部全体の超音波検査で、虫垂膿瘍が明らかになった。被験者は入院し、タゾバクタム／ピペラシリンの静脈内投与を受けた。2008 年 5 月 4 日、被験者は試験開腹、虫垂切除術、膿腫のドレナージを受けた。術中所見から、広汎性腹膜炎を伴う穿孔性虫垂炎が明らかになった。ブピバカインが硬膜外投与され、術後疼痛に対しては術後にセレコキシブが投与された。2008 年 5 月 9 日、被験者は改善して退院し、同日、セフロキシムとメトロニダゾールによる治療が開始された。2008 年 5 月 15 日、熱は下がり、時おり手術部位疼痛が生じる以外は腹部の愁訴はなかった。2008 年 5 月 15 日までに、穿孔性虫垂炎と虫垂膿瘍は回復と判断された。

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、虫垂膿瘍（中等度）及び穿孔性虫垂炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、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、虫垂膿瘍及び穿孔性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	PH005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00976
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食物アレルギー（食物アレルギー［エビペースト］）

被験者 PH005-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 38 歳アジア人女性。2007 年 11 月 9 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 6 日で、計 14 回投与された。病歴は、突発性血小板減少性紫斑病、月経不順、複数回の輸血であった。継続中の病状は、SLE 関連の病状であった。併用薬に、prednisone、アセチルサリチル酸、カルシウム／ビタミン D、ベタメタゾン、メトホルミンが含まれていた。

2008 年 1 月 19 日、プラセボの 4 回目の投与から 15 日後に、被験者はエビペースト（「バゴーン」）を食べた後、そう痒症が生じ、全身に斑状丘疹状皮疹が増加したことに気付いた。被験者は、発熱、皮膚粘膜潰瘍、結膜紅斑又は刺激、呼吸困難は否定した。使用中の薬剤は全て継続した。2008 年 1 月 22 日、皮膚病変が悪化し、入院した。食物アレルギーに対してコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムの静脈内投与、過酸症の予防に対してジフェンヒドラミンの静脈内投与とオメプラゾールの投与、過酸症に対してラニチジンの静脈内投与、そう痒症に対してヒドロキシジン塩酸塩が投与された。翌日、皮膚病変は改善し、皮膚紅斑及び腫脹は減少した。被験者は皮膚科医に回され、ベタメタゾン／ゲンタマイシン硫酸塩クリームが処方された。2008 年 1 月 24 日、被験者は腕と脚の水疱性病変に対してクロキサシリンによる治療を受け、過酸症に対してオメプラゾールが静脈内投与された。その時点で、WBC 数は 30,100（単位は未報告）であった。2008 年 1 月 25 日、被験者は皮膚生検を受け、乾癬と診断された。同日、被験者は退院した。被験者は、ヒドロキシジン塩酸塩、オメプラゾール、ベタメタゾン／ゲンタマイシン硫酸塩を含む使用中の薬剤を継続した。2008 年 1 月 25 日、食物アレルギーは回復と診断された。

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、食物アレルギー（中等度）はプラセボと関連なし、食物（エビペースト）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、食物アレルギーと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH006-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00966
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（深部静脈血栓症、左脚）

被験者 PH006-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳アジア人女性。2008 年 1 月 8 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 4 日で、計 14 回投与された。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、鉄欠乏性貧血、骨粗鬆症、高血圧であった。併用薬に、カルシウム／ビタミン D、硫酸鉄、メトプロロール、prednisone が含まれていた。

2008 年 1 月 11 日、被験者は滑って転倒し、左下腿の疼痛と腫脹が生じた。左下腿は進行性に腫脹し、圧痛を伴い、冷感があった。2008 年 1 月 12 日、プラセボの 1 回目の投与から 4 日後に、左下腿の深部静脈血栓症と診断された。静脈ドップラースキャンで、左大腿静脈、左表在大腿静脈、左膝窩静脈の完全な閉塞と定義される深部静脈血栓症、及び左大伏在静脈と左小伏在静脈が完全に閉塞した表在性静脈血栓症が明らかになった。被験者は入院した。入院時の身体検査で、左下肢が腫脹し、圧痛があり、冷たく、左鼡径部の脈が減少し血腫が形成されていることが明らかになった。2008 年 1 月 12 日の臨床検査結果は、aPTT 33.9 秒（対照 30.8 秒、正常範囲 26.9～34.2 秒）、PT 9.2 秒（対照 11.9 秒、正常範囲 9.3～13.5 秒）、INR 0.77、血小板数 129 × 10^3/μL（正常範囲 150～400 × 10^3/μL）、Hb 127 g/L（正常範囲 115～155 g/L）であった。被験者はエノキサパリンで治療された。2008 年 1 月 13 日、血圧が 140/90 mmHg に上昇し、アムロジピンとワルファリンによる治療が開始された。2008 年 1 月 14 日、アムロジピンの投与が保留となり、メトプロロールで治療された。2008 年 1 月 15 日～2008 年 1 月 17 日に、左下肢の腫脹が進行性に減少し、血腫が退縮した。2008 年 1 月 18 日の臨床検査結果は、プロトロンビン時間 30.8 秒、INR 2.52 であった。2008 年 1 月 19 日～2008 年 1 月 20 日、左下肢の浮腫に改善が見られた。2008 年 1 月 22 日、被験者はプラセボの 2 回目の投与を受け、何も生じなかった。2008 年 1 月 25 日、被験者は改善し退院した。その時点で、被験者は上記の併用薬に加えて、prednisone、メトプロロール、ワルファリンを投与されていた。2008 年 2 月 8 日、ドップラースキャンは深部静脈血栓症の改善を示した。

2008 年 5 月 31 日、高血圧に対してペリンドプリルによる治療が開始された。2008 年 6 月 3 日、反復静脈ドップラースキャンは左総大腿動脈と左表在大腿静脈の部分再開通、及び残りの静脈部分、すなわち左膝窩静脈、左大伏在静脈、左小伏在静脈の完全再開通を示した。2008 年 11 月 4 日、最終静脈ドップラースキャンは、両下肢の全ての静脈セグメントの完全再開通を示し、深部静脈血栓は回復と判断された。

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、深部静脈血栓症（生命を脅かす）はプラセボと関連なしとの見解を示した。被験者に凝固亢進状態発現の素因となる抗リ

ン脂質抗体症候群の病歴又は併用薬の使用歴はなかった。治験責任医師は、深部静脈血栓症の最も可能性の高い原因はSLE（外傷）であるとの見解を示した。

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	RU004-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01173
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	骨端症（椎骨骨端症の悪化） 椎間板突出（椎間板 L3/L4、L5/S1 のヘルニア）

被験者 RU004-011 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 12 月 12 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 5 日で、計 12 回投与された。病歴は、閉経後であった。継続中の病状は、甲状腺炎、糖尿病、椎骨骨端症、変形性関節症、骨壊死、高血圧、腰髄神経根障害であった。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、エナラプリル、カルシウム／コレカルシフェロール、クロロキン、イバンドロン酸、プレドニゾロン、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシドが含まれていた。

2008 年 3 月 15 日、非重篤な腰痛が発現し、2008 年 4 月 18 日までに悪化した。ジクロフェナクによる治療を継続し、用量を増量した。2008 年 5 月 5 日、プラセボの 7 回目の投与日に、被験者は骨端症の悪化のために入院した。2008 年 5 月 18 日、椎間板突出（L3/L4、L5/S1 のヘルニア）と診断された。臨床検査結果は、Hb 132 g/L（正常範囲 120～140 g/L）、RBC 4.2×10^{12}/L（正常範囲 3.9～4.7×10^{12}/L）、血小板 398×10^{9}/L（正常範囲 180～320×10^{9}/L）、WBC 55×10^{9}/L（4.0～9.0×10^{9}/L）、血沈 21 mm/h（正常範囲 2～15 mm/h）、ブドウ糖 4.9mmol/L、血中尿素窒素 5.2 mmol/L（正常範囲 1.7～8.3 mmol/L）、ALT 10 μ/L（正常範囲 0～3 μ/L）、AST 16 μ/L（正常範囲 0～32 μ/L）であった。尿検査の結果に異常は認められなかった。ビオタミン、イピダクリン、ニューロメジンによる治療を受け、改善はわずかであった。2008 年 5 月 20 日、被験者はプラセボの 8 回目の投与を受けた。2008 年 5 月 21 日、被験者は退院した。

2008 年 5 月 22 日、プラセボの 8 回目の投与から 2 日後に、被験者は椎間板突出の手術による治療のために入院した。2008 年 5 月 28 日までに、被験者は椎間板ヘルニアの修復を受けた。2008 年 6 月 11 日、椎間板突出は回復（後遺症あり）と判断され、被験者は神経外科から退院した。

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、骨端症（重度）及び椎間板突出（重度）はプラセボと関連なし、併存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、骨端症及び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	RU005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01036
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎の再発）

被験者 RU005-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 57 歳白人女性。2007 年 12 月 5 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 17 日で、計 14 回投与された。病歴は、甲状腺腫甲状腺摘出術、子宮平滑筋腫、尿路感染であった。継続中の病状は、骨端症、高血圧、静脈瘤であった。併用薬に、プレドニゾロン、クロロキン、メトプロロール、ミアンセリン、アセトアミノフェンが含まれていた。

2008 年 2 月 16 日、プラセボの 4 回目の投与から 17 日後に、右腸骨部の疼痛が悪化し、体温が上昇した。被験者は虫垂炎の予備診断で入院したが、診断が腎盂腎炎に変更された。アンピシリン／オキサシリン、drotaverine、メタミゾールによる治療が行われた。2008 年 2 月 18 日、超音波検査で慢性腎盂腎炎の徴候が認められた。2009 年 2 月 19 日、臨床検査結果は、Hb 122 g/L、RBC 4.17×10^{12}/L、WBC 5.12×10^{9}/L、ALT 37 mol/L、AST 35 mol/L、蛋白 60 g/L、総ビリルビン 7.8 mol/L、クレアチニン 66 mol/L であった。2008 年 2 月 20 日までに、腎盂腎炎は回復と判断され、被験者は退院した。

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、腎盂腎炎（中等度）はプラセボと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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	TW001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01296
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ウイルス性上気道感染（ウイルス性上気道感染） 気管支痙攣（気管支痙攣）

被験者 TW001-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳アジア人男性。2007 年 12 月 25 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 28 日で、計 13 回投与された。病歴は、三尖弁閉鎖不全症、難聴、白内障、網膜変性、網膜剥離、歯周炎、副鼻腔炎、扁桃炎、アデノイド咽頭炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、鼻炎、糖尿病、変形性脊椎症、良性口唇新生物、口腔の良性新生物、脳梗塞、頚髄症、片麻痺、虚血性脳卒中、陰嚢腫脹、肺浸潤、高血圧であった。継続中の病状は、アレルギー性結膜炎、上気道感染、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、タバコ使用者であった。併用薬に、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、マグネシウム、ketorolac、メペリジン、アモキシシリン／クラブラン酸、イブプロフェン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 7 月 9 日、プラセボの 8 回目の投与から 33 日後に、被験は 3 日間持続している湿性咳嗽、進行性息切れ、吸息時の胸痛のために緊急治療室を受診した。胸部 X 線フィルムは心臓の大きさは正常で、明確な活動性肺病変はないことを示した。2008 年 7 月 11 日、2 回目の胸部 X 線フィルムは、正常な心臓の大きさ、及び両側下肺野の浸潤影と両側の最小限の胸水を示した。動脈血液ガスは正常限界内であった。同日、被験者は精密検査のために入院した。セフトリアキソンの静脈内投与、ガンシクロビルとアセトアミノフェンの投与、ketorolac の静脈内投与による治療が行われた。翌日、気管支痙攣と SLE に対してメチルプレドニゾロンによる治療が開始された。被験者はウイルス性感染と診断され、感染が原因で気管支痙攣、肺浸潤、気管支炎が生じたと判断された。2008 年 7 月 12 日までに、被験者の病状は安定し、同日退院した。気管支痙攣とウイルス性上気道感染は回復と判断された。

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、気管支痙攣（中等度）はプラセボと関連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。治験責任医師は、ウイルス性上気道感染（中等度）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、ウイルス性上気道感染及び気管支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	TW001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01618
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心嚢液貯留（心嚢液貯留） 上気道感染（上気道感染） 感染性静脈炎（左手静脈炎感染［表在性、皮膚］） 皮下組織膿瘍（左手膿瘍［皮膚］）

病歴として、2008 年 7 月 9 日に気管支痙攣及びウイルス性上気道感染のために入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01296）が追加された。併用薬に、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、アモキシシリン／クラブラン酸、インドメタシン、マグネシウム、モルヒネが含まれていた。治験実施計画書に従ってプラセボによる治療が継続された。

2008 年 12 月 29 日、プラセボの 13 回目の投与から 31 日後に、胸痛を伴う進行性の息切れが発現した。2008 年 12 月 30 日、被験者は緊急治療室を受診した。胸部 X 線フィルムは心拡大、両側胸水、肺水腫又は肺炎に起因する肺門周囲肺野の両側性硬化を示した。ドップラー法による心エコー検査を実施し、大きな心嚢液貯留（> 300 cc）が明らかになった。臨床検査結果は、アルブミン 2.8 g/dL（正常範囲：3.0～3.5 g/dL）、WBC 10.8/1000/μL（正常範囲：3.9～10.6/1000/μL）、血小板 141/1000/CPMS（正常範囲：150～400/1000/CPMS）、クレアチニン 1.04 mg/dL（正常範囲：0.64～1.27 mg/dL）、ブドウ糖 132 g/dL（正常範囲：70～105 mg/dL）であった。即時にコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムの静脈内投与による治療が行われた。2008 年 12 月 31 日、被験者は、心嚢液貯留と上気道感染の治療及び検査のために入院した。ジフェンヒドラミンと新鮮凍結血漿による治療が追加された。左手の感染性静脈炎及び皮下組織膿瘍も診断された。2009 年 1 月 1 日、アルブミンの静脈内投与とフロセミドによる治療が開始された。2009 年 1 月 2 日、ヘマトクリットは 35.7%（正常範囲：41～53%）、ヘモグロビン 12.1 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL）であった。2009 年 1 月 5 日、胸部 X 線検査は、両側胸水、左下肺野の硬化、右下肺野の浸潤を示した。ヘマトクリット 36.5%、ヘモグロビン 12.1 g/dL であった。メチルプレドニゾロンによって治療された。皮下組織膿瘍は切開され、アセトアミノフェン、オキサシリンの静脈内投与、バシトラシン／ネオマイシン軟膏剤、セファドロキシル、スルファジアジン銀による治療が行われた。結膜炎の疑いに対してスルファメトキサゾールも投与された。2009 年 1 月 9 日、心嚢液貯留及び上気道感染は回復と判断され、被験者は退院した。2009 年 1 月 16 日までに、感染性静脈炎及び皮下組織膿瘍は回復と判断された。

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、心嚢液貯留（中等度）はプラセボと関連なし、上気道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。上気道感染（中等度）はプラセボと関連なし、感染が原因であった可能性が最も高かった。感染性静脈炎（軽度）及び皮下組織膿瘍（軽度）はプラセボと関連なし、感染が原因であった可能性が最も高かった。

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、心嚢液貯留、上気道感染、感染性静脈炎、及び皮下組織膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01651
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	乳癌（乳房の癌）[1] ブドウ球菌性創感染（左側ブドウ球菌性創皮膚感染）[1]

被験者 TW005-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳アジア人女性。2007 年 12 月 5 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 14 回投与された。病歴は、鉄欠乏性貧血、根尖肉芽腫、う歯と歯髄壊死、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、ウイルス性結膜炎、皮膚糸状菌症、非定型原発性肺炎、上気道感染、橈骨骨折、筋膜疼痛症候群、うつ病であった。継続中の病状は、抗リン脂質症候群、側弯症、シェーグレン症候群、手根管症候群であった。併用薬[2]に、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、pentoxifylline、プレドニゾロン、ジクロフェナクが含まれていた。

2009 年 1 月 6 日、プラセボの計 14 回の投与後に、被験者は、左乳房の乳頭から 6 cm 離れた「12 時」の位置に触知可能な腫瘤があることに気付いた。乳頭分泌物や圧痛は報告されなかった。被験者は体重の減少、食欲不振、他の触知可能な腫瘤を報告しなかった。2009 年 1 月 8 日、乳房撮影で両方の乳房に複数の嚢胞があることがわかった。左乳房の上内側四分円に約 24 mm の腫瘤が認められた。2009 年 1 月 9 日、吸引生検でグレード 2 の腺癌が確認された。2009 年 1 月 15 日、部分乳房切除と腋窩リンパ節郭清のために入院した。メペリジンとジクロフェナクによる治療が行われた。2009 年 1 月 17 日、被験者は退院し、創感染の徴候はなかった。2009 年 1 月 22 日までに、左乳房の紅斑性の創傷は、痒みのある小領域を伴い、そこから大量の膿が分泌された。2009 年 1 月 23 日、被験者はブドウ球菌性創感染のために再入院し、培養によって創感染が確証された。オキサシリンの静脈内投与とウエットドレッシングによる治療が開始された。2009 年 1 月 30 日、創傷が閉じ、ブドウ球菌性創感染は回復し、被験者は安定状態で退院した。2009 年 2 月 12 日、乳癌の事象に対してメトトレキサート、5-フルオロウラシル、シクロホスファミドによる化学療法が開始された。乳癌は継続中であった。

プラセボに対する処置はとられなかった。最終投与は 2008 年 11 月 5 日で、被験者は乳癌診断前の 2008 年 12 月 31 日に追跡調査を終了していた。治験責任医師は、乳癌（重度）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であった。治験責任医師は、ブドウ球菌性創感染（重度）はプラセボと多分関連なし、併発症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

[1] 治験後に発現した SAE。医薬品安全性データベースには表示されるが、臨床データベースには表示されない。
[2] 被験者は、最終来院時（2008 年 12 月 31 日）にこれらの薬剤の使用を継続していた。

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、乳癌及びブドウ球菌性創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	AR001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01375
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大動脈解離（大動脈解離）

被験者 AR001-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 1 月 21 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 12 月 17 日、本 SAE のために被験者は治験を中止し、ベリムマブの最終投与は 2008 年 8 月 6 日であった。病歴は大動脈瘤及び修復と大動脈炎であった。継続中の病状は高血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、アレンドロン酸、アテノロール、カルシウム、ヒドロクロロチアジド、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、ロサルタンであった。

2008 年 8 月 14 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 8 日後に、背側疼痛が生じ始めた。被験者は集中治療室を受診し、MRI で大動脈弁プロテーゼが 6.5 cm 大動脈弓から下行大動脈に伸びていることがわかった。内腔が減少し、持続的喪失及び大動脈弓から腸骨動脈二分枝に伸びる偽腔との疎通の徴候があった。被験者は大動脈解離を呈して入院した。その時点で、動脈圧 110/60 mmHg、心拍数 55 bpm であった。ECG から洞調律、正常な R 波進行、V1 から V4 への深い S 波、DIII と eVf の T 波が明らかになった。胸部 X 線フィルムは、心胸比> 0.5 と伸長した胸部大動脈を示した。心エコー図は、左室の拡張期径が 51 で、大動脈二尖弁が開口を維持し、大動脈不全と一致することを示した。臨床検査は、腎動脈解離に起因するクレアチニンの増加を示した。ロサルタンの投与が中止された（更に、2008 年 8 月 13 日にアテノロールの投与が中止された）。オメプラゾールとシンバスタチンによる治療が開始された。2008 年 10 月 8 日、被験者は大腿動脈を介した体内プロテーゼ留置の手術を受けたが、成功しなかった。2008 年 10 月 23 日、腸骨動脈切開を介した体内プロテーゼ留置の 2 回目の手術は成功した。被験者は処置に十分に耐えた。入院中に、継続中の薬剤に加えて、経口シプロフロキサシンと鉄による治療も受けた。2008 年 10 月 29 日、被験者は退院し、大動脈解離は回復と判断された。本事象のためにベリムマブの投与は中止となり、最終投与は 2008 年 8 月 6 日であった。治験責任医師は、大動脈解離（重度）はベリムマブと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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、大動脈解離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01272
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 AR005-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳白人男性。2008 年 3 月 12 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 17 日で、計 13 回投与された。病歴は、食道裂孔ヘルニア、肺炎、肺結核、股関節置換術であった。継続中の病状は、結節状潰瘍、静脈不全であった。併用薬に、ミコフェノール酸、シロスタゾール、ジクロフェナクが含まれていた。

2008 年 6 月 21 日、ベリムマブの 5 回目の投与から 18 日後に、被験者は「熱症候群」の発現を報告した。発熱に対してアセトアミノフェンを服用するよう助言された。2008 年 6 月 23 日、発熱が持続し、右側胸痛、乾性咳嗽、低血圧、めまいを伴った。被験者は緊急治療室を受診し、体温 38℃、頭痛、顕著な無力症を伴い、無力症は水様鼻漏とともに 1 週間前に始まったと被験者は述べた。被験者は市中肺炎と診断され、入院した。アセトアミノフェンとアンピシリン／スルバクタムによる治療を受けた。ミコフェノール酸の投与は中止された。胸部 X 線フィルムで、右肺陰影と傍心臓浸潤が認められた。2008 年 6 月 26 日、咽頭スワブは A 型インフルエンザ菌陽性で、血液培養は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。この時点で、WBC は $10.2\times10^3/\mu L$（基準範囲：$4.1\sim9.9\times10^3/\mu L$）であった。2008 年 6 月 26 日、他の抗生物質（未報告）に加えてセファゾリンの静脈内投与が開始された。2008 年 6 月 27 日の心エコー検査は、心内膜炎及び心臓弁膜症について陰性であった。入院中のその他の治療薬に、ラニチジン、シロスタゾール、サルブタモールネプライザー、水分補給が含まれていた。2008 年 6 月 28 日、被験者は退院し、2008 年 6 月 30 日、本事象は回復と判断された。アモキシシリン／クラブラン酸による治療が開始され、被験者は自宅で床上安静であった。本事象のためにベリムマブの投与は中断された。次回投与は 2008 年 7 月 29 日であった。治験責任医師は、肺炎（重度）はベリムマブと関連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：

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	AR005-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01241
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	多神経分節性帯状疱疹（右腕の多体節性帯状疱疹）

被験者 AR005-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 28 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 3 月 2 日で、計 13 回投与された。病歴は、口腔単純ヘルペスと腓骨、橈骨、及び脛骨の骨折であった。継続中の病状は、脂質異常症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、アザチオプリン、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、シロスタゾールが含まれていた。

2008 年 3 月 12 日の臨床検査（スクリーニング）結果は、WBC 4.3 GI/L（正常範囲：3.8～10.8 GI/L）、リンパ球 0.47 GI/L（正常範囲：0.85～4.10 GI/L）、抗 dsDNA 抗体 200（正常範囲：25～30）、補体成分 3（C3）76（正常範囲：90～180）、補体成分 4（C4）9（正常範囲：16～47）であった。2008 年 4 月 1 日の検査結果は、WBC 3.1 GI/L、リンパ球 0.40 GI/L、抗 dsDNA 抗体 ＞200、C3 は 78、C4 は 7、C 反応性蛋白 0.8（正常範囲：≤3.0）であった。2008 年 5 月 28 日の検査結果は、WBC 数 3.5、リンパ球 0.42、C3 は 73、C4 は 9 であった。

2008 年 6 月 1 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 4 日後に、痛みと灼熱感を伴う水疱が右腕に発現した。2008 年 6 月 2 日、治験責任医師が被験者を診察し、帯状疱疹と診断された。経口アシクロビル 800 mg 1 日 5 回で治療された。多体節性疱疹性病変が広がり続け、経口アシクロビルに対する被験者の忍容性が不良であったため、2008 年 6 月 4 日、被験者は入院した。身体検査で、右背部の棘上領域、右の腕及び前腕の前内側領域、同側乳腺上領域の紅斑性小胞性病変が明らかになった。2008 年 6 月 5 日の臨床検査結果は、WBC 4500、Hct 32、平均赤血球容積（MCV）88、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）29.8、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）39.9、血小板数 41,000、血沈 47、乳酸脱水素酵素（LDH）1063、尿中蛋白 171 mg/dL であった。血液検査は、多くの細胞、赤血球（RBC）、トリコモナスを示した。アシクロビルの静脈内投与が開始された。被験者は 3 日間の静脈内投与を終了し、経口投与に切り替えられた。入院中のそれ以外の治療は、ヘパリン、オメプラゾール、イブプロフェンの投与、及びメトロニダゾールの単回投与であった。2008 年 6 月 7 日、被験者は退院した。多体節性帯状疱疹は 2008 年 6 月 11 日までに回復と診断された。ベリムマブの投与は本事象にために中断され、次回投与は 2008 年 7 月 15 日であった。治験責任医師は、多体節性帯状疱疹（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。

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	AR005-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01338
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	甲状腺機能低下症（甲状腺機能低下症）

30 歳の白人女性被験者（AR005-012）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 4 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、臍ヘルニア／臍ヘルニア修復、高血圧（妊娠関連）が含まれていた。合併症には、翼状片（右眼）が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、クロロキン、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目投与から 7 日後の 2008 年 7 月 11 日に、顔面、両腕、及び両手の浮腫、心窩部痛、及び嘔吐が発現した。ベリムマブの 5 回目投与から 21 日後の 2008 年 7 月 25 日、顔面、両腕、及び両手の浮腫は依然として発現しており、乏尿も伴っていた。その時、被験者は、活動性ループス腎炎を除外するために入院した。入院時の臨床検査では、ヘマトクリット（Hct）32%、ヘモグロビン（Hb）10.6 g/dL、WBC 6.2×10^3/μL 及び 7,100/mm^3、血沈（ESR）50 mm/時、クレアチニン 1.05 mg%、C3 及び C4 正常、尿中蛋白陰性、尿糖陰性、クレアチニン・クリアランス 63 mL/分、T4 2.6 μg%、甲状腺刺激ホルモン（TSH）102.0 μU/mL であった。腹部エコー検査では、脾臓は正常な大きさで、単一なエコー像を認め、両腎は正常な形、大きさをしており、正常なエコー像を認めた。実質の厚さは保たれており、皮質／髄質比は適正であった。尿閉や結石症の徴候はなかった。TSH 値上昇のため、甲状腺機能低下症と診断された。レボチロキシンによる治療が開始された。顔面浮腫は軽快し、2008 年 7 月 31 日、被験者は退院した。2008 年 8 月 20 日、軽快し、甲状腺機能低下症は、後遺症を残して回復したとみなされた。2008 年 10 月 20 日、抗サイログロブリン抗体 1/25600、抗ミクロソーム抗体 1/6400 と陽性であった。2009 年 3 月 31 日、TSH 値が 121.04 であり、被験者はレボチロキシンの服用を続けていた。ベリムマブの投与は、本事象により休止された（投与再開日：2008 年 8 月 20 日）。治験責任医師は、甲状腺機能低下症（重度）とベリムマブとは関連なく、自己免疫性甲状腺炎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、甲状腺機能低下症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01303
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎［右脚の蜂巣炎（感染型は不明）］

25 歳の白人女性被験者（AR007-004）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 31 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 5 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、クッシング症候群、非心臓性胸痛、A 型肝炎、及び痙攣が含まれていた。合併症には、関節痛、SLE 関節炎、線維性組織球腫、及び皮膚潰瘍（右脚）が含まれていた。医薬品安全性データベースに報告されたその他の合併症には、皮膚発疹の増悪[1]が含まれていた。併用薬には、アレンドロン酸、カルシウム、ラニチジン、ヒドロキシクロロキン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 5 回目投与から 19 日後の 2008 年 7 月 12 日に、右脚に軟部組織感染が発現し始めた。被験者は救急医療室を受診し、セファレキシンにて治療を受けた。2008 年 7 月 13 日、被験者は、感染部の顕著な増悪、皮膚病変の進行、発熱、及び精神錯乱のため、救急医療室を再受診した。被験者は入院した。蜂巣炎と診断され、セファレキシン静注、セファロチン、オメプラゾール、及びイブプロフェンにて治療を受けた。血液培養では何も検出されなかった。2008 年 7 月 17 日、被験者は退院した。退院時処方にはレボフロキサシンが含まれていた。2008 年 7 月 22 日までに、蜂巣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、蜂巣炎（重度）とベリムマブとは関連あるかもしれないが、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：

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	AR009-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01405
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭位性回転性めまい（良性の姿勢発作性回転性めまい）

49 歳の Mixed race 女性被験者（AR009-003）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 2007 年 8 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 25 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、喘息が含まれていた。合併症には、クッシング症候群、乾燥症候群、慢性副鼻腔炎、手足変形、多発性関節炎、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、アザチオプリン、及びオメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 14 回目投与から 38 日後の 2008 年 9 月 1 日に、浮動性めまい、頭痛、及び嘔吐が発現した。被験者は、血圧が 80/60 mmHg であったと報告した。治験責任医師は、被験者にベッドで安静にし、水分をたくさん摂り、頓用でメトクロプロミドを服用するように言った。2008 年 9 月 2 日までに、症状が増悪したため、医師の往診を受けた。医師は、被験者を精査のため救急医療室へ連れて行った。同日、被験者は、検査のため入院した。脳スキャン及び脳 MRI の結果、ホールパイクテストが陽性となり、頭位性回転性めまいであることが分かった。ジメンヒドリナート及びベタヒスチンによる治療が開始された。2009 年 9 月 4 日までに、頭位性回転性めまいは回復したとみなされ、被験者は退院した。治験手順による治療は既に完了していたため、ベリムマブに対する処置は何もなかった。治験責任医師は、頭位性回転性めまい（中等度）とベリムマブとは関連なく、ストレス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、頭位性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	BR001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01087
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）

44 歳の白人女性被験者（BR001-004）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 16 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 17 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、頭痛が含まれていた。合併症には、胃食道逆流疾患、食道炎、筋骨格系胸痛、うつ病、不眠症、網状皮斑、全身性動脈性高血圧、及び静脈瘤が含まれていた。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、オメプラゾール、アムロジピン、prednisone、及びプロプラノロールが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 9 日後の 2008 年 3 月 21 日に、右臀部／下肢に、重度の疼痛を伴う水疱及び紅斑が発現した。症状は悪化し、被験者は眠ることも日常生活を送ることもできなくなった。2008 年 3 月 26 日、帯状疱疹と診断され、アシクロビル、アミトリプチリン、及びトラマドールによる治療が実施された。しかしながら、胃腸障害を起こし、嘔吐が続いた。病変は増悪し続けた。2008 年 3 月 27 日、被験者は入院し、アシクロビル、メタミゾール、トラマドール、及びメトクロプロミド静注にて治療を受けた。2008 年 4 月 3 日までに、帯状疱疹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本事象により休止された。次回投与予定日は 2008 年 5 月 7 日であった。治験責任医師は、帯状疱疹（重度）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：

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	BR001-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01688
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症

41 歳の白人女性被験者（BR001-009）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 16 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 18 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、自然流産が含まれていた。合併症には、クッシング様症状、倦怠感、陰部ヘルペス、うつ病、爪破損、タバコ使用者、及び肥満が含まれていた。併用薬には、カルシウム、ビタミン D3、ヒドロキシクロロキン、ヒドロクロロチアジド、フルオキセチン、アセトアミノフェン、ファムシクロビル、prednisone、及びエリスロマイシンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 7 日後の 2008 年 10 月 8 日に、腹痛が発現した。2008 年 11 月 18 日、腹部超音波検査で胆石症が認められた。ベリムマブの 13 回目投与から 20 日後の 2009 年 3 月 10 日、被験者は入院し、胆嚢切除を受けた。手術は奏効した。胆嚢の病理検査では、結石が認められ、最終診断は、慢性胆嚢炎及び胆石症であった。この日までに結石症は回復したとみなされた。2009 年 3 月 11 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、胆石症（中等度）とベリムマブとは関連なく、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、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	BR009-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01174
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	デング熱［出血性発熱症候群（デング）］

29 歳の白人女性被験者（BR009-002）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 4 月 8 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、腹水、胆石症、サイトメガロウイルス性食道炎、麻疹、耳下腺炎、水痘、及び運動低下が含まれていた。合併症には、眼部化学熱傷、過少体重、多発性関節炎、シェーグレン症候群、及びナプロキセン使用関連胃炎が含まれていた。併用薬には、クロロキン、アセトアミノフェン、デキストラン／hypromellose、メトクロプロミド、ラニチジン、硫酸鉄、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 2 回目投与から 7 日後の 2008 年 5 月 1 日に、多発性関節炎、発熱（最高温度：38℃）、及び全身性筋痛が発現し、アセトアミノフェンでも改善しなかった。翌日、悪寒及び混濁尿を伴う排尿困難も認めた。シプロフロキサシンの投与を開始した。2008 年 5 月 3 日、心窩部痛、ひどい腰痛、及び数回の嘔吐を発現した。嘔吐物には、中等度の量の血液及び血塊が含まれていた。2008 年 5 月 4 日、顔面が蒼白になり、便に血液及び血塊が認められた。血圧は、100/60 mmHg、脈拍 100 bpm、呼吸数 20 回／分であった。触診にて、腹部圧痛が認められた。

2008 年 5 月 5 日、胃腸出血のため入院した。初回臨床検査では、ナトリウム 135 mEq/L、カリウム 3.4 mEq/L、尿素 35 mg/dL、クレアチニン 1.7 mg/dL、ヘモグロビン（Hb）13.1 g/dL、ヘマトクリット（Hct）38.5%、総白血球数 4,600、血小板数 24,000 であった。晶質液、メトクロプロミド、及び hyoscine[1] の静注投与による治療が実施された。症状は改善し、胃腸出血は回復したとみなされた。尿検査では感染の徴候は認められなかったため、シプロフロキサシンによる治療は中止された。胃内視鏡検査は正常であった。デング熱が集団発生していたため、疑われた。グルコース、カリウム、ナトリウム、オメプラゾール、メタミゾール、生食、及びラニチジンの静注投与による治療が追加された。血小板数は 91,000 に増加した。2008 年 5 月 9 日、被験者は、良好な状態で退院した。2008 年 5 月 27 日、血清 IgM 及び IgG 検査にて、デング熱感染が陽性であった。さらに、血小板数が 225,000、総白血球数が 5,100 であった。治験責任医師は、血小板減少症及び胃腸出血はデング熱によるものであると考えた。デング熱は 2008 年 5 月 9 日までに回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、本事象により休止された（再投与開始日：2008 年 6 月 3 日）。治験責任医師は、デング熱（重度）とベリムマブとは関連なく、デングウイルス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、デング熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR011-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01695
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	乳房の良性新生物（乳房の良性結節の増悪）

35 歳の白人女性被験者（BR011-009）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 11 日から開始した。最終投与日は 2009 年 1 月 14 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、ウイルス性髄膜炎、尿道炎、及び蕁麻疹が含まれていた。合併症には、白内障、肥満、関節障害（手）、手変形、脊柱後弯症、筋骨格硬直、及び乳房の良性新生物が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、クロロキン、アザチオプリン、及び prednisone が含まれていた。

2007 年 5 月 16 日、高解像度超音波検査にて乳房の嚢胞、左乳房の良性と思われる充実性結節、及び両側性乳管拡張症が認められた。ベリムマブの 7 回目投与から 18 日後の 2008 年 7 月 25 日に、再度高解像度超音波検査が実施され、右乳房の上部外側に 2.8×1.9×1.22 cm の結節、左乳房にいくつかの小さな結節が認められた。2008 年 8 月 21 日、結節の大きさや癌の家族歴から、被験者は乳房結節切除のために入院した。切除部の生検で、結節は良性であることが確認された。2008 年 8 月 22 日、被験者は退院し、乳房の良性新生物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、乳房の良性新生物（軽度）とベリムマブとは多分関連なく、既往疾患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、乳房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	BR011-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01407
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	眼血管炎（左眼の血管炎）、眼血管炎（右眼の血管炎）、網膜剥離（左眼の網膜剥離）、片側失明（左眼の視力 80%喪失）、網膜剥離（右眼の網膜剥離）

42 歳の女性被験者（BR011-011）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 3 月 10 日から開始した。最終投与日は 2008 年 9 月 1 日で、合計 8 回の投与を受けた。ベリムマブは 2008 年 9 月 25 日に右眼の眼血管炎のため中止された。病歴には、女性の不妊手術が含まれていた。合併症には、SLE 関節炎が含まれていた。併用薬には、カルシウム／ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、及び prednisone が含まれていた。

2008 年 7 月（日付不明）、左眼の視力減退が発現し始めた。ベリムマブの 7 回目投与から 10 日後の 2008 年 8 月 14 日に、左眼の網膜剥離と診断された。左眼の網膜マッピングでは、下部のポケットを伴う網膜剥離が認められた。それは黄斑から部分的に剥がれており、ピグメントを伴う軽度の硝子体細胞質が認められたが、増殖性硝子体網膜症はなかった。下部脈絡網膜の経時的瘢痕及び網膜の後側極での網膜下滲出も認められた。断裂の徴候はなく、網膜上部は付着していた。診断的インプレッションは、左眼の滲出性網膜剥離であったが、網膜剥離の混合型も否定できなかった。視野測定では、左眼のびまん性限局性の視野欠損が認められた。右眼は正常範囲内であった。左眼の眼血管炎のため、prednisone の投与量が 15 mg から 80 mg に増量された。2008 年 8 月 29 日から prednisone の投与量は徐々に減量され、45 mg/日となった。

2008 年 9 月 1 日、被験者は、ベリムマブの 8 回目投与を受けるために受診した。2008 年 9 月 2 日、右眼の視力低下が発現した。右眼の網膜剥離と診断され、治験を中止した。2008 年 9 月 3 日～2008 年 9 月 5 日、メチルプレドニゾロン 1000 mg の静注パルス療法が実施された。2008 年 9 月 19 日、片側失明（左眼）が発現した。2008 年 9 月 23 日、視力検査で、左眼の視力が 80%喪失されていることが確認された。2008 年 9 月 26 日、シクロホスファミド 1000 mg のパルス療法が実施された。2008 年 10 月 10 日、左眼の網膜後線維性組織除去のため眼手術が実施された。2008 年 10 月 17 日、prednisone の投与量が 30 mg/日に減量された。シクロホスファミドの静注パルス療法は 1 回／月で継続された。Prednisone の投与量は次第に減量されて 5 mg/日となり、2009 年 1 月 5 日に中止された。

2009 年 1 月 6 日、被験者は、セカンドオピニオンを得るために米国へ行った。専門科医は、片側失明を確認し、網膜剥離及び両側性眼血管炎は安定していると評価した。2009 年 3 月 23 日、網膜剥離、眼血管炎、及び片側失明は安定し、後遺症を残して回復したとみなされた。2009 年 4 月 9 日、右眼の網膜剥離及び眼血管炎は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、網膜剥離のため中止された。治験責任医師は、両側性眼血管炎（重度）、両側

性網膜剥離（重度）、及び片側失明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、眼血管炎、片側失明、及び網膜剥離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR012-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01498
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）

27 歳の白人女性被験者（BR012-002）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 1 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 10 月 6 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは、発熱のため、2008 年 12 月 22 日に中止された（下記 SAE 報告書 No. HGS1006-SL-1573 参照）。病歴には、亜急性肝不全、子宮内胎児死亡、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、不安、高血圧、及び静脈瘤が含まれていた。併用薬には、クロロキン、フロセミド、アセチルサリチル酸、フルオキセチン、オメプラゾール、prednisone、カプトプリル、及びジルチアゼムが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 10 日後の 2008 年 10 月 16 日に、泌尿器症状が発現した。2008 年 10 月 20 日、腎盂腎炎と診断され、ノルフロキサシンによる治療が実施された。2008 年 10 月 27 日、臨床検査では、白血球 4,620 mcL、好酸球 0%、リンパ球 8%、及び好中球 86%であった。血液像では、相対的リンパ球減少症、絶対的リンパ球減少症、及び核の左方移動が認められた。血沈は 84 mm であった。同日の尿培養検査は陰性であったため、ノルフロキサシンは中止された。

2008 年 10 月 28 日、症状が続いていたため、被験者は入院した。尿検査では、白血球数 1,800 /mL（正常範囲<5,000/mL）、赤血球数 22,000 mL（正常範囲<5000/mL）であった。セフトリアキソン静注による治療が実施され、奏効した。2008 年 11 月 3 日までに、腎盂腎炎は回復したとみなされ、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続されていた。治験責任医師は、腎盂腎炎（中等度）とベリムマブとは多分関連ありとし、SLE、併用薬（非特定）、及びベリムマブ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：

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	BR012-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01573
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（原因不明の発熱）

病歴に、腎盂腎炎による入院（入院日：2008 年 10 月 28 日、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01498 参照）が追加された。併用薬には、クロロキン、フロセミド、フルオキセチン、オメプラゾール、prednisone、カプトプリル、ジルチアゼム、メタミゾール、ノルフロキサシン、及びセフトリアキソンが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 31 日後、且つ、腎盂腎炎による入院から退院した 3 日後の 2008 年 11 月 6 日に、発熱が発現した。食欲不振、5%以上の体重減少、疲労、及び倦怠感が認められた。2008 年 11 月 7 日、腹部超音波検査は正常であった。2008 年 11 月 17 日、腹部/腰部断層造影は正常であった。2008 年 11 月 18 日、SLE の頬部皮疹増悪が発現した。2008 年 11 月 20 日、血液培養及び尿培養検査は陰性であったが、prednisone による治療が実施された。

2008 年 11 月 21 日、皮膚発疹の増悪、光線過敏症、及び乏尿が認められた。SLE 増悪が推測され、これと一時的な腎機能増悪のため、被験者は入院した。3 日間のメチルプレドニゾロンによるパルス療法及びセフピム静注による治療が開始された。2008 年 11 月 22 日、発熱は回復したとみなされた。2008 年 11 月 23 日、メチルプレドニゾロンの静注投与が 1 回実施された。2008 年 11 月 24 日、尿培養検査が実施されたが、今回も陰性であった。臨床検査結果に基づき、腎機能増悪を実証することはできなかった。入院前の投与量にて prednisone の投与が再開された。2008 年 11 月 28 日、血沈は 74 mm/時であり、心エコーは正常であった。2008 年 11 月 30 日、セフピムによる治療が中止され、翌日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は、本事象により中止された。最終投与日は、2008 年 10 月 6 日であった。治験責任医師は、発熱（中等度）とベリムマブとは多分関連あるが、SLE、併用薬、及びベリムマブ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：

発熱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	BR012-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01299
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	血腫感染［転子周囲感染性血腫（右側）］

37 歳の白人女性被験者（BR012-003）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 1 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 18 日で、合計 12 回の投与を受けた。病歴には、薬物過敏症（ペニシリン）及び肺結核が含まれていた。合併症には、閉経（4 年前）及び骨粗鬆症が含まれていた。併用薬には、アセトアミノフェン、クロロキン、prednisone、サリドマイド、アレンドロン酸、カルシウム、及びビタミン D が含まれていた。

ベリムマブの 3 回目投与から 13 日後の 2008 年 3 月 5 日に、被験者は転倒し、右股間節及び右膝の脱臼を発現し、後に整復を受けた。2008 年 3 月 27 日、ベリムマブの 4 回目投与が実施された。ベリムマブの 5 回目投与から 17 日後の 2008 年 5 月 4 日に、仙骨部及び右股関節部の疼痛増悪が発現した。これに対して、アセトアミノフェン／コデイン[1]にて治療が実施された。断続的な発熱（38～39℃まで）も認められた。2008 年 5 月 19 日、右股関節部脱臼が再度発現し、整復された。2008 年 6 月 12 日、被験者は、Day 140 にて受診した。臨床検査及び SLE 疾患の活動性評価が実施されたが、ベリムマブは投与されなかった。2008 年 6 月 24 日、股関節痛、発熱、及び右股関節部の可動域減少のため入院した。臨床検査では、白血球数 8,390×10^3/μL、RBC3.56×10^6/μL、ヘモグロビン（Hb）8.9 g/dL、ヘマトクリット（Hct）29.5%、血小板数（Plt）329×10^3/μL であった。超音波検査では、右股間節部近辺の血腫感染が認められた。関節部や骨への侵襲はなかった。血腫から血性膿性液（55 mL）が吸引された。吸引された液体を解析したところ、サルモネラと思われるグラム陰性桿菌が検出された。シプロフロキサシン、oxacillin、ケトプロフェン、トラマドール、ラニチジン、prednisone、及びアセトアミノフェンによる治療が実施された。2008 年 6 月 26 日の臨床検査では、白血球数 4,830×10^3/μL、RBC 3.77×10^6/μL、Hb 9.6 g/dL、Hct 31.7%、Plt 380×10^3/μL[1] であった。2008 年 6 月 27 日、血腫感染は回復したとみなされ、被験者は退院した。ベリムマブの投与は、2008 年 6 月 12 日に休止された（Day 140 の受診時）。治験責任医師は、血腫感染（中等度）とベリムマブとは多分関連あるが、右股関節部脱臼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：

血腫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	BR012-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01655
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（右股関節部無菌性骨壊死増悪）

38 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（BR012-012）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 15 日から開始した。最終投与日は 2009 年 2 月 16 日で、合計 12 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、骨壊死（両股関節部）及び閉経が含まれていた。併用薬には、ファモチジン、コデイン、エナラプリル、アセトアミノフェン、クロロキン、prednisone、及び dapsone が含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 23 日後の 2008 年 7 月 3 日に、右股関節痛増悪が発現した。メタゾンの投与が開始され、アセトアミノフェンの投与量が増量された。2008 年 7 月 6 日、prednisone の投与が開始された。2008 年 8 月 4 日、メタゾンの投与量が増量された。2008 年 8 月 25 日、被験者は、右股関節部の骨壊死増悪の治療のため入院した。メタゾンの投与は中止された。2008 年 8 月 26 日、被験者は輸血を受け、右股関節部の人工股関節置換が実施された。合併症は発現しなかった。術中、X 線検査にて寛骨大腿の人工装具及び整列した骨片が認められた。パントプラゾール、bromopride、メタミゾール、エノキサパリン、セファゾリン、及びヒドロコルチゾンの投与が開始された。2008 年 8 月 27 日、術後合併症なく被験者の状態は安定していた。パントプラゾール、bromopride、エノキサパリン、及びセファゾリンの投与は中止された。Dapsone 及び prednisone の投与が開始された。2008 年 8 月 28 日、メタミゾールの投与は中止され、ケトプロフェン及びオメプラゾールの投与が開始された。2008 年 8 月 29 日、ケトプロフェン及びオメプラゾールの投与が中止された。2008 年 8 月 30 日、被験者は退院し、骨壊死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、骨壊死（重度）とベリムマブとは関連なく、右股関節部無菌性骨壊死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、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	BR012-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01610
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	足関節部骨折

43 歳の白人女性被験者（BR012-013）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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 15 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 16 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、ループス腎炎が含まれていた。合併症には、prednisone の長期使用、高血圧（動脈性）、甲状腺機能低下症、喘息、及び乾癬が含まれていた。併用薬には、prednisone、レボチロキシン、エナラプリル、及びブデソニド／ホルモテロールが含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 24 日後の 2008 年 12 月 18 日に、転倒による足関節部骨折が発現した。右足関節部の X 線画像では、腓骨及び脛骨果の遠位骨幹端部で骨片の偏位を伴う骨折が認められた。同日、整形外科的手術にて骨折部整復及び金属固定が実施された。メタミゾール静注、モルヒネ皮下注、オメプラゾール静注、セファレキシン静注 1 g 3 回/日（TID）が開始された。2008 年 12 月 19 日、右足関節部を固定し、被験者は退院した。メタミゾール、モルヒネ、オメプラゾール、及びセファレキシンの投与は中止された。2008 年 12 月 20 日、経口セファレキシン、経口アセトアミノフェン、及び経口コデインの服用が開始された。2008 年 12 月 25 日、アセトアミノフェンの服用頻度が頓用に変更された。2008 年 12 月 27 日、コデイン及び経口セファレキシンの服用が中止された。2009 年 3 月 23 日、足関節部骨折は回復した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、足関節部骨折（中等度）とベリムマブとは関連なく、外傷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、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	CL001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01008
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群の悪化）、急性腎不全（急性腎不全）

被験者 CL001-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 4 日に開始し、合計 6 回の投与を受けた。2008 年 3 月 3 日、急性腎不全によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2008 年 1 月 23 日であった。SLE 以外の病歴は報告されなかった。継続中の病状は、クッシング様症状及び肢端硬化症であった。併用薬には、prednisone、アザチオプリン、フロセミド及びエナラプリルが含まれた。

2008 年 1 月 7 日、ベリムマブの 5 回目投与から 12 日後、被験者はネフローゼ症候群（悪化）を発現した。2008 年 1 月 23 日、ベリムマブの 6 回目投与日（最終投与）に、臨床検査の結果、尿蛋白／クレアチニン比が 6.529 mg/mg に増加し、アルブミン値 3.1 g/L 及びクレアチニン値 1.6 mg/dL であることが分かった。被験者は、63 キログラム（kg）から 68 kg への突然の体重増加、下肢の浮腫及び尿量の減少がみられた。最終報告時の体重は 66.5 kg であった。腎臓病専門医の診察を受け、腎生検が予定された。2008 年 1 月 30 日、アザチオプリンはミコフェノール酸に変更された。2008 年 2 月 8 日、悪心及び下痢を発現し、救急外来を受診した。腎機能の悪化及び尿毒症症候群が認められた。臨床検査の結果、クレアチニン値 4.2 mg/dL、尿素値 125 mg/dL 及びカリウム値 6.08 mEq/L であった。2008 年 2 月 10 日、被験者はネフローゼ症候群の悪化及び急性腎不全により入院した。フロセミドの投与量を増量し、オメプラゾールの投与を開始した。2008 年 2 月 11 日、メチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始した。アルブミン値は 2.8 g/L であった。2008 年 2 月 11 日、ミコフェノール酸を中止した。2008 年 2 月 12 日、ニトレンジピンの投与を開始した。2008 年 2 月 13 日に実施した臨床検査の結果は、クレアチニン値 4.25 mg/dL、尿素 179 mg/dL、尿酸 9.6 mg/dL、C-反応性蛋白 0.3 mg/dL 未満及びカリウム 4.28 mmol/L であった。2008 年 2 月 13 日、被験者はシプロフロキサシンによる治療を開始した。2008 年 2 月 14 日、66.5 kg までの体重減少が認められた。下肢の浮腫は縮小し、下痢は回復した。急性腎不全は継続し、尿蛋白は依然としてネフローゼ域の数値を示した。Prednisone は継続された。2008 年 2 月 15 日、蛋白は 3.145 g/L であった。2008 年 2 月 19 日、ミコフェノール酸の投与を再開した。同日、腎生検を受け、グレード IV の急速進行性糸球体腎炎であることが判明した。急性腎不全及びネフローゼ症候群は回復していなかった。2008 年 2 月 22 日、被験者は退院し、クレアチニン値 3.15 mg%及び血中尿素 269 mg/dL であった。急性腎不全の事象によりベリムマブを中止した。2008 年 3 月 3 日、ベリムマブの最終投与を受けた。2008 年 3 月 3 日、被験者は治験最終来院に訪れた。急性腎不全はシクロホスファミドによる 2 種類の治療にも関わらず継続した。

急性腎不全によりベリムマブを中止した。治験責任医師は、急性腎不全（生命を脅かす）及びネフローゼ症候群の悪化（軽度）はベリムマブと関連なし、SLE 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：

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、ネフローゼ症候群の悪化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	CL006-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00999
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	心膜炎（心膜炎）、斑状丘疹状皮疹（皮膚病変［顔面及び頸部の重度及び軽度の斑状丘疹状発疹］）、ループス腎炎（ループス腎炎［ループス再燃］）

被験者 CL006-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 2 日に開始し、合計 3 回の投与を受けた。2008 年 2 月 6 日、ループス腎炎（ループス再燃）によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2008 年 1 月 30 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、心膜炎、クッシング様症状、消化不良、爪真菌症、肋軟骨炎、網状皮斑及び血管炎であった。併用薬には、オメプラゾール、prednisone、クロナゼパム、トラマドール、フルコナゾール、ミコナゾール及びアザチオプリンが含まれた。

2008 年 1 月 30 日、ベリムマブの 3 回目投与日（最終投与）に、被験者は蛋白尿が認められループス腎炎（ループス再燃）と診断された。2008 年 1 月 30 日に実施された臨床検査で、血清蛋白 56 g/L、血清アルブミン 27 g/L、尿中蛋白／クレアチニン比 3.857 mg/mg（グレード 4）、補体因子 C3 36 mg/dL、補体因子 C4 4 未満及びリンパ球絶対数 0.41 GI/L であることが分かった。2008 年 2 月 6 日、ベリムマブの 3 回目投与（最終投与）から 7 日後、SLE の再燃が認められた。被験者は前胸部痛の増強及び睡眠を妨げる起座呼吸を呈していた。心エコーによって心膜液貯留及び肺高血圧症が確認された。被験者は心膜炎と診断された。被験者は、顔面及び頸部に進行性の斑状丘疹状皮疹及び水疱性の皮膚病変も発現し、手掌紅斑を伴った。血管炎が疑われる指の圧痛結節及び口腔内潰瘍も認められた。Prednisone の投与量を増加した。2008 年 2 月 8 日、SLE 再燃：心膜炎、ループス腎炎（ネフローゼ症候群）、斑状丘疹状皮疹、低補体血症及び広範性の口腔内潰瘍の診断により入院した。24 時間尿蛋白検査では、3〜4 g、クレアチニン 1.2 mg/dL であった。追加で実施された治療には、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミドの静脈内投与及びアシクロビルが含まれた。ミコフェノール酸、ロサルタン、エナラプリル及びアセチルサリチル酸も投与した。2008 年 2 月 12 日、心膜炎、ループス腎炎及び斑状丘疹状皮疹は回復し、被験者は退院した。ループス腎炎の事象によりベリムマブは中止した。治験責任医師は、心膜炎（重度）、ループス腎炎（重度）及び斑状丘疹状皮疹（中等度）はベリムマブと多分関連なし、各事象は SLE 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：

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、ループス腎炎及び斑状丘疹状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	CO001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00909
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	子宮出血（異常子宮出血）

被験者 CO001-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 31 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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 6 月 21 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。2008 年 2 月 7 日、被験者の要請によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2007 年 12 月 6 日であった。病歴は、不正子宮出血（2007 年 7 月 5 日～2007 年 9 月 2 日）、異形は認められない子宮内膜増殖症の可能性（2007 年 7 月～2007 年 8 月）、薬物過敏症（ペニシリン）、虫垂炎（虫垂炎切除）、胃炎、尿道狭窄、高血圧及び卵管結紮（2006 年）であった。継続中の病状は、クッシング様症状であった。併用薬には、プレドニゾロン、ナプロキセン、オメプラゾール、メドロキシプロゲステロン及びアセトアミノフェンが含まれた。

被験者は 2007 年 11 月 16 日から異常子宮出血を発現していた。2007 年 12 月 6 日の朝、ベリムマブの 8 回目投与を受けた。骨盤の超音波では、子宮筋腫及び子宮内膜増殖症が確認された。同日の後になって、被験者は血塊を伴う異常腟出血を訴え、救急外来を受診し子宮出血（異常）の診断により入院した。2007 年 12 月 7 日、全身麻酔下で掻爬術を施行した。子宮の生検を実施し、浮腫を伴う慢性子宮内膜炎及び慢性リンパ球性炎症として形質細胞の存在が確認された。2007 年 12 月 7 日、被験者は退院した。軽度の腟出血は継続した。2007 年 12 月 19 日、被験者は下腹部に疝痛及び腟出血を発現し、2007 年 12 月 21 日まで継続した。2007 年 12 月 25 日及び 26 日、不正出血を訴えた。2007 年 12 月 27 日及び 28 日、腟出血は認められなかったが、被験者は断続的な軽度の頭痛を訴えた。2008 年 1 月 3 日、治験来院を再開し持続的な腟出血を訴えた。本来院で予定されていたベリムマブの投与は実施されなかった。2008 年 1 月 23 日、持続的な腟出血は止まり、子宮出血の事象は回復した。本事象によりベリムマブは中断した。治験責任医師は、子宮出血（重度）はベリムマブと多分関連なし、SLE 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：

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	CO001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00791
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	膀胱炎（重度の膀胱感染）

被験者 CO001-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 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。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 7 月 10 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。2008 年 1 月 15 日、妊娠によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2007 年 12 月 20 日であった。病歴は、子宮頸管炎（化生性急性子子宮頚内膜炎）、子宮頚部扁平上皮化生及び片頭痛であった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症及びうつ病であった。併用薬には、プレドニゾロン、クロロキン、ナプロキセン、メソトレキセート、レボチロキシン及び葉酸が含まれた。

2007 年 9 月 29 日、ベリムマブの 5 回目投与から 2 日後、被験者は発熱及び全身倦怠感を発現した。治験責任医師はアセトアミノフェンによる治療を勧めた。同日の後になって、被験者の症状は悪化し、胸部痛及び頭痛を発現した。2007 年 9 月 30 日、被験者は、骨痛、38℃の熱、軽度の労作性呼吸困難及び無力症を呈し、救急外来を受診した。胸部 X 線の結果は正常であった。尿検査の結果から、上皮細胞 0～3／視野、白血球多数／視野、赤血球 2～4／視野、細菌（3+）及び亜硝酸塩は陰性であることがわかった。遠心分離にかけずに尿のグラム染色を行い、白血球＞10/広視野（wpf）及びグラム陰性細菌＞10/強拡大視野（hpf）であった。血液検査で、ヘモグロビン（Hb）11 g%、白血球 24.750×10^3、好中球 86%、リンパ球 10%及び単球 4%であることがわかった。診断名は膀胱炎であった。被験者は入院し、非経口的投与のアンピシリン／サルバクタム及びメタミゾールによる治療を受けた。2007 年 10 月 3 日、被験者に熱はなく、大幅に改善し、全身倦怠感はなかった。また、入院中、膀胱炎に続発する SLE 再燃が認められた。2007 年 10 月 1 日～10 月 3 日、関節炎が悪化し、手、手首、肩及び膝に症状が現れていた。2007 年 10 月 3 日、被験者は退院し、10 日間の抗生剤治療を完了するためにアンピシリン／サルバクタムを処方された。退院時、被験者の症状は大きく改善し、関節炎は回復した。2007 年 10 月 18 日、尿検査の結果は、白血球及び亜硝酸塩[1]陰性であった。2007 年 10 月 24 日の尿培養検査で細菌増殖は陰性であった。2007 年 10 月 11 日、治験責任医師は、膀胱炎は回復したとの見解を示した。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、膀胱炎（重度）はベリムマブと多分関連なし、併用薬（prednisone 及びメソトレキセート）が原因である可能性が高いとの見解を示した。

別の日に、被験者は自然流産を経験し、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01559 に詳細に記載されている。

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、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	CO001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01559
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

病歴に、2007 年 9 月 29 日～2007 年 10 月 11 日までの膀胱炎が重篤有害事象として（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00791 参照）、2007 年 11 月 29 日～2007 年 12 月 12 日の膀胱炎が有害事象として、2007 年 12 月 16 日～2007 年 12 月 19 日の頻発月経が追加された。併用薬には、プレドニゾロン、クロロキン、ナプロキセン、メソトレキセート、葉酸及びシプロフロキサシンが含まれた。

2008 年 1 月 15 日、ベリムマブの 8 回目投与（最終投与）から 26 日後、血清 β-HCG 検査及び尿妊娠検査の陽性反応によって、被験者が妊娠 4 週であることが確認された。最終月経は 2007 年 12 月 1 日であり、受胎日は 2007 年 12 月 17 日と予測された。2008 年 1 月 26 日、腟出血が認められた。同日、被験者は産婦人科医に連絡し、検診結果は正常であった。子宮頸は閉じていた。超音波検査で、小さな胚嚢が確認された。被験者は絶対安静とされ、7 日以内に再度受診するように指示を受けた。同日の夜遅く、下腹部痛があり及び血の塊が出てきた。被験者は自然流産した。胎児の在胎期間は 6 週間であった。2008 年 2 月 5 日の経過観察のための超音波検査では胎芽又は血塊は確認されなかった。自然流産は 2008 年 1 月 26 日に回復したと判断された。本事象によりベリムマブに関して実施された措置はなく、妊娠を確認した 2008 年 1 月 15 日にベリムマブを中止した。被験者は 2007 年 12 月 20 日に最終投与を受けた。治験責任医師は、自然流産（中等度）はベリムマブと多分関連なし、SLE 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：

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	CO001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00821
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	血管炎（手指血管炎-左手の第 3 指［SLE 再燃］）

被験者 CO001-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 7 月 12 日に開始し、合計 5 回の投与を受けた。2007 年 10 月 25 日、血管炎によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2007 年 9 月 27 日であった。病歴は帯状疱疹及び深部静脈血栓症（左下肢）であった。継続中の病状は、クッシング様症状、眼球突出症、多毛症、皮膚色素過剰及び静脈瘤であった。併用薬には、プレドニゾロン、ビタミン B 複合体、クロロキン、ナプロキセン、葉酸、カルシトリオール、カルシウム、オメプラゾール、アセトアミノフェン、ワルファリン、メソトレキセート、ニフェジピン、アセチルサリチル酸及びジクロキサシリンが含まれた。

2007 年 9 月 2 日、ベリムマブの 4 回目投与から 3 日後、被験者は血管炎（手指血管炎、左手の第 3 指［SLE 再燃］）、重度のレイノー現象、中等度の疼痛及び右手の第 2 指にチアノーゼを発現した。ニフェジピンを増量し、アセチルサリチル酸を投与した。2007 年 9 月 27 日、ベリムマブの 5 回目投与（最終投与）を受けた。この時点で、膣炎に対する治療としてメトロニダゾール、化膿性皮膚炎に対する治療としてジクロキサシリン、及び栄養補助食品としてビタミン B 複合体／ビタミン C の投与を受けていた。2007 年 10 月 18 日に膣炎に対してクロトリマゾール、2007 年 10 月 22 日に化膿性皮膚炎に対して cefadine の投与をそれぞれ開始した。翌日、被験者の臨床症状は悪化し、左手の第 3 指末端に壊死が認められた。2007 年 10 月 23 日、ベリムマブの 5 回目投与（最終投与）から 26 日後、血管炎の悪化により入院し、2007 年 10 月 25 日、治験薬の中止が決定された。追加で行われた治療には、シクロホスファミドの静脈内ボーラス投与が含まれた。2007 年 10 月 25 日、被験者は退院し、血管炎は軽快したと判断された。血管炎によりベリムマブを中止した。治験責任医師は、血管炎（重度）はベリムマブと多分関連なしとの見解を示した。

医薬品安全性データベースにおいて 2007 年 12 月 19 日に受領し記録された追加情報により、血管炎は 2007 年 11 月 27 日に回復したと判断されたことが分かった。

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、自然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	HK003-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01258
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱

被験者 HK003-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳のアジア人女性。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 31 日に開始し、合計 5 回の投与を受けた。2008 年 5 月 29 日、効果不十分によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2008 年 4 月 24 日であった。病歴は、溶血、眼瞼下垂、緑内障及び月経過多であった。継続中の病状は、汎血球減少症であった。併用薬には、カルシウム、アザチオプリン、複合ビタミン剤、ファモチジン、リシノプリル、プレドニゾロン及びロサルタンが含まれた。

2008 年 6 月 11 日、ベリムマブの 5 回目投与（最終投与）から 48 日後、被験者は発熱した（体温は報告されず）。2008 年 6 月 13 日、発熱で救急外来を受診し入院した。理学的検査で、頸部リンパ節腫脹が判明した。咽頭及び胸部は正常であった。尿路感染又は胸部感染を示すエビデンスは認められなかった。2008 年 6 月 13 日の臨床検査データは、WBC：3.27 $\times 10^9$/L、赤血球沈降速度：43 mm/hr、血液培養：陰性、尿培養：細菌汚染が原因と考えられる 10～100$\times 10^3$ CFU/mL の複数の細菌の増殖、尿蛋白：100 mg/dL、尿中白血球：500/μL 及び尿中赤血球：300 μ/L であった。2008 年 6 月 14 日の臨床検査結果は、WBC：2.57$\times 10^9$/L 及び WBC 像：左方移動ありであった。発熱及びリンパ節腫脹は治療なしで 2008 年 6 月 16 日までに改善した。症状はループスの活動性に関連している可能性が高いと考えられた。2008 年 6 月 15 日の臨床検査データでは、WBC 3.3$\times 10^9$/L であった。2008 年 6 月 16 日、発熱は回復したと判断され、被験者は退院した。被験者は効果不十分によりベリムマブを既に中止していたため、ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、発熱（軽度）はベリムマブと関連なし、SLE 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：

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	IN001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00787
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	気管支炎（急性気管支炎）、胃炎（胃炎）

被験者 IN001-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳のアジア人女性。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 9 月 17 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。2008 年 4 月 3 日、効果不十分によりベリムマブを中止した。最終投与日は 2008 年 3 月 3 日であった。SLE を除いて、病歴又は継続中の疾患は他になかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、カルシウム、パントプラゾール、アザチオプリン、プレドニゾロン、エナラプリル及びインドメタシンが含まれた。

2007 年 9 月 27 日、ベリムマブの初回投与から 10 日後、被験者は痰の絡んだ咳を伴う微熱（体温は報告されず）が認められた。レボフロキサシン、paracetamol 及び硫酸亜鉛による治療を受けた。2007 年 9 月 29 日までに、痰の絡んだ持続性の咳を伴う高熱が認められ、5 回嘔吐した。2007 年 9 月 30 日、検査のため入院した。入院時、血圧 120/80 mmHg、心拍数 100 bpm であり、熱があった（体温は報告されず）。2007 年 9 月 30 日の臨床検査結果は、Hb 10.7 gm/dL（正常範囲：11～14 gm/dL）、WBC 3000/cmm（正常範囲：4000～11,000/cmm）及び血小板数 1.4 lac/cmm（正常範囲：1.5～4.0 lac/cmm）であった。2007 年 10 月 1 日の喀痰培養で抗酸菌陰性であった。被験者は気管支炎及び胃炎と診断された。セフォタキシムの静脈内投与、レボフロキサシン及びオンダンセトロンに加えて、経口の paracetamol 及び硫酸亜鉛による治療を行った。2007 年 10 月 2 日、臨床検査値は Hb 9.5 gm/dL 及び WBC 2700/cmm であった。胃炎は 2007 年 10 月 2 日までに回復した。2007 年 10 月 5 日まで、被験者には発熱が認められ、咳はなく血行動態は安定していた。胃炎及び気管支炎は回復したと判断され、被験者は退院した。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、気管支炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが感染が原因であり、胃炎（中等度）はベリムマブと関連なしで抗生剤が原因であるとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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、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	IN002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01638
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血圧（高血圧）

被験者 IN002-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳のアジア人女性。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 17 日に開始し、最終投与日は 2009 年 2 月 18 日、合計 14 回の投与を受けた。病歴は便秘、消化不良、無食欲症、栄養失調及び骨粗鬆症（薬物性）であった。継続中の病状は、胃炎（薬物性）及び片頭痛であった。併用薬には、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、ラニチジン、イブプロフェン、paracetamol 及びパントプラゾールが含まれた。

2008 年 12 月 22 日、被験者はベリムマブの 12 回目投与のために来院した。血圧（BP）は注入前に上昇した（145/100 mmHg）。ベリムマブの投与開始後、BP は 150/100 mmHg に上昇した。アルプラゾラムを投与し BP は改善した。

2009 年 1 月 5 日、ベリムマブの 12 回目投与から 14 日後、被験者は中等度から重度の頭痛を発現した。足首及び中足指節関節（MTP）の痛みが増加し、足の指が腫れた。2009 年 1 月 14 日、理学的検査では、血圧 170/120 mmHg、脈拍 90 bpm、呼吸数 16/min 及び体重 55 kg であった。臨床検査で、血清尿素 32.5 mg 及び血清クレアチニン 0.9 mg であった。ECG によって洞性頻脈が確認された。同日、治療のため入院した。被験者は最初に抗不安薬（具体的な薬剤は報告されず）の投与をうけたが、改善はみられなかった。2009 年 1 月 15 日、ニフェジピンによる治療を開始した。2009 年 1 月 16 日、血圧は 130/80 mmHg まで低下した。2009 年 1 月 16 日に、予定されたベリムマブの投与を受け、全投与量を問題なく投与した。高血圧は回復したと判断され、被験者は退院した。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、高血圧（中等度）はベリムマブと関連なし、併用薬の使用（ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬［NSAID］）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：

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、高血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN003-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01035
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（頭痛）、筋肉痛（筋肉痛）

被験者 IN003-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳のアジア人女性。ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 26 日に開始し、合計 2 回の投与を受けた。2008 年 4 月 8 日、被験者は治験参加継続の同意を撤回した。最終投与日は 2008 年 3 月 12 日であった。病歴は、縮小肺症候群であった。継続中の病状は、クッシング様症状、非心臓性胸痛、足及び手の変形、骨粗鬆症、不眠症及び閉経であった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アレンドロン酸、カルシウム／コレカルシフェノール、亜鉛及びプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 2 月 26 日の無作為化来院の際に、被験者に軽度の結膜炎、関節炎及び拘束性肺疾患を示すエビデンスが認められた。被験者はプレドニソロンを同日の朝に服用しなかった。ベリムマブの注入から 1 時間後、被験者は頭痛、筋肉痛（左上肢）及び結膜炎の悪化を訴えた。診察時、血圧 120/80 mmHg、呼吸数 30/min 及び心拍数 100 bpm であった。これらの数値は注入前から変化しなかった。眼底及び神経学的検査は正常であった。被験者は観察のため入院し、プレドニゾロン、ニメスリド、paracetamol 及びケトロラクの筋肉内注射による治療を受けた。被験者は 18 時間かけて徐々に改善した。臨床検査結果は報告されなかった。2008 年 2 月 27 日、頭痛及び筋肉痛が改善したため退院した。頭痛及び筋肉痛は 2008 年 3 月 1 日までに完全に消失し、これらの事象は回復したと判断された。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）はベリムマブに関連あり、筋肉痛（重度）はベリムマブに関連あるかもしれないとの見解を示した。筋肉痛は SLE が原因である可能性が高かった。

治験依頼者の見解：

頭痛及び筋肉痛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	IN003-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01067
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（頭痛）、筋肉痛（筋肉痛）、紅斑性皮疹（紅斑性皮疹）

病歴に、2008 年 2 月 26 日の頭痛及び筋肉痛による入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01035 を参照）。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アレンドロネート、カルシウム／コレカルシフェノール、亜鉛、プレドニゾロン及びニメスリドが含まれた。

2008 年 3 月 12 日、ベリムマブの 2 回目投与を受けてから 3 時間後、被験者は重度の頭痛、筋肉痛及び腕と臀部に紅斑性皮疹を発現した。Paracetamol、プレドニゾロン及びケトロラックを投与したが症状は緩和しなかった。2008 年 3 月 13 日、被験者は病院を受診し、ケトロラックの筋肉内注射、パントプラゾールの経口投与及びセチリジンによる治療を外来で受けた。2008 年 3 月 13 日の 14 時 15 分、被験者の気分は良く、皮疹は治まり、頭痛は軽度であった。パントプラゾール、paracetamol 及びケトロラックの筋肉内注射による治療を継続した。2008 年 3 月 15 日までに、頭痛、筋肉痛及び紅斑性皮疹は完全に回復した。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）及び筋肉痛（重度）はベリムマブと関連ありとの見解を示した。また、紅斑性皮疹（中等度）はベリムマブと多分関連ありとの見解を示した。治験責任医師は、すべての事象はベリムマブ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：

頭痛、筋肉痛及び紅斑性皮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	IN005-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01323
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 IN005-012 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳のアジア人女性。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 8 日に開始し、最終投与日は 2008 年 9 月 6 日、合計 14 回の投与を受けた。継続中の病状は、うつ病及び喘息であった。併用薬にはアミトリプチリン、クロルジアゼポキシド、フルチカゾン、サルメテロール、プレドニゾロン、ケトチフェン及びラクツロースが含まれた。

2008 年 7 月 16 日、ベリムマブの 11 回目投与から 26 日後、被験者は排尿障害を発現し、尿路感染と診断された。被験者は治療のため入院した。2008 年 7 月 16 日、超音波検査を実施したが正常であった。尿培養で大腸菌の増殖が認められた。被験者は、アミカシン、クエン酸二水素ナトリウム、rameprazole、セフォタキシム、ジサイクロミン及びカリウムによる治療を受けた。被験者の状態は改善し、2008 年 7 月 19 日に退院し、抗生剤の経口投与、クエン酸二水素ナトリウム及び rameprazole による治療を継続した。2008 年 7 月 25 日、被験者は、経過観察来院のため治験実施医療機関に来院した。追加で実施された治療には、クロトリマゾール及びポビドンヨードの経腟投与、paracetamol の経口投与が含まれた。腹部超音波検査は正常であった。すべての症状は消失し、尿路感染は 2008 年 7 月 25 日までに回復したと判断された。ベリムマブに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、尿路感染（中等度）はベリムマブと関連なし、合併症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：

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	IN005-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01052
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 IN005-025 は 36 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 11 月 2 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 10 月 4 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、腸チフス熱、熱傷、及び鼻ポリープ並びにポリープ切除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、薬物過敏症（エリスロマイシン、イブプロフェン、ペニシリン、及びサルファ薬）が含まれていた。被験者の併用薬には、オメプラゾール、プレドニゾロン、鉄、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 8 日後の 2008 年 3 月 6 日、被験者は急性の腰痛を訴えて来院した。被験者は、尿路感染と診断され、治療のため入院した。2008 年 3 月 6 日の臨床検査では、Hb 10.6 gm%（基準範囲：12～16 gm%）、総 WBC 数 4,800/cumm（基準範囲：5,000～10,000/cumm）、多型 60%（基準範囲：60～70%）、リンパ球 33%（基準範囲：20～40%）、好酸球 4%（基準範囲：0～4%）、血小板 2.8 lac/cumm（基準範囲：1.4～4.0 lac/cumm）、赤血球沈降速度 42 mm/hr（基準範囲：0～20 mm/hr）、血清尿素 39 mg/dL（基準範囲：10～50 mg/dL）、血清クレアチニン 1.1 mg/dL（基準範囲：0.5～0.9 mg/dL）、尿蛋白 8.1 g/dL（基準範囲：6.0～8.0 g/dL）、尿中アルブミン 3.4 g/dL（基準範囲：3.7～5.3 g/dL）、尿の色は淡黄色、尿中膿細胞 5～8/hpf、尿中上皮細胞 2～4/hpf、尿 pH 酸性、及び尿培養では分離菌は認められなかった。被験者は、ジクロフェナク、シプロフロキサシン、ロルノキシカム、ラニチジン、及びトラセミドの投与を受けた。被験者は退院し、尿路感染は 2008 年 3 月 9 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、尿路感染（中等度）はベリムマブと関連なく、細菌感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

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	IN005-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01065
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	甲状腺機能低下症（甲状腺機能低下症）

その他の病歴には、2008 年 3 月 6 日の尿路感染による入院が含まれていた（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01052 参照）。被験者の併用薬には、プレドニゾロン及びオメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 14 日後の 2008 年 3 月 12 日、被験者は最近の尿路感染の追跡調査のため、治験実施施設に来院した。診察では、知覚異常、顔面腫脹、及び全身性浮腫が認められた。被験者は重度の脱力及び失見当識を訴えた。被験者はループス腎炎の悪化の可能性で入院し、神経ループスが疑われた。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、及びフルコナゾール、pantoprazole、並びにカリウムの投与が開始された。被験者は顕性精神病を発現しており、クエチアピン及びクロナゼパムの投与が開始された。2008 年 3 月 12 日、臨床検査結果では、総白血球数 5,840 個/mm^3、赤血球数 4.17×10^6/mm^3、ヘモグロビン 11.4 g/dL、血小板 278,000/mm^3、及び肝機能検査正常であった。2008 年 3 月 13 日、臨床検査結果では、赤血球沈降速度 55 mm/h、クレアチンホスホキナーゼ 115 IU/L、ナトリウム 131 mmol/L、カリウム 4.4 mmol/L、カルシウム 9.3 mg/dL、リン 4.4 mg/dL 及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）＞100 μIU/mL であった。被験者は重度甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンの投与が開始された。2008 年 3 月 15 日、シプロフロキサシン及びカリウムの投与は中止された。2008 年 3 月 16 日、フルコナゾールの投与は中止され、プレドニゾロン漸減が指示され、被験者は甲状腺ホルモン補充療法継続で退院となった。甲状腺機能低下症は 2008 年 6 月 18 日までに回復とみなされた。2008 年 6 月 19 日、追跡調査時の TSH は 0.007 μIU/mL であった。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、甲状腺機能低下症（重度）はベリムマブと関連なく、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、甲状腺機能低下症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN005-027
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00836
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	アナフィラキシー反応（アナフィラキシー）

被験者 IN005-027 は 53 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 11 月 5 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回かつ唯一の投与を受けた。被験者は 2007 年 12 月 3 日、この重篤な有害事象のため、治験を中止した。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、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、甲状腺の良性新生物、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、レボチロキシン、カルシウム、アレンドロン酸、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、ロサルタン、グリメピリド、及びメトホルミンが含まれていた。

2007 年 11 月 5 日、ベリムマブの初回かつ唯一の投与開始から 1 時間 10 分後、被験者はそう痒を訴え、これは蕁麻疹様皮疹となった。投与は約 75 mL が注入された後に中止され、ジフェンヒドラミンが投与された。蕁麻疹様皮疹は悪化した。咳嗽が発現した。身体診察にて、両側に時折ラ音が認められた。身体所見は悪化しており（バイタルサインは報告されなかった）、被験者は酸素及びメチルプレドニゾロンの投与を受けた。治療中止から約 3.5 時間後、被験者は安定した。蕁麻疹様皮疹は回復しており、胸部は清澄であった。本事象は「医学的に重要」で、同日回復とみなされた。ベリムマブは本事象のため中止された。治験責任医師は、アナフィラキシー反応（軽度）はベリムマブと関連ありと判断した。

治験依頼者の見解：

アナフィラキシー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	KR001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01325
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（ループス腎炎の悪化）

被験者 KR001-001 は 28 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、計 8 回投与を受けた。2008 年 8 月 7 日、被験者はこの重篤な有害事象のため、ベリムマブの投与が中止された。被験者の最終投与は 2008 年 7 月 3 日であった。被験者の病歴には、外耳炎、肺炎、肺結核、上気道感染、尿路感染、真菌性食道炎、体重減少、及び大発作型痙攣が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、薬物過敏症（リファンピシン）、リンパ球減少症、血小板減少症、抗核抗体増加、DNA 抗体陽性、高脂血症、ループス腎炎、蛋白尿、CNS ループス、及びループス肺臓炎が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アトルバスタチン、ロサルタン、ミコフェノール酸、及びプレドニゾロンが含まれていた。

治験期間中、被験者の血小板は変動していた（2007 年 12 月 20 日～2008 年 9 月 4 日）：治験前の血小板は $85\times10^3/mm^3$、その後 $27\times10^3/mm^3$（2008 年 2 月 11 日）、$105\times10^3/mm^3$（2008 年 2 月 19 日）、$46\times10^3/mm^3$（2008 年 7 月 3 日）、及び $57\times10^3/mm^3$（2008 年 9 月 4 日、追跡調査来院）。2008 年 7 月 3 日の臨床検査結果で尿中蛋白／クレアチニン比 5.191、尿素窒素 12 mmol/L、及びクレアチニン 159 µmol/L であり、被験者の腎機能は低下していた。ベリムマブの 8 回目かつ最終投与日である 2008 年 7 月 3 日、被験者はループス腎炎の悪化と診断された。2008 年 7 月 21 日、被験者はさらなる評価のため入院した。

入院時の臨床検査データは、WBC $6700/mm^3$、Hb 9.3 g/dL、血小板 $59{,}000/mm^3$、血中尿素窒素 39 mg/dL、クレアチン 1.9 mg/dL、尿中蛋白／クレアチニン比 256/52、24 時間尿蛋白 4792.2 mg/日、及びクレアチニンクリアランス 38.2 mL/min であった。2008 年 7 月 24 日、腎生検の結果はループス腎炎（クラス IV 及び V）と一致していた。腎炎活動指数は 15/24、及び慢性化指数は 7/12 であった。腎生検後の合併症はなく、被験者は 2008 年 7 月 26 日に退院した。ループス腎炎は回復していなかった。

2008 年 8 月 7 日、被験者はベリムマブの投与を中止し、高用量ステロイド療法を開始し、ステロイドは徐々に漸減された。被験者はミコフェノール酸、ramipril、及びアトルバスタチンの投与も受けた。追跡調査として 2008 年 9 月 27 日に行った臨床検査データでは、WBC $4.3\times10^3/mm^3$、Hb 9.6 g/dL、血小板数 $29\times10^3/mm^3$、血中尿素窒素 53 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、ナトリウム 142 mEq/L、カリウム 5.1 mEq/L、C3 62.4 mg/dL、C4 28.7 mg/dL、溶血性補体 50 26.1 単位/mL、抗二重染色 DNA 1:160 陽性、及び尿中蛋白／クレアチニン比 3.93 mg/mg であった。

2008 年 10 月 22 日、追跡調査として行った臨床検査結果は、WBC $7.8\times10^3/mm^3$、Hb 9.2 g/dL、血小板 $43\times10^3/mm^3$、C3 55.7 mg/dL、C4 17.7 mg/dL、溶血性補体 50 26.9 単位/mL、

及び抗二重染色 DNA 1:160 陽性であった。被験者は食事によるカリウム制限の指導を受けた。

2008 年 12 月 4 日、被験者は呼吸困難が悪化した。2008 年 12 月 8 日に被験者は入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 110/80 mmHg、心拍数 84 bpm、及び呼吸数 26 回/min であった。発熱はなかったが、身体診察にて、全身性浮腫及び両脚の前脛骨圧痕浮腫が認められた。入院時の臨床検査データでは、WBC $4.4\times10^3/mm^3$、Hb 5.1 g/dL、血小板数 $40\times10^3/mm^3$、血中尿素窒素 74 mg/dL、クレアチニン 4.2 mg/dL、ナトリウム 144 mEq/L、カリウム 5.9 mEq/L、クロール 118 mEq/L、尿中蛋白／クレアチニン比 8.91 mg/mg、及び CO2 14.8 mEq/L であった。動脈血ガス分析では pH 7.322、PaO2 133.2 mmHg、PaCo2 27.3 mmHg、O2 飽和度 98.5%、及び塩基過剰 11.3 mmol/L であった。

追跡調査として行った臨床検査（2008 年 12 月 9 日）では、WBC $2.7\times10^3/mm^3$、Hb 6.7 g/dL、血小板数 $41\times10^3/mm^3$、血中尿素窒素 81 mg/dL、クレアチニン 4.4 mg/dL、ナトリウム 141 mEq/L、カリウム 6.6 mEq/L、クロール 118 mEq/L、CO2 14.5 mEq/L、C3 41.4 mg/dL、C4 16.8 mg/dL、溶血性補体 50 27.7 単位/mL、クレアチニンクリアランス 9.3 mL/min、抗 ds DNA 1:640、総蛋白 5.2 g/dL、アルブミン 2.8 g/dL、コレステロール 257 mg/dL、及び尿酸 11.4 mg/dL であった。24 時間尿検査では、蛋白は 3682.8 mg/日であった。出血の徴候はなかったが、胸部 X 線検査にて、心拡大が認められ、心エコー検査では、心嚢液貯留が認められた。被験者はメチルプレドニゾロンの静脈内投与及び濃厚赤血球 1 単位の輸血を受けた。また、プレドニゾロンは増量された。被験者はカリウム低下療法及び利尿薬療法も受けた。ACE 阻害薬の投与は中止された。被験者の血圧は 180/100 mmHg に上昇し、被験者はジルチアゼムの投与を受けた。

2008 年 12 月 17 日までに、被験者の呼吸困難は著しく改善し、胸部 X 線検査では心臓の大きさは減少していた。被験者はその時点で退院となり、血液検査を頻回に受けるよう指導を受けた。追跡調査として 2009 年 1 月 30 日に行われた臨床検査の結果は、WBC $3.9\times10^3/mm^3$、Hb 8.1 g/dL、血小板数 $49\times10^3/mm^3$、血中尿素窒素 73 mg/dL、クレアチニン 4.9 mg/dL、ナトリウム 139 mEq/L、カリウム 5.4 mEq/L、クロール 104 mEq/L、CO2 25.5 mEq/L、C3 90.8 mg/dL、C4 25.5 mg/dL、及び蛋白／クレアチニン比 4.87 mg/mg であった。プレドニゾロン及びミコフェノール酸は減量された。ループス腎炎の悪化は 2009 年 2 月 5 日に後遺症を伴って回復とみなされた。この事象のため、ベリムマブの投与は中止された。被験者の最終投与は 2008 年 7 月 3 日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、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、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	KR002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01012
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	多神経分節性帯状疱疹（帯状疱疹－左 S1、S2＋右 S2 皮節）

被験者 KR002-003 は 26 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 25 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、5 回投与を受けた。被験者は追跡不能となり、ベリムマブの投与は中止された。被験者の最終投与は 2008 年 4 月 15 日であった。被験者の病歴には、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、僧帽弁及び三尖弁閉鎖不全症、乾燥症候群、肝炎、肝胆道系感染、咽頭扁桃炎、及び肺炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、全身性浮腫、非心臓性胸痛、乾性壊疽、及び体重増加が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、シロスタゾール、ニフェジピン、レバミピド、コルヒチン、dapsone、ミゾリビン、プレドニゾロン、nimesulide、及びトラマドール／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 15 日後の 2008 年 2 月 9 日、被験者は臀部痛を訴えた。2009 年 2 月 15 日、被験者は評価のため入院した。身体診察にて、左 S1、S2、及び右 S2 皮節に水痘発疹が認められた。ツァンク試験は陽性で、被験者は多神経分節性帯状疱疹と診断された。その他の臨床検査結果は、補体検査 C3 90.4、C4 14.6、CH50 49.8、抗核抗体＞200.0、及び抗 DS DNA 抗体＞200 であった。被験者は、アシクロビルの静脈内投与、トラマドール、コデイン、イブプロフェン／アセトアミノフェン、オキシコドン、アセトアミノフェン、ガバペンチン、ムピロシン、トラマドール／アセトアミノフェン、クロルフェニラミン、エバスチン、ヒドロキシジン、デソニド、及びジフルコルトロンが含まれていた。その他の臨床検査結果は、WBC 8.32×10^{9}/L（2008 年 2 月 15 日）、3.42×10^{9}/L（2008 年 2 月 20 日）、及び 4.63×10^{9}/L（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：$5.0\sim10.0\times10^{9}$/L、RBC 2.86×10^{12}/L（2008 年 2 月 15 日）、2.91×10^{12}/L（2008 年 2 月 20 日）、及び 3.50×10^{12}/L（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：$4\sim5\times10^{12}$/L、Hb 8 g/dL（2008 年 2 月 15 日）、7.9 g/dL（2008 年 2 月 20 日）、及び 9.8 g/dL（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：12～16 g/dL、Hct 25.1%（2008 年 2 月 15 日）、25.8%（2008 年 2 月 20 日）、及び 31.0%（2008 年 2 月 22 日）基準範囲：37～47%、分葉核好中球 87.0%（2008 年 2 月 15 日）、55%（2008 年 2 月 20 日）、及び 61.4%（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：55～70%、リンパ球 7.8%（2008 年 2 月 15 日）、27.2%（2008 年 2 月 20 日）、及び 22.2%（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：20～44%、及び赤血球沈降速度 120 mm/h（2008 年 2 月 15 日）、74 mm/h（2008 年 2 月 20 日）、及び 72 mm/h（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：0～20 mm/h であった。

2008 年 2 月 22 日、身体診察にて下肢浮腫が認められた。リンパ管造影検査では、左下肢のリンパ流量減少が認められた。2008 年 2 月 22 日、被験者は入院中にベリムマブの 3 回目の投与を受けた。被験者は安定とみなされ、2008 年 2 月 22 日に退院した。多神経分節性帯状疱疹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、

多神経分節性帯状疱疹（軽度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の併用薬であるミゾリビ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：

多神経分節性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	KR009-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01152
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛） 血尿（血尿）

被験者 KR009-007 は 33 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 25 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 3 月 3 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者は SLE に加えて、機能的単腎（臓器提供者）であった。その他の病歴または継続中の疾患は報告されなかった。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、カルシウム、テプレノン、及びアザチオプリンが含まれていた。

2008 年 3 月 11 日、被験者は右胸膜性胸痛を訴え始めた。X 線検査では「特に異常はなかった」。2008 年 3 月 27 日、腹部不快感（心窩部膨満感）及び軽度便秘が発現した。2008 年 4 月 3 日の胃内視鏡検査では、「びらん性胃炎」が認められた。腹部不快感は 2008 年 4 月 10 日にはまだ認められたが、腹部検査では特に異常はなかった。ベリムマブの 2 回目の投与から 12 日後の 2008 年 4 月 22 日までに、被験者は腹痛、血尿及び右胸痛を発現した。被験者は 1 ヵ月で体重が 4 kg 減少した。2008 年 4 月 24 日、被験者は Day 28 の投与のため、治験実施施設に来院したが、ベリムマブの投与は中止され、被験者は入院した。被験者は疼痛に対してアセトアミノフェンの投与を受けた。アセトアミノフェン投与後に腹痛は改善したため、被験者は 2008 年 4 月 25 日にベリムマブの 3 回目の投与を受けた。同日行った胸部 CT スキャンでは、肝蛭症又は膿瘍が認められた。2008 年 4 月 29 日の肝生検では、壊死性の結節が認められた。腹痛及び血尿はそれぞれ 2008 年 5 月 1 日及び 2008 年 5 月 2 日までに回復した。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、腹痛（重度）はベリムマブ又は肝梗塞と関連あるかもしれないが、ベリムマブ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、血尿（中等度）はベリムマブと関連なく、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、血尿と本剤との関連性は否定できると考える。腹痛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	KR010-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01652
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	A 型肝炎（急性 A 型肝炎） 胆石症（胆嚢結石）

被験者 KR010-005 は 28 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 2 月 28 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 1 月 29 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、小腸炎、血便排泄、急性副鼻腔炎、鼻咽頭炎、良性子宮新生物及び切除、月経前症候群、及び人工流産が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、骨壊死、及び良性乳房新生物が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、deflazacort、カプトプリル、シクロホスファミド、及びムピロシンが含まれていた。

2009 年 1 月 26 日から、消化不良の症状が発現し、2009 年 1 月 29 日から消化薬の服用を開始した。2009 年 2 月 2 日、腹痛、悪心、及び嘔吐が発現し、被験者は緊急治療室を受診した。ベリムマブの 14 回目の投与から 5 日後の 2009 年 2 月 3 日、被験者は評価のため入院した。腹部 CT スキャンでは、胆嚢の拡張及び胆石症が認められた。胸部 X 線検査、腹部 X 線検査、及び仰臥位 X 線検査は正常であった。腹部の 3 相 CT スキャンでは、急性肝炎が疑われた。肝腫瘤又は胆管閉塞のエビデンスは認められなかった。心電図検査は正常であった。血液生化学検査では、AST 増加及び ALT 増加が認められ、A 型肝炎ウイルス免疫グロブリン M（HAV-IgM）検査は陽性であった。被験者は、ビオジアスターゼ 2000、アデニン、カルドウスマリアヌスエキス、ブドウ糖、ファモチジン、イトプリド、メトクロプラミド、生理食塩水／カリウム／ナトリウム、ソルビトールアミノ酸、sulglycotide、ウルソデオキシコール酸、シアノコバラミン、ニンニク油、マルチビタミン、カリウム、カプトプリル、pangest、スクラルファート、dexpanthenol、pancellase／panprosin SS／simethicone、ピリドキシン／リボフラビン／チアミン／抗毒素肝エキス／biphenyl dimethyl decarboxylate／carnitine orotate、ニコチンアミド／ピリドキシン／リボフラビン／チアミン、及びリパーゼ 100 の投与を受けた。

2009 年 2 月 3 日、被験者の AST 及び ALT は、それぞれ 1105 IU/L 及び 845 IU/L で、2009 年 2 月 13 日までに、それぞれ 111 IU/L 及び 55 IU/L に低下した。入院中、被験者の白血球は 3800 に増加し、好中球数は 2450 であった。2009 年 2 月 13 日、被験者は退院した。2009 年 2 月 19 日、被験者は外来で追跡調査のための検査を受け、検査では AST 値及び ALT 値がそれぞれ 55 IU/L 及び 22 IU/L までさらに低下していた。2009 年 2 月 19 日、A 型肝炎及び胆石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、A 型肝炎（生命を脅かすもの）はベリムマブと多分関連なく、胆石症（重度）はベリムマブと関連ないと判断した。また治験責任医師は、A 型肝炎の最も可能性の高い原因は感染であり、胆石症の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、A 型肝炎及び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	PE005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01491
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（左腕の蜂巣炎［感染の種類不明］）

被験者 PE005-005 は 48 歳アラスカ人又はアメリカインディアン男性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 1 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 3 月 6 日に最終投与を受け、計 13 回投与を受けた。被験者の病歴には、甲状腺機能低下症が含まれていた[1]。被験者の継続中の疾患には、骨減少症が含まれていた。被験者の併用薬には、プレドニゾン、アザチオプリン、炭酸カルシウムビタミン D、及びレボチロキシンが含まれていた。

被験者は、2008 年 10 月 16 日に左手中指の末節骨の後側に小さな傷があることに気付いたと報告した。被験者は左手の疼痛及び腫脹は否定した。右腕にベリムマブの 9 回目の投与を行った 2008 年 10 月 18 日、左肘の高さにリンパ節が認められ、左手に炎症及び疼痛のわずかな徴候が認められた。2008 年 10 月 22 日、被験者は左手が前腕にかけて著しく大きくなり、左腕まで進行しつつあり、また炎症及び強い痛みの徴候があって、緊急治療室を受診した。被験者は左腕の蜂巣炎と診断され、dicloxacillin の投与を受けた。2008 年 10 月 24 日、被験者は抗生物質の非経口投与のため、入院した。Dicloxacillin の投与は中止され、oxacillin の静脈内投与が開始された。臨床検査結果では、白血球数 11300（単位は報告されず）及び桿状球 5%であった。2008 年 10 月 31 日、臨床検査結果では、白血球数 5130 及び桿状球 5%で、被験者は炎症のわずかな徴候を伴って退院となった。2008 年 11 月 1 日、セファレキシンの投与が開始された。2008 年 11 月 8 日、セファレキシンの投与は終了し、蜂巣炎は回復とみなされた。

ベリムマブの投与はこの事象により中断された。被験者の次の投与は 2008 年 12 月 13 日であった。治験責任医師は、蜂巣炎（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：
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	PH001-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01123
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蕁麻疹（治験薬に対する過敏症反応に続発した蕁麻疹）

被験者 PH001-017 は 39 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 3 月 24 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、滑液嚢腫、記憶傷害、及びベーカー嚢胞切除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、甲状腺機能低下症が含まれていた。被験者の併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、及びレボチロキシンが含まれていた。

2008 年 4 月 15 日、ベリムマブの初回投与で 15 分注入を行ったところ、結膜下充血、全身に丘疹及びそう痒症（蕁麻疹）が発現した。蕁麻疹は顔の毛髪の生え際及び上下肢に認められた。注入は中止され、被験者はジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾンの静脈内投与、並びにアセトアミノフェンの経口投与を受けた。蕁麻疹は 30 分後に回復した。蕁麻疹の回復から 30 分後に、ベリムマブの注入を本来の半分の速度で再開した。治験薬の注入を再開した際、蕁麻疹の再発は認められなかったが、注入終了後すぐに蕁麻疹が認められた。被験者はジフェンヒドラミンの 2 回目の静脈内投与を受け、蕁麻疹は回復した。蕁麻疹は 2008 年 4 月 15 日に回復とみなされた。その後のベリムマブ注入前には、蕁麻疹に対して前治療薬（ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン、及び／又はプレドニゾン）の投与が行われ（2009 年 3 月 24 日の最終投与を除く）、蕁麻疹は発現しなかった。

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。ベリムマブの 2 回目及びその後の注入では、蕁麻疹の再発は認められなかった。治験責任医師は、蕁麻疹（軽度）はベリムマブと関連ありと判断した。

治験依頼者の見解：

蕁麻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	PH001-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01290
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（黄色ブドウ球菌感染に続発した左脛骨の遠位 2/3 の蜂巣炎）

被験者 PH001-018 は 35 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 3 月 24 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。SLE 以外のその他の病歴又は継続中の疾患は報告されなかった。被験者の併用薬には、プレドニゾン及びカルシウムが含まれていた。

2008 年 5 月 15 日、被験者は脚を鉄の棒にぶつけた後、左脚裂創（3 cm×1.1 cm）が持続していた。被験者は、近くの医療センターを受診し、傷の手当てを受け、2008 年 5 月 16 日から 2008 年 5 月 19 日まで、アモキシシリンの投与を受けた。2008 年 5 月 20 日にベリムマブの 3 回目の投与を受けた際、アモキシシリンはクロキサシリンに変更された。ベリムマブの 4 回目の投与日である 2008 年 6 月 17 日、脚の傷は乾燥しており、紅斑は改善が認められ、圧痛は認められていなかった。

ベリムマブの 4 回目の投与から 12 日後の 2008 年 6 月 29 日、被験者は左脛骨の遠位 2/3 に、蜂巣炎の徴候及び症状が認められた。これは、氾濫した水の中を歩いた 3 日後に発現した。被験者は紅斑が増加し、傷の部位から黄色い分泌物がにじみ出て、発熱及び鼠径部のリンパ節腫脹が伴っていた。2008 年 7 月 2 日に被験者は入院した。被験者は oxacillin 及びアセトアミノフェンの静脈内投与を受けた。2008 年 7 月 3 日、治療はクロキサシリンの静脈内投与に変更され、これは 2008 年 7 月 5 日に中止された。2008 年 7 月 4 日、治療はアンピシリン／スルバクタムに変更された。被験者の要望により、被験者は退院した。追跡調査来院では、傷は乾燥しており、治癒していた。下肢の身体診察にて、創縁は十分に凝固及び乾燥しており、圧痛、周囲組織の紅斑、左脚の遠位 2/3 の浮腫は認められなかった。2008 年 7 月 9 日、蜂巣炎は回復とみなされた。2008 年 7 月 10 日、被験者はアンピシリン／スルバクタムの投与を終了した。

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、蜂巣炎（中等度）はベリムマブと関連なく、外傷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、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	PH004-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01707
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（ループス腎炎フレア）

被験者 PH004-010 は 18 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 14 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 3 月 16 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、尿路感染が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、慢性疾患の貧血が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、硫酸鉄、ジルチアゼム、プレドニゾン、及びエポエチンベータが含まれていた。

Day 308 の治験来院であった 2009 年 2 月 15 日、被験者の血清クレアチニンは 3.4 mg/dL に上昇していた。Day 336 の治験来院であった 2009 年 3 月 16 日、血清クレアチニンは 6.8 mg/dL に増加していた。排尿困難、頻尿、不眠症、食欲不振、頭痛又は浮動性めまいの症状は認められなかった。約 1 週間後、被験者はめまい及びむくみがあった。2009 年 3 月 27 日ごろ、浮動性めまい及び腹部膨満感は持続しており、嘔吐 2 回、尿量減少、及び腹部膨大が伴っていた。

ベリムマブの 14 回目の投与から 14 日後の 2009 年 3 月 30 日、被験者は追跡調査の検査のため、治験実施施設に来院した。その際、乏尿及び夜間頻尿の報告はなかった。身体診察では、浮腫、頬部皮疹、又は脱毛症は認められなかった。被験者のバイタルサインは安定していた。2009 年 3 月 30 日の臨床検査結果では、部分的な代償性代謝性アシドーシス（pH 7.24、pCO2 21.7、pO2 115.2、及び HCO3 9.1）が認められ、血清クレアチニンは 8.8 mg/dL と上昇しており、BUN 91.9 mg/dL、ナトリウム 114 mmol/L、カリウム 4.9 mmol/L、イオン化カルシウム 1.03 mmol/L、及びリン酸 7.4 であった。2009 年 3 月 30 日、尿検査では、尿アルブミン 4+、RBC 10～12/hpf、PC 8～10/hpf、及び硝子円柱はカバーガラス 1 枚あたり 5 であった。被験者はループス腎炎と診断され、これは 2009 年 3 月 19 日に開始したとみなされ、被験者はさらなる評価のために入院した。血液透析のポートとして使用するために、内頚静脈カテーテルが挿入された。被験者は緊急血液透析治療を受け、シクロホスファミド及びメチルプレドニゾロンの注入、並びに乾燥水酸化アルミニウムゲルの投与を受けた。また、骨粗鬆症の予防として、カルシウムが投与された。2009 年 4 月 7 日、被験者の状態は改善及び安定しており、被験者は退院した。退院時の処方薬には、シプロフロキサシン、水酸化アルミニウムゲル、プレドニゾン、ジルチアゼム、及びラニチジンが含まれていた。

2009 年 5 月 11 日、被験者の血清クレアチニンは 6.5 mg/dL であった。シクロホスファミドのパルス静注及び透析は継続された。2009 年 7 月 15 日、被験者の血清クレアチニンは 6 mg/dL であった。2009 年 8 月 6 日、被験者は週 2 回血液透析治療を受けており、臨床的に安定していたが、蛋白尿は依然として認められた。経口プレドニゾンの用量は徐々に漸減されていた。ループス腎炎は回復とみなされた。被験者は慢性腎疾患の患者として治療されていた。被験者は長期間の血液透析が必要であり、腎移植が必要である可能性がある。

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（中等度）はベリムマブと多分関連なく、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、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00990
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性肺炎（非定型アシネトバクタールオフィイ肺炎） 敗血症性ショック（敗血症性ショック）

被験者 PH005-005 は 23 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 31 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 1 月 8 日に最終投与を受け、計 13 回投与を受けた。被験者の病歴には、脾臓膿瘍及び脾摘が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、貧血及び甲状腺機能亢進症が含まれていた。被験者の併用薬には、プレドニゾン、カルシウム／ビタミン D、methimazole、及びプロプラノロールが含まれていた。

ベリムマブの初回投与日であった 2008 年 1 月 31 日、被験者は悪寒及び発熱を発現し、腹痛及び 4 回の緩い水様便が伴っていた。また、体の脱力及び呼吸困難を訴えた。2008 年 2 月 1 日、被験者は入院した。被験者のバイタルサインは安定していた（血圧 110/80 mmHg、脈拍 100 bpm、呼吸数 24 回／min、及び体温 38.7°C）。臨床検査では、白血球増加を伴うヘモグロビン減少、分葉核球優位、便検査正常、ナトリウム減少、カリウム減少、及び軽度の高窒素血症が認められた（臨床検査値は提供されず）。胸部 X 線検査では、左下肺野、心臓周囲に肺浸潤が認められた。被験者は細菌性肺炎と診断され、レボフロキサシンの静脈内投与、アセトアミノフェン、erdosteine の投与、及び酸素吸入が行われた。その後、冷湿な四肢、触診性血圧、頻呼吸、及び頻脈が認められた。被験者は敗血症性ショックの状態にあると評価され、直ちに集中治療室に転床となった。その後の臨床検査結果では、重度の代謝性アシドーシス、白血球増加（55,100）、及び高窒素血症が認められた。経鼻胃管（NGT）からコーヒー残渣様の排液が認められ、また無尿であった（20 cc/日）。セフェピム、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、及びフロセミドを含む薬剤の静脈内投与が開始された。レボフロキサシンの投与は中止された。静脈内投与されたその他の薬剤には、重炭酸ナトリウム、ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、トラネキサム酸、ビタミン K[1]、及びヒドロコルチゾンが含まれていた。アシドーシスの持続及び傾眠状態の発現のため、被験者は挿管され、フェノテロール／イプラトロピウムを用いた噴霧を伴う人工呼吸が開始された。血液培養は細菌発育陰性で、尿レジオネラ抗体検査は陰性であった。

2008 年 2 月 2 日、被験者は依然として発熱が認められ（38.5°C）、収縮期血圧は 60～90 mmHg で変動していた。尿量は 30～50 cc/h に改善し、アシドーシスは回復し始めた。上部消化管出血が認められず、NGT 栄養が開始された。その他の治療には、pantoprazole の静脈内投与、スクラルファート及びコルヒチンの投与が含まれていた。気管内チューブ穿刺グラム染色では、グラム陽性球菌（シングル）が認められ、その後の培養では、現在の抗菌薬に感受性のあるアシネトバクター種の中等度発育が認められた。被験者はミオクローヌス反射が認められ、発作が 2 回あり、ジアゼパムの静脈内投与が行われた。フェノバルビタールの負荷用量及び維持用量での静脈内投与が開始された。発作は、敗血症性プロセスの一部、電

解質障害、又は薬剤誘発性のいずれかであると評価された。シプロフロキサシンの投与は直ちに中止された。被験者は低カルシウム状態（1.6 mg/dL）で、カルシウムの静脈内投与が行われた。夕方、被験者の血圧は 90/60 mmHg と安定しており、尿量は 2.67 L/日と適切であった。しかし、高窒素血症は依然として持続していた（クレアチニン 261 mg/dL）。

2008 年 2 月 3 日、被験者に熱はなく、バイタルサインは安定しており、尿量は 1.92 L/日と適切であった。強心薬及び血管収縮薬の静脈内投与はその後漸減され、中止された。トラネキサム酸（用量調整）、pantoprazole（用量調整）、フェノバルビタール（用量調整）、及びヒドロコルチゾン（用量減量）を含む薬剤の静脈内投与が継続されていた。methimazole 及びカルシウムの投与も開始された。被験者は抜管された。再度行われた臨床検査では、クレアチニンは正常で、WBC 数は 24,500（単位報告なし）と改善していた。敗血症性ショックはこの時点で回復とみなされた。

2008 年 2 月 4 日、pantoprazole の投与が開始され、トラネキサム酸の投与は継続された。被験者は一般病棟に転床し、食事は十分に摂れていた。ステロイドの静脈内投与はプレドニゾンに変更された。被験者の WBC 数は 9,800（単位報告されず）で、フェノバルビタールは中止された。しかし、低グレードの発熱、頻脈、及び頻呼吸が発現した。感染のその他の明らかな病巣（静脈炎又は排尿困難）はなく、肺浸潤の進行及び左胸水の発現のため、肺病変の進行がやはり発熱の原因であるだろうと評価された。

2008 年 2 月 5 日、被験者は低カリウム血症のため、カリウムの投与を受けた。2008 年 2 月 7 日、セフェピムはピペラシリン／タゾバクタムに変更され、アジスロマイシンは継続された。フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物水和物の噴霧の頻度は増加された。被験者は、依然として断続的な低グレードの発熱が認められ、口角炎及び口蓋潰瘍が伴っていた。被験者はおそらく真菌感染（カンジダの可能性）であると診断され、ナイスタチンの投与を受けた。被験者はアセトアミノフェン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与も受けた。左半胸郭の超音波検査では、胸膜液が約 162 cc 認められ、被包化及び隔隔壁化していた。入院 8 日目、再度行われた全血算では、ヘモグロビンは低値（103 mg/dL）で、WBC 数は 7,600（単位は報告されず）で、断続的な発熱はあるが、正常であった。2008 年 2 月 8 日、被験者は硫酸鉄の投与を受けた。2008 年 2 月 9 日、アジスロマイシン及びトラネキサム酸は中止された。2008 年 2 月 10 日、methimazole の用量は増量された。入院 9 日目、被験者は解熱していた。2 次元心エコーでは心炎のエビデンスは認められなかった。

2008 年 2 月 11 日、細菌性肺炎は回復とみなされ、被験者は退院した。被験者は退院前に肺炎球菌ワクチンの接種を受け、自宅用に以下の薬剤が処方された：プレドニゾン、methimazole、硫酸鉄、カルシウム、pantoprazole、ナイスタチン、及びスルタミシリン。

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、細菌性肺炎（生命を脅かすもの）及び敗血症性ショック（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連ないが、これらの事象は脾摘による被験者の免疫抑制状態及びループス活動性に関連していると判断した。

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、細菌性肺炎及び敗血症性ショックと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01423
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃炎（胃炎）

被験者のその他の病歴には、2007 年 2 月 12 日の細菌性肺炎及び敗血症性ショックによる入院が含まれていた（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00990）。被験者の併用薬には、プレドニゾン、カルシウム／ビタミン D、ビタミン C、ビタミン E、ヒドロキシジン、及びレボセチリジンが含まれていた。

ベリムマブの 9 回目の投与から 26 日後の 2008 年 9 月 9 日、被験者は急性胃炎のため入院した。被験者は、非放散性の心窩部痛の強度が増し、数回嘔吐した。発熱、メレナ又は下痢は認められなかった。被験者はエソメプラゾールを服用し、これにより腹痛は部分的に緩和された。身体診察にて、顔面、体幹、及び四肢に蕁麻疹様皮疹が認められ、脱毛症、頬部皮疹／円板状皮疹、又は口腔内潰瘍形成は伴っていなかった。心臓及び肺は清澄で、腹部は柔らかく、左臍周囲部に直接的な圧痛があり、筋性防御又は反跳痛は認められず、正常活動性の腸音で臓器肥大は認められなかった。被験者は急性胃炎のため、及び急性膵炎を除外するために入院した。被験者は、エソメプラゾール投与、hyoscine の静脈内投与、メトクロプラミドの静脈内投与、アルミニウム／マグネシウム及びプレドニゾンの投与を受けた。また、生理食塩水の静脈内輸液も行われた。

2008 年 9 月 10 日、臨床検査結果では、ナトリウム 140 mmol/L（正常範囲 137～145 mmol/L）、カリウム 4.1 mmol/L（正常範囲 3.5～5.1 mmol/L）、ヘマトクリット 0.43（正常範囲 0.37～0.47）、ヘモグロビン 140 g/L（正常範囲 110～150 g/L）、WBC 9.4×10^9/L（正常範囲 $4.3\sim10\times10^9$/L）、分葉核球 0.68（正常範囲 0.5～0.7、単位報告されず）、好酸球 0.01（正常範囲 0.00～0.05、単位報告されず）、リンパ球 0.27（正常範囲 0.2～0.4、単位報告されず）、単球 0.04（正常範囲 0.00～0.07、単位報告されず）、及び血小板 503 g/L（正常範囲 150～400 g/L）であった。胃炎は 2008 年 9 月 16 日までに回復とみなされ、被験者は退院した。プレドニゾン、ビタミン E、及びビタミン C の投与は継続された。

この事象によりベリムマブの投与は中断された。被験者の次の投与は 2008 年 10 月 9 日であった。治験責任医師は、胃炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、消化性潰瘍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、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	RO007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01382
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	膿瘡（細菌性の病因を示唆する臨床検査報告を伴う左ふくらはぎ前面の膿瘡）

被験者 RO007-001 は 52 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 8 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 6 月 21 日に最終投与を受け、計 13 回投与を受けた。被験者の病歴には、蜂巣炎、肺炎、うつ病、結節性紅斑、腎結石除去、及び深部静脈血栓症が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、鉄欠乏性貧血、甲状腺腫、胃食道逆流性疾患、骨粗鬆症、鼻出血、血栓後症候群、血管脆弱化、及びうっ滞性皮膚炎が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、acenocoumarol、ブロムヘキシン、メトトレキサート、プレドニゾン、diosmin、ヘスペリジン、スクラルファート、葉酸、アスコルビン酸、rutoside、アセトアミノフェン、カルシウム、ビタミン D3、硫酸鉄、メトクロプラミド、及びクラリスロマイシンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 25 日後の 2008 年 6 月 19 日、外傷後の出血性水疱性病変（"flicterna"）が発現し、12 日間継続した。2008 年 6 月 21 日、16 日間のクラリスロマイシン投与が開始された。2008 年 6 月 21 日、被験者は 13 回目のベリムマブ投与を受けた。2008 年 7 月 2 日、尿再検査のための予定外の来院時に、左ふくらはぎ前面に膿瘡が認められた。病変は、左ふくらはぎ前面の円形の水膨れ（bullae）で、大きさは 3 cm、血のかさぶたで覆われており、病変部周囲には炎症があると説明された。被験者は発熱又は局所リンパ節腫脹は認められず、日常活動は障害されなかった。

2008 年 7 月 8 日、被験者は皮膚科医による評価を受け、評価及びモニタリングのため入院した。被験者は、エリスロマイシンの経口投与、ノルフロキサシンの投与、及びホウ酸の局所投与を受けた。2008 年 7 月 9 日、病変からの分泌物の顕微鏡的検査で、多形核顆粒球、フィブリン及びペアのグラム陽性球菌の頻度が比較的高く、intraleucocytes はまれであった。鼻からの滲出液の細菌叢は正常であった。喉からの浸出液の培養では、β溶血性連鎖球菌及び酵母は検出されず、ふくらはぎ病変からの分泌物にも酵母は認められなかった。尿培養は陰性であった（＜1000 UFC/mL）。ふくらはぎ病変の分泌物による好気性培養の細菌学的検査では、48 時間後で発育は認められなかった。真菌学的検査では酵母は認められなかった。被験者は細菌学的炎症性症候群を有しており、白血球減少（3300/mL）を伴っていた。2008 年 7 月 16 日、被験者は退院し、左ふくらはぎの膿瘡、慢性末梢静脈不全、混合性結合組織病（診断は裏付けられず）、及び肝臓血管腫と診断された。

追跡調査来院での身体診察にて、左ふくらはぎ前面の膿瘡は改善が認められた。新たに発現した重篤でない事象であるびらんが報告され、大きさは 2 cm で、病変部周囲の炎症の徴候は認められなかった。2008 年 8 月（日付不明）から、dextranomer パウダーの局所塗布が隔日で行われた。2008 年 8 月 16 日、膿瘡は回復とみなされた。2008 年 8 月 17 日、感染又

は病変部周囲の炎症の徴候は認められなかった。びらんは直径 2.3 cm の大きさであった。2008 年 8 月 29 日までに、びらんの直径は 2 cm となり、感染又は炎症の徴候は認められなかった。被験者は皮膚科医によるさらなる診察を拒否した。

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、膿瘡（軽度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、外傷後水疱性病変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：
膿瘡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	RU005-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00962
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：肺のアレルギー性浮腫）

被験者 RU005-004 は 53 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 12 月 17 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、計 3 回投与を受けた。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。被験者の最終投与は 2008 年 1 月 16 日であった。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、骨粗鬆症が含まれていた。被験者の併用薬には、nimesulide が含まれていた。

病院の手順の一部として、被験者はベリムマブの初回注入前に、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの前投薬を受けた。初回（前投薬あり）及び 2 回目（前投薬なし）の注入は問題なく行われた。2008 年 1 月 16 日、ベリムマブの 3 回目の注入中の 11:20 に、被験者は息切れ、体の震え、及び顔面充血を訴えた。ベリムマブの注入は中止された。胸部 X 線検査で、肺間質の浮腫の徴候が認められた。肺のパターンでは、間質組織の反応を伴う血管周囲病変の増加が認められた。心電図検査の結果は特に異常はなかった。血液検査の結果から、低酸素症及びアルカローシスが認められた。11：30、pCO2 36.4 mmHg（正常範囲：10～15 mmHg）、pO2 55.5 mmHg（正常範囲：70～80 mmHg）、Hb 94 g/L（正常範囲：120～150 g/L）、及びカリウム 3.1 mmol/L（正常範囲：3.6～5.2 mmol/L）であった。被験者は、酸素－エタノール 96%吸入、プレドニゾロン静脈内投与、chloropyramine hydrochloride 静脈内投与、及びリンゲル液静脈内投与を受けた。16：00、pCO2 20.4 mmHg、pO2 72 mmHg、Hb 100 g/L、及びカリウム 4.2 mmol/L で、注入に伴う反応の症状は回復した。その他の治療には、血栓塞栓症予防のためのヘパリン投与（2008 年 1 月 17 日～2008 年 1 月 24 日）、胃腸保護のためのオメプラゾール投与（2008 年 1 月 18 日～2008 年 1 月 24 日）、及び SLE 活動性に対するメチルプレドニゾロン静脈内投与（2008 年 1 月 18 日～2008 年 1 月 20 日）が含まれていた。2008 年 1 月 24 日、Hb は 94 g/L であった。治験責任医師は、注入に伴う反応は回復とみなし、被験者は退院した。

ベリムマブの投与は注入に伴う反応により中止された。治験責任医師は、注入に伴う反応（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連ありと判断した。

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	RU005-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01572
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（上腕の無菌性骨壊死）

被験者 RU005-007 は 49 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 5 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、計 8 回投与を受けた。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。被験者の最終投与は 2008 年 10 月 22 日であった。被験者の病歴には、血腫感染、末梢性感覚ニューロパチー、及び皮膚潰瘍が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、骨端症、胆石症、胃炎、慢性扁桃炎、静脈瘤、肥満、尿路結石、高血圧、血管性脳症、クッシング症候群、及びリンパうっ滞が含まれていた。被験者の併用薬には、プレドニゾロン、アザチオプリン、メトプロロール、及びインダパミドが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目の投与から 14 日後の 2008 年 11 月 5 日、左肩関節の重度の疼痛、機能障害、及び低グレードの発熱が発現した。被験者は nimesulide 及びトルペリゾンの投与を受けた。2008 年 11 月 26 日、放射線学的検査にて、骨壊死（上腕骨頭の無菌性壊死）が認められた。2008 年 12 月 1 日、被験者は骨壊死のため入院した。ECG にて、洞律動、心房内伝導遅延、心室肥大の疑い、及び心室波形の異常を伴う単一心房の期外収縮が認められた。血球数、血液生化学検査、免疫学的検査、及び尿検査の結果は正常範囲内であったが、血中免疫複合体は 288 であり（正常範囲：＜200）、尿検査では WBC は 8～10 であった（正常範囲は報告されず）。Nimesulide 及びトルペリゾン塩酸塩の投与は中止された。2008 年 12 月 1 日、pentoxifylline の静脈内投与、及びオメプラゾール、カルシウム／コレカルシフェロール、アレンドロン酸、トフィソパム、ケトプロフェン、wobenzym、ブロメライン[1]の投与が開始された。

被験者の入院中、いくつかの異なる診断がなされた。2008 年 12 月 3 日、心エコー検査にて左心房の中等度の肥大、左室の収縮能の中等度の低下を伴う拡張能障害が認められ、心臓弁は特に異常は認められなかった。上部消化管内視鏡検査にて、表在性の前庭部胃炎及び十二指腸逆流が認められた。2008 年 12 月 4 日、尿培養にてクレブシエラ・ニューモニエの発育が認められた。被験者は尿路感染の治療のため、アモキシシリン／クラブラン酸[1]の投与を受けた。2008 年 12 月 8 日、腹部の超音波検査にて、脂肪肝蔵症、胆石症、及び慢性腎盂腎炎が認められた。2008 年 12 月 9 日、脊髄の密度測定にて、骨ミネラル濃度は概ね年齢特異的であった。2008 年 12 月 10 日、被験者はステロイド節約効果を得るため、及び SLE の活動性をコントロールするため、メトトレキサートの静脈内投与を受けた。追跡調査として行った臨床検査の結果では、トランスアミラーゼの増加は認められなかった。2008 年 12 月 18 日、pentoxifylline 及びオメプラゾールの投与は中止され、骨壊死は後遺症を伴って回復とみなされ、被験者は退院した。2008 年 12 月 19 日、メトトレキサートの経口投与が開始された。

ベリムマブの投与はこの事象のため中止された。治験責任医師は、骨壊死（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の見解：

骨壊死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	RU007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01138
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	関節膿瘍（右肘関節の滑液包膿瘍）

被験者 RU007-001 は 53 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 11 月 14 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 10 月 14 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、尺骨骨折、子宮平滑筋腫、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、心筋症、クッシング症候群、白内障、変形性関節症、骨粗鬆症、尿路結石、関節可動域低下、脊柱後弯症、本態性高血圧、及びリンパうっ滞が含まれていた。被験者の併用薬には、メチルプレドニゾロン、ジクロフェナク、アルファカルシドール、及びアジスロマイシンが含まれていた。

2008 年 4 月 1 日、右肘関節の充血、疼痛、及び浮腫の症状が発現した。ベリムマブの 7 回目の投与から 13 日後の 2008 年 4 月 21 日、被験者は関節膿瘍（右肘）の治療のため、入院した。被験者は ketorolac tromethamine 及びセフトリアキソンの投与を受け、これにより右肘関節の疼痛及び腫脹は軽減した。関節膿瘍は 2008 年 5 月 4 日までに回復とみなされた。被験者は外科的治療を拒否し、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、関節膿瘍（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE、及び尺骨の骨折並びに骨接合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、関節膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW004-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01119
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	アナフィラキシー反応（アナフィラキシー） 血管浮腫（血管浮腫） 帯状疱疹（帯状疱疹－左 C4）

被験者 TW004-008 は 34 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 11 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回かつ唯一の投与を受けた。被験者はこの有害事象のため治験を中止した。被験者の病歴には、気管支炎、せつ、鼻咽頭炎、口腔カンジダ、上気道感染、脳血管発作、腎嚢胞、線維嚢胞性乳腺疾患、血管浮腫、蕁麻疹、及び高血圧が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、原発性小脳変性症及び脳微小血管症が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、ジピリダモール、アザチオプリン、及びインダパミド／ペリンドプリルが含まれていた。

2008 年 4 月 11 日、ベリムマブの初回投与での注入開始 10 分後、アナフィラキシー及び血管浮腫が発現した。被験者はベリムマブを 35 mL 投与され、その時点でそう痒を訴え、その後発疹が発現した。注入は直ちに中止された。被験者を緊急治療室に移動させ、緊急治療室で呼吸困難が認められた。被験者は、デキサメタゾン静脈内投与、ジフェンヒドラミン静脈内投与、塩化ナトリウム静脈内投与、及びマグネシウム、シプロヘプタジン、プレドニゾロン、並びにセチリジンの投与を受けた。2008 年 4 月 11 日、アナフィラキシー及び血管浮腫は回復し、被験者は緊急治療室から退院した。2008 年 4 月 18 日、被験者はアナフィラキシー及び血管浮腫の追跡調査のため来院し、被験者の状態は安定と説明された。

ベリムマブの投与は血管浮腫のため中止された。治験責任医師は、アナフィラキシー（生命を脅かすもの）及び血管浮腫（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連ありと判断した。

ベリムマブの最終投与から 13 週間後の 2008 年 7 月 11 日に、重篤な有害事象である帯状疱疹（軽度）が発現し、これはベリムマブと関連なく、2008 年 7 月 18 日までに回復した。

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、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。アナフィラキシー及び血管浮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	TW005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01534
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	出血性膀胱炎（出血性膀胱炎） 尿路感染（尿路感染）

被験者 TW005-006 は 29 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 2 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 1 月 16 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、前庭障害、甲状腺機能亢進症、消化性潰瘍、薬物過敏症（サラゾピリン）、ウイルス性結膜炎、毛包炎、胃腸炎、感染性皮膚潰瘍、上気道感染、尿路感染、大脳萎縮、注意力障害、記憶障害、失神、脳血管炎、湿疹、そう痒症、及び表在性静脈炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、爪真菌症、骨粗鬆症、回帰性リウマチ、側弯症、シェーグレン症候群、及び皮膚サルコイドーシスが含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、及びアザチオプリンが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目の投与から 19 日後の 2008 年 11 月 12 日、出血性膀胱炎及び尿路感染の症状が発現した。血尿が認められ、被験者はさらなる管理のために入院した。臨床検査結果は、WBC 6.97 K/μL（正常範囲：5.0～1.0 K/μL）及びヘモグロビン 10.4 g/dL（正常範囲：12.2～18.1 g/dL）であった。尿検査では、蛋白 1+（正常値：陰性）、WBC＞100 HPF（正常範囲：0～5 HPF）、RBC 50～80 HPF（正常範囲：0～2 HPF）、及び潜血 5+（正常範囲：陰性）であった。被験者は、cephradine 静脈内投与、ゲンタマイシン静脈内投与、及びセファレキシン、phenazopyridine、並びにストロカインの投与を受けた。被験者の状態は改善し、2008 年 11 月 14 日にゲンタマイシンの投与は中止された。2008 年 11 月 15 日、尿検査では、蛋白陰性、WBC 2～5 HPF、RBC 0～2 HPF、及び潜血陰性であった。2008 年 11 月 17 日に cephradine の投与は中止され、2008 年 11 月 19 日に phenazopyridine 及び strocain の投与は中止された。2008 年 11 月 19 日、出血性膀胱炎は回復とみなされ、被験者は退院した。2008 年 11 月 22 日、尿路感染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、出血性膀胱炎（中等度）及び尿路感染（中等度）はベリムマブと多分関連なく、性交経験のある女性でよくみられる感染性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、出血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	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01034
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱）

被験者 TW007-005 は 23 歳アジア人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 15 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 12 月 16 日に最終投与を受け、計 14 回投与を受けた。被験者の病歴には、聴力障害、インフルエンザ、尿路感染、食欲減退、関節痛、筋肉痛、浮動性めまい、不眠症、不正子宮出血、女性外陰部潰瘍、ざ瘡、接触性皮膚炎、及び末梢冷感が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、慢性中耳炎、上気道感染、膣感染、卵巣嚢胞、子宮ポリープ、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、ジピリダモール、ヒドロキシクロロキン、シクロホスファミド、バルサルタン、アルミニウム／マグネシウム／ジメチコン、フロセミド、アムロジピン、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 3 回目の投与から 12 日後の 2008 年 2 月 24 日、全身の疼痛が発現し、40℃以上の発熱が認められた。また、顔面紅斑、軽度頭痛、及び息切れも認められたが、上気道感染の症状はなかった。嘔吐及び下痢が 1 回あった。被験者は、アセトアミノフェンを服用し、体温は一時的に低下した。2008 年 2 月 25 日、熱が 39° C に達したため、被験者はクリニックを受診した。被験者はその時点で入院となった。入院時の臨床検査では、WBC 5900/μL、分葉核好中球 90%、C 反応性蛋白 37.31 mg/L、赤血球沈降速度 104 mm/hr、C3 80.6 mg/dL、及び C4 30.3 mg/dL であった。尿検査では、蛋白尿 500 mg/dL、RBC 18/μL、WBC 42/μL、及び上皮細胞 9/μL であった。2008 年 2 月 26 日のその他の臨床検査では、インフルエンザ B 抗体陽性であった。被験者はセフトリアキソンの投与を受け、解熱した。2008 年 2 月 27 日、被験者は退院し、発熱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、発熱（中等度）はベリムマブと多分関連なく、ウイルス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、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	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01653
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（大腿骨頭の虚血性骨壊死、左股関節）

病歴として、2008 年 2 月 25 日の発熱による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01034 を参照）、及び 2008 年 7 月 20 日の骨壊死（大腿骨頭の虚血性骨壊死、左股関節）（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01328 を参照）が追加された。併用薬に、アムロジピン、バルサルタン、シクロホスファミド、ヒドロキシクロロキン、アルブミン／マグネシウム／ジメチコン、メチルプレドニゾロン、ジピリダモールが含まれていた。

2009 年 1 月 11 日、ベリムマブの 14 回目の投与から 26 日後に、被験者は左股関節痛増悪を訴えた。ジクロフェナクで治療された。2009 年 1 月 15 日、骨盤の X 線フィルムで、左大腿骨頭の虚血性壊死（骨壊死）と一致する扁平化が明らかになり、アセトアミノフェンとメフェナム酸による治療が開始された。2009 年 2 月 1 日、被験者は入院し、2009 年 2 月 2 日、左人工股関節全置換術を受けた。入院時の臨床検査で、Hb 9.3 g/dL と Hct 28.1%以外に異常はなかった。被験者は本処置に十分耐えることができた。入院中、セファゾリン、濃厚赤血球、ビタミン K1、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アトロピン、シサトラクリウム、フェンタニル、リドカイン、メペリジン、メチルプレドニゾロン、ネオスチグミン、プロポフォール、セボフルラン、ドキシラミンが投与された。2009 年 2 月 5 日、骨壊死は回復と判断され、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、骨壊死（中等度）はベリムマブと関連なし、併用薬のメチルプレドニゾロン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、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	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01328
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（大腿骨頭の虚血性骨壊死、右股関節）

病歴として、2008 年 2 月 25 日の発熱による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01034 を参照）が追加された。併用薬に、ジピリダモール、ヒドロキシクロロキン、シクロホスファミド、バルサルタン、アルミニウム／マグネシウム／ジメチコン、フロセミド、アムロジピン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 1 日、被験者はここ 3～4 ヵ月間にわたる跛行、右股関節痛、両側の膝痛、右脚の筋力低下を報告した。2008 年 6 月 3 日、ベリムマブの 7 回目の投与日に、被験者は右股関節痛を訴えた。骨盤の X 線フィルムは、硬化変化を伴う大腿骨頭の扁平化及び右側の放射線透過性を示し、虚血性壊死（骨壊死）と一致していた。スリンダクの投与が開始され、手術が予定された。2008 年 7 月 20 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 19 日後に被験者は入院し、2008 年 7 月 21 日、骨壊死に対する右股関節の人工関節全置換術を受けた。被験者は本処置に十分耐えることができた。入院中、セファゾリン、濃厚赤血球、ケトロラク、ビタミン K1、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アトロピン、セファゾリン、フェンタニル、イソフルラン、メペリジン、メチルプレドニゾロン、ロクロニウム、スリンダク、トラマドール／アセトアミノフェンが投与された。2008 年 7 月 25 日、被験者は退院し、その時点で骨壊死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、骨壊死（中等度）はベリムマブと関連なし、併用薬のメチルプレドニゾロン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、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	TW008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01039
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱）

被験者 TW008-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳アジア人女性。2008 年 1 月 31 日、ベリムマブ 1.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 30 日で、計 14 回投与された。病歴は、胃腸出血、胃腸血管炎、倦怠感、末梢性浮腫、気管支炎、蜂巣炎、子宮頚管炎、胃腸炎、神経性帯状疱疹感染、カンジダ症、口腔ヘルペス、骨盤内炎症性疾患、上気道感染、尿路感染、膣感染、関節脱臼（顎関節）、顎関節症候群、皮膚の良性新生物、子宮萎縮、喉頭痙攣、接触皮膚炎、蕁麻疹であった。継続中の病状は、貧血、バセドウ病、甲状腺炎[1]、逆流性食道炎、骨粗鬆症、不眠症であった。併用薬に、カルシウム、プレドニゾロン、プロプラノロール、メチマゾール、ゾルピデム、アンブロキソール、ジプロフィリン、アセトアミノフェン、レボフロキサシン、レボチロキシンが含まれていた。

2008 年 2 月 4 日、38℃までの発熱が生じ、アモキシシリン／クラブラン酸で治療された。2008 年 2 月 8 日、ベリムマブの 1 回目の投与から 8 日後に、評価のために入院した。身体検査で、甲状腺の圧痛以外に感染巣は認められなかった。被験者は 5 年前に甲状腺機能亢進症を診断されており、病状をコントロールするために薬剤を不定期に使用していた。臨床検査結果は、血沈 102 mm/hr、WBC 8900/μL、RBC 3.34×10^{6}/μL、Hb 10 g/dL、Hct 28.5%、血小板数 329×10^{3}/μL であった。感染を完全に除外することができないため、被験者は緊急治療室に留められ、アモキシシリン／クラブラン酸とスルタミシリンによる治療を受けた。生理食塩水、ナトリウム、アセチルサリチル酸も投与された。最終的に、甲状腺の問題が発熱の主な原因だと判断された。メチルプレドニゾロンの追加後に、症状は回復した。2008 年 2 月 10 日被験者は退院し、その時点で発熱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、発熱（中等度）はベリムマブと関連なし、甲状腺炎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、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW009-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01246
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 TW009-008 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。2008 年 4 月 1 日、ベリムマブ 1.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 3 日で、計 14 回投与された。病歴は、気管支炎、サルモネラ菌性胃腸炎、サルモネラ菌性敗血症、上気道感染、尿路感染、骨壊死、めまい、睡眠の質低下、股関節形成、高血圧であった。継続中の病状は、白内障、薬物過敏症（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）、子宮平滑筋腫、不眠症、子宮内膜症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ロラゼパム、アザペンタセン、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 8 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 12 日後に、被験者は、倦怠感、発熱、全身の痛みを伴う悪寒、軽度の排尿困難、夜間頻尿を経験した。緊急治療室を受診し、SLE 再燃を評価するために入院した。臨床検査の結果、C-反応性蛋白 0.97 mg/dL、尿中 WBC 数は多数、尿中細菌は高倍率視野下で 2+、尿中潜血 4+、WBC 数は 8320/μL、桿状核好中球 6%、分葉核好中球 88%であった。*Escherichia coli* 尿路感染と診断され、セファゾリンの静脈内投与で治療された。2008 年 6 月 11 日、経口シプロフロキサシン[1]とセファレキシンによる治療が開始された。2008 年 6 月 12 日の更なる臨床検査の結果は、尿中 WBC、尿中細菌、尿中潜血、血液中 WBC、桿状核好中球、分葉核好中球の各値が減少したことを示した。2008 年 6 月 12 日、被験者は退院した。尿路感染は 2008 年 6 月 24 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、尿路感染（重度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（再発尿路感染）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、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	AR003-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01528
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

被験者 AR003-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 4 月 8 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 9 回投与された。2008 年 11 月 27 日、妊娠検査陽性のために治験中止となった。ベリムマブの最終投与は 2008 年 10 月 21 日であった。病歴は、黄斑及び網膜浮腫、胃炎、胆嚢炎と胆嚢摘出術、肺炎、糸球体腎炎であった。継続中の病状は、クッシング様症状であった。併用薬に、エナラプリル、オメプラゾール、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、メチルプレドニゾロンであった。

2008 年 11 月 4 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 14 日後に、被験者の妊娠検査の結果は血清中 βhCG 陽性であった。2008 年 11 月 6 日、被験者は軽度の子宮出血を経験し、2009 年 11 月 9 日、出血が悪化した。2008 年 11 月 10 日、被験者は受診し、自然流産が疑われたため入院した。2008 年 11 月 11 日、子宮掻爬を受け、合併症はなかった。入院中に、メチルエルゴメトリンとセファレキシンによる治療を受けた、2008 年 11 月 12 日、被験者は退院し、2008 年 11 月 13 日、自然流産は回復と判断された。被験者は既に治験を中止していたため、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、自然流産（中等度）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：

自然流産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	AR005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01554
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 AR005-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 26 歳白人女性。2007 年 9 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 8 回投与された。2008 年 5 月 14 日、妊娠検査陽性のために治験を中止した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 2 月 27 日であった。病歴は、自然流産（2003 年）と胆石及び胆嚢摘出術であった。医薬品安全性データベースによると、被験者の産科病歴は、妊娠 3、出産 1 であった。2 件の妊娠は自然流産に終わった。併用薬に、アセチルサリチル酸、エナラプリル、ヒドロキシクロロキン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 3 月 26 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 28 日後に、被験者は微量の不正子宮出血を報告した。尿妊娠検査は陽性であった。被験者は婦人科に回され、超音波検査から子宮内膜厚が明らかになり、子宮筋層のエコー輝度は均一で、妊娠は認められなかった。2008 年 3 月 28 日、血中 hCG は 710 mIU/mL で、尿中絨毛性ゴナドトロピンは 2140 IU/mL であった。2008 年 3 月 31 日の 2 回目のスクリーニングで、血中 hCG は 301 mIU/mL であった。2008 年 4 月 9 日、経膣超音波検査で、子宮筋層のエコー輝度は均一で、子宮に妊娠又は胎盤残留物は認められなかった。2008 年 3 月 31 日の臨床検査に基づいて、自然流産が診断された。2008 年 3 月 31 日、自然流産は回復と判断された。被験者は既に治験を中止していたため、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、自然流産（重度）はベリムマブと多分関連なし、原因は不明であるとの見解を示した。

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、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	AR005-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00961
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（反応性うつ病）

被験者 AR005-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 27 歳白人女性。2007 年 11 月 5 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 8 回投与された。被験者に妊娠したため、2008 年 7 月 22 日に治験を中止し、ベリムマブの最終投与は 2008 年 4 月 25 日であった。病歴は、頬ポリープと口腔ポリープ、口腔内出血、虫垂炎と虫垂切除術、尿路感染、帝王切開であった。併用薬に、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、ヒドロキシクロロキン、インドメタシン、メチルプレドニゾロン、ナルブフィンが含まれていた。

SLE と診断されて以降、被験者は慢性疾患があることで気分が落ち込み苦悩していた。疲労、倦怠感、緊張性頭痛、非定型胸郭痛、手の重度の関節痛があり、それによって日常活動を行うのが難しかった。被験者は家族の問題も報告した。2008 年 1 月 12 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 8 日後に、被験者は反応性うつ病のために精神科施設に入院した。入院時、ナルブフィンに対する軽度の依存性が認められ、ナルブフィンは胸郭痛のために 2007 年 12 月 25 日から使用していた。入院中、被験者はクロナゼパム、レボメプロマジン、パロキセチンで治療された。2008 年 1 月 22 日、治療レジメンにとトピラメートが追加された。2008 年 1 月 28 日、被験者は退院し、反応性うつ病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、反応性うつ病（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、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	AR005-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01257
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産

病歴として、2008 年 1 月 12 日にうつ病のために入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00961 を参照）が追加された。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、インドメタシン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 5 月 19 日、被験者は治験責任医師に、尿妊娠検査が陽性であったため、全ての SLE 治療を中止したことを伝えた。2008 年 5 月 21 日、ベリムマブの 8 回目の投与（最終投与）から 26 日後に、膣出血及び血塊を伴う下腹痛が生じた。2008 年 5 月 22 日、被験者は治験実施施設を訪れ、出血について婦人科医に相談したことを報告した。被験者に高プロラクチン血症があり、経口避妊薬の使用を中断するよう助言された[1]。婦人科で超音波検査を実施し、胎児又は嚢は認められなかった。自然流産と診断され、2008 年 5 月 30 日、治療的掻爬術が行われ、合併症はなかった。その時点で自然流産は回復と判断された。被験者は既に治験薬を中止していたため、ベリムマブに対する処置は行われなかった。治験責任医師は、自然流産（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。

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。

[1] だが、被験者のリストは 2008 年 2 月 1 日にドロスピレノン／エチニルエストラジオールが中止されたことを示している。従って、受胎／妊娠時に被験者が経口避妊薬を使用していたかどうかは不明である。

被験者番号	AU002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00992
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 AU002-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 47 歳白人女性。2007 年 9 月 10 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 8 月 11 日で、計 14 回投与された。病歴は、手根管症候群及び除圧であった。継続中の病状は、胃運動低下、関節障害、骨減少症、変形性脊椎症、末梢性感覚ニューロパチー、不眠症、腎結石症、神経障害性潰瘍、及び閉経後であった。併用薬に、魚油、グルコサミン、アセトアミノフェン／コデイン、アセトアミノフェン、ビタミン E、ビタミン C、アミトリプチリン、プレドニゾロン、リセドロン酸、レフルノミドが含まれていた。

2008 年 1 月 5 日、被験者は中等度の血尿エピソードが 1 回生じ、その後気分が優れないままであった。2008 年 1 月 21 日、ベリムマブの 6 回目の投与から 14 日後に、被験者は一般開業医を受診し、尿路感染を診断された。アモキシシリンで治療された。2008 年 1 月 23 日、被験者は、発熱、悪寒、排尿困難、両側側腹部痛の 1 晩の病歴で、緊急治療室を受診した。被験者は入院し、静脈内輸液、アモキシシリンの静脈内投与、ゲンタマイシン、パレコキシブ、コデイン、テマゼパムによる治療を受けた。医薬品安全性データベースに報告された他の薬剤に、ミダゾラム、フェンタニル、チオペンタール、グラニセトロンが含まれていた。2008 年 1 月 26 日、被験者は退院した。

2008 年 1 月 31 日、被験者は、尿路感染及び最近の血尿エピソードの原因を調べるため再入院し、膀胱鏡検査を受けた。被験者は 1 晩病院に留まり、2008 年 2 月 1 日に退院した。関連臨床検査結果として、中間尿の顕微鏡検査は、高白血球を示した。血液検査で、低 Hct と低リンパ球が認められ、白血球は軽度の好中球減少を示し、血清中 CRP は高かった。血清中 GGT、ALT、AST は高く、血清中リン酸塩は低かった。血清 eGFR は 69 mL/min/1.72 m^2 であった。腎臓及び膀胱上部の CT スキャンの結果から、髄質海綿腎が強く疑われた。尿路感染は 2008 年 2 月 1 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、尿路感染（重度）はベリムマブと多分関連なし、以前のシクロホスファミド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：

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	BR007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01082
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血圧（動脈性全身性非代償性高血圧） 肺炎（肺炎）

被験者 BR007-002 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 2 月 26 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 11 回投与された。治験責任医師は、蛋白尿悪化（治療下発現 AE として報告されなかった）のために 2008 年 12 月 22 日に被験者の治験中止を決定した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 12 月 9 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は薬物過敏症（ジクロフェナク）、肥満、変形性関節症、高血圧であった。併用薬に、カプトプリル、アザチオプリン、カフェイン／メタミゾール／クエン酸オルフェナドリン、プレドニゾン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 3 月 21 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 10 日後に、胸郭痛と呼吸困難の 2 日間の病歴のために入院した。乾性咳嗽と頻繁な頭痛が見られたが、発熱はなかった。動脈圧は 210/160 mmHg であった。心電図（ECG）は正常であった。X 線フィルムで、肺葉下 1/3 に両側うっ血が認められた。高血圧と肺炎が診断され、カプトプリル、フロセミド、メタミゾール、モキシフロキサシン、ニフェジピン、ヒドロクロロチアジド、イプラトロピウム、オメプラゾール、アセトアミノフェン、プロプラノロール、クロニジンで治療された。被験者の病状は改善し、2008 年 3 月 27 日に退院した。肺炎は 2008 年 3 月 28 日までに回復と判断された。高血圧は 2008 年 4 月 2 日までに回復と判断された。ベリムマブの投与は中断され、次回投与は 2008 年 4 月 22 日であった。治験責任医師は、高血圧（中等度）及び肺炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、高血圧は SLE が原因であった可能性が最も高く、肺炎は併発症（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：

高血圧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	BR007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01261
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］）

病歴として、2008 年 3 月 21 日に高血圧及び肺炎のために入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01082 を参照）が追加された。併用薬に、アザチオプリン、プレドニゾン、カプトプリル、ニフェジピン、プロプラノロール、クロニジン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 6 月 14 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 25 日後に、被験者は間欠性胸痛を発現した。胸痛は悪化し、2008 年 6 月 16 日、被験者は評価のために入院した。胸痛は呼吸と関連していたが、他の症状は伴わなかった。胸部 X 線フィルムの結果は正常であった。臨床検査結果は、Hb 8.8 g/dL、Hct 27%、WBC 5.100 mm^3 であった。フロセミドとスピロノラクトンで治療され、クロニジンとプロプラノロールの用量が増量された。検査結果から、胸痛の原因となる心臓又は肺の合併症はないことがわかった。非心臓性胸痛は 2008 年 6 月 22 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、非心臓性胸痛（中等度）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。

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	BR009-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01754
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血圧クリーゼ（高血圧クリーゼ）

被験者 BR009-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳白人女性。2008 年 4 月 16 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 11 日で、計 14 回投与された。病歴は白内障と白内障手術、腱断裂、脂質異常症、骨壊死、片頭痛、ループス腎炎、閉経後、関節形成（両側股関節）であった。継続中の病状は、クッシング様症状、真菌性皮膚感染、鼻咽頭炎、爪真菌症、多発性関節炎、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、エナラプリル、ミコフェノール酸、プレドニゾン、カリウム、フロセミド、ドンペリドン、オメプラゾールが含まれていた。

2009 年 4 月 25 日、発熱、頭痛、及び指、手首、足、足首の両側関節炎が生じた。ジクロフェナクによる治療を受けた。2009 年 4 月 27 日、発熱は回復、関節痛は改善、ジクロフェナクの投与は中止された。2009 年 4 月 27 日、ベリムマブの 14 回目の投与から 47 日後に、被験者は頭痛と無力症を呈して緊急治療室を受診したが、熱や関節痛はなかった。血圧は 220/120 mmHg であった。高血圧クリーゼと診断され、カプトプリルとフロセミドの静脈内投与で治療された。胸部 X 線フィルムと腹部及び骨盤の CT スキャンで異常は認められなかった。

2009 年 4 月 28 日、被験者は精密検査のために入院した。臨床検査の結果は、RBC 3.51×10^6/mm^3（正常範囲：3.8～5.8×10^6/mm^3）、Hb 8.9 g/dL（正常範囲：11.5～16.5 g/dL）、Hct 29.5%（正常範囲：37～47%）、WBC 11.6×10^3/mm^3（正常範囲 4000～11000/mm^3）、クレアチニン 1 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9 mg/dL）であった。尿検査の結果は、微量のヘモグロビン（正常結果：陰性）、白血球は強拡大視野（hpf）中 3～6（正常範囲：0～3/hpf）、RBC 9～12/hpf（正常結果：0～稀）であった。尿サンプルを採取し、尿路感染の推定診断に基づいて、シプロフロキサシンの投与が開始された。2009 年 4 月 29 日、血圧はコントロールされ、フロセミドとカプトプリルの投与が中止された。2009 年 5 月 6 日、被験者は退院し、高血圧クリーゼは回復と判断された。2009 年 5 月 7 日、尿培養陰性後に、シプロフロキサシンの投与が中止された。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、高血圧クリーゼ（重度）はベリムマブと多分関連なし、ジクロフェナク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、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	BR009-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01702
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	瘢痕ヘルニア（瘢痕ヘルニア）

被験者 BR009-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳黒人女性。2008 年 4 月 16 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 24 日で、計 14 回投与された。病歴は、腸穿孔と結腸瘻造設、肺結核、胸水、深部静脈血栓症であった。継続中の病状は、胃炎、薬物過敏症（リファンピシン）、肢端硬化症、子宮平滑筋腫であった。併用薬に、ペントキシフィリン、プレドニゾン、ラニチジン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ペチジン、シプロフロキサシンが含まれていた。

2008 年 7 月 24 日、ベリムマブの 5 回目の投与から 15 日後に、瘢痕ヘルニア及び腹水が発現した。2008 年 8 月 25 日、腹部超音波検査で瘢痕ヘルニアが確定された。2008 年 9 月 7 日、被験者は瘢痕ヘルニアの修復術を受けた。被験者は本処置に十分耐え、腹水に対してフロセミドによる治療を受けた。2008 年 9 月 11 日、被験者は退院し、瘢痕ヘルニアは回復と判断された。治験責任医師は、瘢痕ヘルニアに起因する腹水は非重篤であることを示した。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、瘢痕ヘルニア（中等度）はベリムマブと関連なし、結腸瘻造設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、瘢痕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	BR011-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01193
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋虚血（心筋虚血）

被験者 BR011-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳白人男性。2008 年 2 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 19 日で、計 13 回投与された。病歴は、心筋梗塞、脂肪肝、肺炎、滑液包炎、腎結石症、冠動脈形成であった。継続中の病状は、鼡径ヘルニア、脂質異常症、てんかん、高血圧、心筋虚血であった。併用薬に、クロロキン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、カルバマゼピン、エナラプリルが含まれていた。

2008 年 4 月 1 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 19 日後に、新たな心筋虚血が発現した。2008 年 4 月 17 日、被験者は入院し、回旋枝への冠動脈ステント留置術を伴う大腿動脈を介した冠動脈形成術を受けた。初期病変は 90%、残留病変は 0%であった。血栓症の予防のためにクロピドグレルによる治療を受けた。心筋虚血は 2008 年 4 月 18 日までに回復と判断され、被験者は同日退院した。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、心筋虚血（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連なし、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。

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	CO002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00963
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	リンパ球減少症（リンパ球減少症［ループス再燃］） 腎感染（腎尿路感染） 関節痛（関節痛［ループス再燃］） 発熱（発熱［ループス再燃］） 溶血性貧血（溶血性貧血［ループス再燃］）

被験者 CO002-001 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。2007 年 7 月 18 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 6 回投与された。2007 年 12 月 11 日、倫理委員会の勧告（溶血性貧血悪化の可能性についての懸念）によりベリムマブの投与が中止され、最終投与は 2007 年 11 月 13 日であった。病歴はプロラクチン産生腫瘍であった。継続中の病状は、溶血性貧血、クッシング症候群、多嚢胞性卵巣、高血圧であった。併用薬に、カルシウム、葉酸、エナラプリル、アザチオプリン、プレドニゾロンが含まれていた。

2007 年 12 月 15 日、ベリムマブの 6 回目の投与（最終投与）から 32 日後に、筋力低下及び 39℃の発熱が生じた。2007 年 12 月 17 日の臨床検査結果はリンパ球減少症を示し、貧血はなかった（数値は未入手）。直接クームス試験は陰性であった。2007 年 12 月 20 日、被験者は関節痛を発現した。2007 年 12 月 26 日の追跡直接クームス試験は陽性で、Hb が 1 g 超減少していた。2007 年 12 月 27 日、被験者は排尿困難、頻尿、強い尿臭を呈して緊急治療室を受診した。被験者は腎感染で入院した。入院日の Hb は 11.2 g/dL、リンパ球数 0.822、リンパ球パーセントは 17.2%であった。セフロキシムで治療された。追跡臨床検査の結果は、Hb 12.2 g/dL、C3 及び C4 は正常限界内で、血液培養は陰性であった。尿症状は改善し、被験者は 2007 年 12 月 30 日に退院した。

2008 年 1 月 7 日の臨床検査は、貧血の悪化を示し、Hb 値は 8.27 g/dL であった。リンパ球数は 1.24 で、リンパ球パーセントは 15.4%であった。2008 年 1 月 7 日、被験者はリンパ球減少症、溶血性貧血、発熱、関節痛を特徴とするループス再燃のために再入院した。体温は 38.5℃で、被験者は尿症状を否定した。2008 年 1 月 8 日、Hb 6.87 g/dL、リンパ球数 0.536、リンパ球パーセント 12.4%であった。メチルプレドニゾロンの静脈内及び経口投与、葉酸、エナラプリル、オメプラゾールによって治療された。尿検査は蛋白尿及び血尿（数値は未入手）を示した。2008 年 1 月 9 日の尿培養は、*Enterobacter* 陽性であった。アンピシリン／スルバクタムとアミカシンによって治療された。2008 年 1 月 12 日、Hb 8.29 g/dL、リンパ球数 1.23、リンパ球パーセント 12.8%であった。リンパ球減少症、溶血性貧血、発熱、関節痛は 2008 年 1 月 12 日までに回復し、被験者は退院した。2008 年 1 月 15 日までに腎感染は回復した。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、リンパ球減少症（重度）、溶血性貧血（重度）、発熱（中等度）、関節痛（重度）はベリムマブと関連なしとの

見解を示した。治験責任医師は、腎感染（中等度）はベリムマブと多分関連なし、これらの事象の最も可能性の高い原因は不明であった。

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、リンパ球減少症、腎感染、関節痛、発熱、溶血性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	CO004-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01156
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	パニック発作（パニック発作）

被験者 CO004-015 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 9 月 24 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 8 月 25 日で、計 14 回投与された。SLE 以外に報告された病歴又は継続中の病状はなかった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 4 月 9 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 1 日後に、パニック発作の症状が出始めた。2008 年 4 月 22 日、被験者は不安、攻撃性、常時遊歩を伴う不穏、言葉もれ、神秘主義、不眠症を呈して緊急治療室を受診した。被験者は、精神病の症状を伴う双極性感情障害の初回診断で入院し、ループスクリーゼと関連があると考えられ、メチルプレドニゾロンとデフラザコートによる治療が行われた。その後ループスクリーゼンは除外され、すぐにメチルプレドニゾロンの投与が中止された。それ以外の治療に、ハロペリドール、リチウム、ロラゼパム、ミダゾラム、オランザピンが含まれていた。2008 年 5 月 7 日までにパニック発作は回復し、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、パニック発作（中等度）はベリムマブと関連なし、気分の落ち込み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、パニック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	CO006-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01090
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（ループス頭痛）

被験者 CO006-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 31 歳女性。2007 年 9 月 6 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 8 回投与された。2008 年 3 月 26 日、本事象のためにベリムマブの投与が中止され、最終投与は 2008 年 2 月 21 日であった。病歴は、胃炎、過敏性腸症候群、部分発作、腎脂肪腫症、鼻中隔弯曲と鼻形成、人工乳房使用者であった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、ニメスリド、デフラザコート、アセトアミノフェン、メトプロロール、エトリコキシブが含まれていた。

2008 年 3 月 18 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 26 日後に、被験者は悪心及び嘔吐を伴う重度の前頭頭頂痛を訴えて受診した。身体検査で、被験者は機敏で見当識は正常、バイタルサインは安定しており、グラスゴー昏睡スコアは 15/15 であることがわかった。頸椎屈曲時に羞明及び疼痛が見られた。被験者は分類不能片頭痛の初回診断で入院した。初期治療として、アリザプリドの静脈内投与、メタミゾール、デキサメタゾンが投与されたが、被験者の病状は改善しなかった。2008 年 3 月 18 日の頭部 CT スキャン、腰椎穿刺、脳血管共鳴の結果は正常であった。2008 年 3 月 18 日の臨床検査の結果は、ヘモグロビン値 10 g/dL、ヘマトクリット 30.1%、白血球数 4.5×10^3/μL、血小板数 405×10^3/μL、血沈 45 mm/hr、C-反応性蛋白（CRP）4.4 mg/dL であった。デフラザコート、オメプラゾール、サリチル酸、ハロペリドール、ケトロラクによる治療を受けたが、頭痛は持続した。麻酔科医が被験者を評価し、被験者が横になると頭痛が改善することがわかった。穿刺後に頭痛が診断され、浄血パッチが貼られ、症状が改善した。2008 年 3 月 20 日、被験者は改善し、身体検査の結果は正常であった。メチルプレドニゾロンが単回静脈内投与され、その後経口デフラザコートが増量された。被験者は退院し、最終診断は症候性二次性頭痛を伴うループス活動性であった。デフラザコートの用量が漸減された。2008 年 5 月 15 日時点で、被験者は頭痛を経験しておらず、本事象は回復と判断された。これらの事象のためにベリムマブの投与は中止された。治験責任医師は、頭痛（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。

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	CO006-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00864
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（右指蜂巣炎［コアグラーゼ陰性ブドウ球菌］）

被験者 CO006-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 9 月 12 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 8 月 13 日で、計 14 回投与された。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、不眠症と高血圧であった。併用薬に、ビタミン D3、カルシウム、クロロキン、エナラプリル、オメプラゾール、トラゾドン、デフラザコート、アセチルサリチル酸が含まれていた。

2007 年 11 月 1 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 22 日後に、右手第 1 指の疼痛、腫脹、紅斑が発現した。経口ニメスリドで治療された。2007 年 11 月 9 日、症状が悪化し、第 1 指の蜂巣炎で入院した。第 1 指の身体検査で、浮腫と分散したチアノーゼが認められ、触ると冷たく、表面の触診で圧痛があった。第 2 指に浮腫、紅潮、充血があった。触ると冷たく、触診で圧痛があった。心拍数は 115 bpm で、呼吸数 18/min、体温は 36.0℃であった。メタミゾールの静脈内投与、オキサシリン、トラマドールで治療された。更に、悪心に対してメトクロプラミド、不眠症に対してトラゾドンが投与された。形成外科医が局所麻酔下（薬剤の詳細は報告されなかった）でドレナージを実施した。膿性分泌物は観察されず、培養は行われなかった。手の X 線フィルムは正常であった。2007 年 11 月 11 日、1 クールの経口ドキシサイクリンが処方され、被験者は退院した。2007 年 11 月 14 日、被験者はベリムマブの Day 56 の投与を受けた。

2007 年 11 月 23 日、被験者は蜂巣炎の悪化のために再入院した。膿瘍のドレナージが行われ、膿性分泌物が得られた。分泌物の培養は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。セファゾリンの静脈内投与で治療され、その後経口セフラジンが投与された。入院中、モルヒネの静脈内投与も実施された。2007 年 11 月 30 日、被験者は退院し、蜂巣炎は 2007 年 12 月 20 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、蜂巣炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれず、ベリムマブ又は 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：

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	CO009-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01032
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎感染（尿路感染［腎感染］）

被験者 CO009-013 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 64 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 9 月 28 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 8 回投与された。筋肉痛、多発性関節痛、疲労をコントロールするのにプレドニゾンの用量を> 15 mg/日にする必要があったため、2008 年 4 月 14 日にベリムマブの投与が中止され、最終投与は 2008 年 3 月 18 日であった。病歴は尿路感染と蜂巣炎であった。継続中の病状は全身性硬化症であった。併用薬に、クロロキン、カルシウム、ビタミン D、プレドニゾロン、アセチルサリチル酸が含まれていた。

2008 年 2 月 20 日、ベリムマブの 7 回目の投与から 6 日後に 40℃の発熱が生じ、戦慄、発汗、腰痛、全身の不快感を伴った。被験者は尿の濁りを報告した。ノルフロキサシンによる治療が開始された。2008 年 2 月 22 日、発熱、悪寒、全身倦怠感、肺の総体的症状、低血圧の観察のために入院し、これらの症状は全て敗血症性ショックを示唆していた。血圧は 80/40 mHg、心拍数 100 bpm、呼吸数 16/min、動脈圧 110/70 であった。同日に実施した臨床検査から WBC は 14,500、尿検査は尿 25～30 cc 中白血球陽性、膿尿、細菌尿、亜硝酸塩尿を示した。尿培養で *Escherichia coli* も陽性であった。血液培養でグラム陽性菌の増殖がみられた。被験者は腎感染と診断された。更に、胸部 X 線フィルムは、両半胸郭の下 3 分の 2 への明らかな肺胞間質浸潤を伴う別々の両側胸水漏出を示した。被験者は、腎感染が原因の全身性炎症反応症候群を経験しているように思われた。治療薬は、バンコマイシン、メロペネム、抗マラリア薬、経口グルココルチコイド、静脈内輸液であった [1]。2008 年 2 月 24 日、血圧を維持するためにドパミンが投与された。2008 年 3 月 6 日までに腎感染は回復し、被験者は同日退院した。敗血症性ショックは回復中であった。2008 年 4 月 14 日の身体検査は、被験者が無力症、筋痛、多発性関節痛、疲労を経験していることを示した。プレドニゾロンの用量が増量された。腎感染に関連してベリムマブに対してとられた処置はなかった。2008 年 4 月 14 日、筋痛、多発性関節痛、疲労のコントロールに必要なプレドニゾロンの増量のために、ベリムマブの投与が中止された。治験責任医師は、腎感染（中等度）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。

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	CO009-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01202
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎感染（尿路再感染［腎感染］）

病歴として、2008 年 2 月 22 日腎感染のために入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01032 を参照）が追加された。併用薬に、クロロキン、プレドニゾロン、カルシウム、ビタミン D、アセチルサリチル酸が含まれていた。

2008 年 4 月 14 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 27 日後に、腎感染が再発した。2008 年 4 月 26 日、被験者は入院し、シプロフロキサシンで治療された。2008 年 4 月 28 日、被験者は退院した。2008 年 5 月 13 日、追跡調査来院中に被験者に症状はなかった。2008 年 5 月 14 日までに腎感染は回復と判断された。被験者は既に治験薬を中止していたため、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、腎感染（中等度）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。

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	CO009-030
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01593
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	不全自然流産（不全流産）

被験者 CO009-030 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。2008 年 1 月 16 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 12 回投与された。2008 年 11 月 10 日、妊娠検査結果陽性のためにベリムマブの投与が中止された。最終投与は 2008 年 10 月 22 日であった。産科病歴に、以前の自然流産（年月日不明）が含まれていた。SLE 以外の他の病歴又は継続中の病状はなかった。併用薬に、カルシウム、クロロキン、ビタミン D、プレドニゾロン、イブプロフェンが含まれていた。

2008 年 11 月 1 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 10 日後に、被験者は尿妊娠検査の結果が陽性となった。2008 年 11 月 26 日、被験者は不全自然流産を経験した。ミソプロストール膣錠による治療を受け、掻爬術は必要なかった。自然流産は 2008 年 11 月 26 日までに回復と判断された。妊娠が確定した時点でベリムマブの投与は中止されていたため、ベリムマブに対してとられた処置はなかった。治験責任医師は、不全自然流産（中等度）の事象はベリムマブと関連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：

不全自然流産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	HK001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01181
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱［疾患活動性］）

被験者 HK001-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 54 歳アジア人女性。2008 年 2 月 26 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 4 回投与された。2008 年 5 月 19 日、有効性の欠如のためにベリムマブの投与を中止し、最終投与は 2008 年 4 月 21 日であった。病歴は、良性甲状腺新生物と甲状腺摘除、乳癌と乳房切断であった。継続中の病状は、下垂を伴う黄斑症と子宮類線維症であった。併用薬にレボチロキシン、ナプロキセン、プレドニゾロン、モメタゾンが含まれていた。

2008 年 4 月 25 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 4 日後に、被験者は口腔潰瘍、倦怠感、回転性めまい、嘔吐、「メニエール」、手の血管炎性皮疹を伴う間欠性発熱を発現した。2008 年 5 月 2 日、感染リスクに対してアモキシシリン／クラブラン酸による治療が開始された。2008 年 5 月 6 日、発熱が持続し、精密検査のために入院した。入院後、低悪性度の発熱が入院期間を通して持続した。2008 年 5 月 6 日、WBC は 2.0×10^9/L で、ピペラシリン／タゾバクタムを 1 日投与された。被験者は依然、悪寒と倦怠感を訴えた。低カリウム血症を伴う下痢を発現し、カリウム、アトロピン、ヒヨスチン、ロペラミドによる治療を受けた。全体として、被験者の病状はループス疾患活動性と一致していた。プレドニゾロンの用量を増量し、メトトレキサートを追加後に、発熱は治まった。関連のある臨床検査データは、2008 年 5 月 2 日に、WBC 3.6×10^9/L（正常範囲：3.8～10.0×10^9/L）、血沈 47（正常範囲：＜20）、C-反応性蛋白 40.5 mg/L（正常範囲：＜8 mg/L）であった。2008 年 5 月 6 日に、WBC 2.0×10^9/L、血清中カリウム 2.6 mmol/L（正常範囲：3.5～8.0 mmol/L）であった。2008 年 5 月 11 日、被験者は退院した。2008 年 5 月 26 日までに発熱は回復と判断された。本事象によるベリムマブに対する処置はとられなかった。だが、2008 年 5 月 19 日に、有効性の欠如のために、被験者はベリムマブを中止していた。治験責任医師は、発熱（軽度）はベリムマブと関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

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	IN004-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01383
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性副鼻腔炎（急性副鼻腔炎）

被験者 IN004-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 歳アジア人女性。2008 年 1 月 5 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 12 日で、計 14 回投与された。継続中の病状は、高血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、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、アムロジピンが含まれていた。

2008 年 8 月 5 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 11 日後に、被験者は頭痛と鼻感冒を経験した。2008 年 8 月 7 日、発熱、咳嗽、粘液性の喀痰がみられた。2008 年 8 月 11 日、被験者は入院した。検査で、副鼻腔の圧痛が見られ、胸部検査は正常、髄膜の徴候はなかった。副鼻腔の X 線フィルムは前頭洞炎を示唆していた。急性副鼻腔炎と診断され、パラセタモール、セフトリアキソン、セフィキシム、セチリジン、キシロメタゾリンによる治療が行われた。2008 年 8 月 14 日、被験者は退院し、急性副鼻腔炎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、急性副鼻腔炎（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、介入性の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：

急性副鼻腔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	IN004-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01167
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	月経過多（月経過多） 貧血（重度の貧血） うっ血性心不全（うっ血性心不全） 血小板減少症（重度の血小板減少症）

28 歳のアジア人女性被験者（IN004-007）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 4 日から開始した。最終投与日は 2008 年 8 月 22 日で、合計 9 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 9 月 19 日に、薬効欠如のため中止された。合併症には、胃炎が含まれていた。併用薬には、カルシウム／コレカルシフェロール、パントプラゾール、メトトレキセート、ヒドロキシクロロキン、葉酸、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、tonoferon、トリアムシノロン、及び鉄が含まれていた。

2008 年 2 月 4 日、抗カルジオリピン IgG が 16 μ/mL（正常範囲<10 μ/mL）であり、プロトロンビン時間が 8.7 秒（正常範囲：9.0～11.5 秒）であった。

ベリムマブの 5 回目投与から 2 日後の 2008 年 4 月 27 日に、月経過多が発現した。2008 年 4 月 30 日の早朝に被験者は疲労を訴えた。2008 年 5 月 2 日、被験者は、筋肉痛及び疲労のため受診した。身体検査では、中等度の蒼白、頸静脈圧上昇、呼吸数 22 回/分、血圧 150/80 mmHg、脈拍 88 bpm であることが分かった。胸部及び循環器系に異常は認められなかった。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）3.8 g/dL（正常範囲：11.5～16.5 g/dL）、WBC 3800/μL（正常範囲：4,000～11,000/μL）、血小板数 4,000/cumm（正常範囲：150,000～400,000/cumm）、直接クームステスト陽性、プロトロンビン時間 10.9 秒（コントロール値：12 秒）、APTT 29 秒（コントロール値：30 秒）であった。貧血、血小板減少症、及びうっ血性心不全と診断された。2008 年 5 月 3 日、約 3 L の血小板及び 2 単位の濃厚赤血球が輸血された。また、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、葉酸、ノルエチステロン、フロセミド、及びアレンドロン酸の投与も実施された。2008 年 5 月 6 日、被験者は退院した。Hb 8.4 g/dL、WBC 4,300/μL、血小板数 121,000/cumm。2008 年 5 月 13 日までに、うっ血性心不全、月経過多、血小板減少症、及び貧血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、血小板減少症（生命を脅かすもの）、うっ血性心不全（重度）、月経過多（重度）、及び貧血（重度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとしたが、いずれの事象も 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：

月経過多、貧血、うっ血性心不全、及び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	IN004-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01565
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	躁病（急性躁病）

27 歳のアジア人女性被験者（IN004-011）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 9 日から開始した。最終投与日は 2008 年 10 月 25 日で、合計 9 回の投与を受けた。ベリムマブは、本事象のため、2008 年 12 月 3 日に中止された。SLE 以外に報告された病歴や合併症はない。併用薬には、クロロキン、アザチオプリン、カルシウム／コレカルシフェロール、エスシタロプラム、アセトアミノフェン、ラベプラゾール、etricoxib、プレドニゾロン、及びセフィキシムが含まれていた。

ベリムマブの 9 回目投与から 26 日後の 2008 年 11 月 20 日に、過剰なおしゃべりや落ち着きのなさを伴った不適切で異常な行動が認められた。頭痛、痙攣発作、神経脱落症候、発熱や感染の徴候及び症状は認められなかった。心拍数は 90 bpm、血圧 120/80 mmHg、呼吸数 12 回/分であった。神経学的検査では、不適切な会話は認められたが、髄膜兆候や局所障害はなく、深部腱反射は正常であった。足底反応は低下していた。2008 年 11 月 22 日、急性精神病と診断され、被験者は入院した。脳 MRI、脳脊髄液検査、及び代謝系検査は全て正常であった。精神科医受診後、精神病を伴わない SLE 誘発性躁病に診断が変更された。クエチアピン及びハロペリドンによる治療が実施された。2008 年 11 月 25 日、被験者は軽快し、5 日後に再診を受けるように指導されて退院した。被験者は、本事象のため治験から脱落した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 10 月 25 日となった。

2008 年 12 月 10 日、不適切な会話、攻撃的な行動、及び失見当識等の症状が増悪した。同日、精査のため、被験者は再入院した。2 回目の入院中、クエチアピンの投与量が増量された。2009 年 1 月 2 日、被験者は退院した。2009 年 1 月 24 日、被験者は再入院した。この時は、クエチアピンは中止となり、リスペリドンが開始された。プレドニゾロン／ネオマイシンやその他全ての薬は継続された。2009 年 2 月 6 日、被験者は退院した。

2009 年 6 月 26 日までに、被験者の精神状態は改善し、安定したとみなされたが、躁病は完全には回復していなかった。SLE は関節炎や皮膚徴候なく管理されていた。治験責任医師は、躁病（重度）とベリムマブとは多分関連ありとしたが、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：
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	IN005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00742
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（蕁麻疹）］

26 歳のアジア人女性被験者（IN005-003）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。被験者はベリムマブの投与を 2007 年 8 月 16 日に受けた（初回かつ唯一の投与）。ベリムマブは、本事象である注入に伴う反応（蕁麻疹）により中止された。病歴には、ジルベール症候群、脳血管発作、及び剥脱性皮膚炎が含まれていた。合併症には、薬物過敏症（カルバマゼピン及び olozepine）、てんかん、及び大うつ病が含まれていた。併用薬には、フェニトイン、アザチオプリン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

2007 年 8 月 16 日、ベリムマブの初回投与開始から 10 分後、全身にそう痒が発現し、蕁麻疹様発疹に発展した。ベリムマブ注入前に予防薬は何も投与されていなかった。注入は直ちに中止され、被験者は、ベタメゾン及びフェニラミン注にて治療を受けた。発疹は消失し、注入に伴う反応は回復した。ベリムマブの投与はこの反応により中止された。治験責任医師は、注入に伴う反応（重度）とベリムマブとは関連ありと述べた。

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	IN005-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00811
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	アナフィラキシー反応（アナフィラキシー） 血管浮腫（血管浮腫） 低血圧（一過性低血圧）

37 歳のアジア人女性被験者（IN005-017）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 15 日に受けた（最終投与）。ベリムマブは、重篤な本有害事象のため、2007 年 11 月 12 日に中止された。病歴には、重要なものとして免疫グロブリンの静注投与（2005 年、4 サイクル）、片頭痛が含まれていた。合併症には、2 型糖尿病が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、ヒトインスリン、オメプラゾール、及びカルシウム／ビタミン D3 が含まれていた。

2007 年 10 月 15 日、ベリムマブの初回かつ唯一の投与開始から 10 分後に、突然、顔面、眼瞼、及び口唇の浮腫が発現した。その時点で、ベリムマブは約 10 mL 投与されていた。注入は直ちに中止された。被験者は非常に不安そうであった。嘔吐が始まり、息切れを訴えた。言葉による指示に対する反応が悪かった。血管浮腫及びアナフィラキシー反応に対して蘇生手段が開始された。点滴及びベタメタゾンの静注投与による治療が実施された。2 分間の最初の蘇生後、蘇生手段に反応がなかったため、救急医療室に緊急搬送された。救急医療室で、クロルフェニララミン、メチルプレドニゾロン、オンダンセトロン、アドレナリン皮下投与、酸素、及びアセトアミノフェンが投与された。アナフィラキシー反応直後に一過性の低血圧（血圧：80/60 mmHg）が報告された。10 分後、血圧は正常範囲に戻った。約 15 分後、被験者は気分が良くなった。被験者は話し始め、胸痛を訴えた。心電図は正常であった。被験者は、経過観察及び管理のため一晩入院した。2007 年 10 月 15 日までに、アナフィラキシー反応及び低血圧は回復した。2007 年 10 月 16 日、身体検査で、血管浮腫が回復傾向にあり、血圧も正常であることが分かった。被験者は退院した。2007 年 10 月 26 日、フォローアップの受診で、被験者の状態は安定しており、血管浮腫が回復していることが分かった。ベリムマブの投与は、本事象のため中止された。治験責任医師は、血管浮腫（重度）及びアナフィラキシー反応（生命を脅かすもの）とベリムマブとは関連あり、低血圧（軽度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとしたが、低血圧は血管浮腫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：

血管浮腫、アナフィラキシー反応及び低血圧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	IN005-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00887
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腓骨骨折（左腓骨の下 1/3 部での骨折） 足関節部骨折（左内果骨折）

31 歳のアジア人女性被験者（IN005-022）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 25 日から開始した。最終投与日は 2008 年 9 月 22 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、甲状腺機能低下症、大腿骨骨折、及び膝蓋骨骨折が含まれていた。SLE 以外に合併症はなかった。併用薬には、プレドニゾロン、フェノバルビタール、ビホナゾール軟膏、アセトアミノフェン、フェニトイン、及びカルバマゼピンが含まれていた。

ベリムマブの 3 回目投与から 8 日後の 2007 年 11 月 28 日に、痙攣発作を発現し、転倒した。2007 年 11 月 29 日、被験者は重度の痛みを訴え、整形外科医へ紹介された。診察時、腓骨骨折（左下 1/3 の所）及び足関節部骨折（左内果）があることがわかった。被験者は入院し、左腓骨及び内果の観血的整復及び内固定が実施された。術後、断続的な高熱が発現したが、自然に消失した。その他に術後合併症は認められなかった。2007 年 12 月 9 日、被験者の状態は安定し、同日、被験者は左下肢を焼き石膏で固定された状態で退院した。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、腓骨骨折及び足関節部骨折（中等度）とベリムマブとは関連なく、痙攣発作による転倒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、腓骨骨折及び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	IN005-031
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01350
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	緑内障（緑内障－右眼）、緑内障（緑内障－左眼）

51 歳のアジア人女性被験者（IN005-031）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 19 日から開始した。最終投与日は 2008 年 10 月 14 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、「全身状態による」精神病性障害が含まれていた。合併症には、2 型糖尿病及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ピロキシカム、アムロジピン、ロサルタン、シアノコバラミン／クエン酸鉄アンモニウム、アセトアミノフェン、ヒトインスリン、プレドニゾロン、及びセルトラリンが含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 13 日後の 2008 年 7 月 20 日に、アレルギー性結膜うっ血の症状が発現し始めた。ゲンタイマイシン点眼薬及びヒドロコルチゾンによる治療が実施された。症状が改善しなかったため、眼科医を受診したところ、両側性緑内障と診断された。ベリムマブの 11 回目投与から 7 日後の 2008 年 8 月 4 日、被験者は、緑内障に対する治療を受けるために入院した。アセタゾラミド、ブリモニジン、ドルゾラミド、マンニトール、パントプラゾール、及びカリウムによる治療が実施された。2008 年 8 月 7 日、緑内障は改善傾向にあり、状態も安定していたため、被験者は退院した。2008 年 8 月 18 日、被験者は、右眼の選択的緑内障手術のため入院した。2008 年 8 月 21 日、局所麻酔下にて右眼の線維柱帯切除及び強膜切開術が実施された。入院中、被験者は、ビマトプロスト、デキサメタゾン、ドルゾラミド、ガチフロキサシン、及びリドカインの投与を受けた。2008 年 8 月 25 日、術後に問題はなく、被験者は退院した。緑内障（右眼）は 2008 年 8 月 21 日までに回復したとみなされた。データカットオフ時、緑内障（左眼）は未回復であったが、改善傾向にあった。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、緑内障（両眼、いずれも中等度）とベリムマブ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、緑内障（右眼）及び緑内障（左眼）と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	KR004-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01617
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死［虚血性壊死（左大腿骨頭）］

37 歳のアジア人女性被験者（KR004-001）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。最終投与日は 2008 年 11 月 18 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、溶血性貧血、肺炎、副鼻腔炎、及び白血球破砕性血管炎が含まれていた。合併症には、胃炎、シェーグレン症候群、骨減少症、及び虚血性壊死が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、プレドニゾロン、及びカルシウムが含まれていた。

ベリムマブ（プロトコールで規定された最終投与量）の 14 回目投与から 40 日後の 2008 年 12 月 28 日に、被験者は、骨壊死増悪のため入院した。入院時、3 次元 CT スキャンにて左大腿骨頭の球状が損なわれていることが分かった。関節滲出液を伴う軟骨下骨折も認められた。さらに、右大腿骨頭の上部でも軟骨骨折が認められたが、球状は保たれていた。2008 年 12 月 29 日、完全股関節形成術（左側）及び滑膜切除（左側）が実施された。被験者は、セファゾリン、エノキサパリン、アルブミン、ブロムヘキシン、メトクロプロミド、ラモセトロン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジヒドロコデイン、クロルフェニラミン、塩化アンモニウム、及びトラマドールによる治療を受けた。2008 年 12 月 30 日の臨床検査では、低アルブミン血症及び低カリウム血症が認められたため、アルブミン及びカリウムの静脈投与による治療が実施された。術後痛がさらに認められた時には、トラマドール、セファゾリン、エノキサパリン、イブプロフェン、及びアセトアミノフェン[1]による治療が実施された。2008 年 1 月 6 日、左膝の造影 MRI スキャンにて左大腿（骨端から骨幹にかけて）及び腓骨（骨幹の多数ヵ所）で多発性骨壊死が認められた。両半月板及び靭帯には異常は認められず、関節軟骨にも特筆すべき所見はなかった。2009 年 1 月 7 日、被験者は改善し、退院した。この日までに、骨壊死は回復した。C1057 試験は完了していたため、ベリムマブに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、骨壊死（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、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	KR007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01597
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腸炎［ループス腸炎（ループス再燃）］ 膀胱炎［ループス膀胱炎（ループス再燃）］ ループス腎炎［ループス腎炎（ループス再燃）］

35 歳のアジア人女性被験者（KR007-004）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 13 日から開始した。最終投与日は 2008 年 11 月 18 日で、合計 12 回の投与を受けた。ベリムマブは、重篤な本有害事象のため、2008 年 12 月 23 日に中止された。病歴には、大腸炎、胃炎、がま腫／唾液腺手術、上部消化管出血、感染性小腸結腸炎、骨減少症、脳血管腫、小脳性運動失調、顔面神経麻痺、及び不全片麻痺が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、ファモチジン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目投与から 25 日後の 2008 年 12 月 13 日に、被験者は、下痢及び腹痛のため入院した。入院時の臨床検査データは、hs-C 反応性蛋白（CRP）0.62 mg/dL（正常範囲：0～0.5 mg/dL）であった。ループス腸炎（ループス再燃）と診断され、シプロフロキサシン静注投与、ファモチジン、メチルプレドニゾロン、メトクロプロミド、及びペチジンによる治療が実施された。2008 年 12 月 14 日の便培養検査では、微生物は検出されなかった。排尿困難が発現し始め、尿閉に発展した。2008 年 12 月 15 日、尿検査では、蛋白 3+、RBC 5～9、WBC 1～4 であった。その他の臨床検査では、尿培養陰性、hs-CRP 0.37 mg/dL、補体 C3 87 mg/dL（正常範囲：70～150 mg/dL）、補体 C4 14 mg/dL（正常範囲：10～35 mg/dL）、サイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性、抗 DNA 54.1 U/mL（正常範囲：0～10 U/mL）であることがわかった。同日、S 状結腸鏡検査が実施され、非特定な結腸炎が認められた。2008 年 12 月 16 日、血液培養は陰性であった。尿検査では、アルブミン 4+、RBC 1～4、WBC 10～19、硝子円柱 1～2 であることがわかった。膀胱鏡検査所見はループス膀胱炎と合致するものであった。

2008 年 12 月 17 日の尿検査では、アルブミン 2+、RBC 1～4、WBC 10～19、輝細胞陽性であることが分かった。2008 年 12 月 18 日、腎生検でループス腎炎［ISN/RPS クラス III（A/C）及びクラス IV］であることがわかった。治験責任医師は、ループス膀胱炎及びループス腎炎の再燃は、ループス腸炎に合併して発現したと考えた。セフォタキシム、ファモチジン、フロセミド、カリウム、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、ロラゼパム、メスナ、alfuzosin、セフポドキシム、メトクロプロミド[1]、サリチルアミド／アセトアミノフェン、及び phenyltoloxamine による治療が実施された。2008 年 12 月 22 日の再尿差検査では、アルブミン 1+、RBC 1～4、WBC 1～4、輝細胞陽性であることが分かった。2008 年 12 月 23 日、被験者は退院した。ループス腸炎、膀胱炎、及びループス腎炎は全てこの時に回復した。ベリムマブの投与は、ループス腎炎のため中止された。最終投与は 2008 年 11 月

18 日となった。治験責任医師は、ループス腸炎、膀胱炎、及びループス腎炎（いずれも中等度）とベリムマブとは多分関連ありとしたが、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：

ループス腸炎、膀胱炎、及び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	KR008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01240
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［腎炎増悪（SLE）］

28 歳のアジア人女性被験者（KR008-002）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 15 日から開始した。最終投与日は 2008 年 5 月 2 日で、合計 6 回の投与を受けた。ベリムマブは、重篤な本有害事象のため 2008 年 6 月 4 日に中止された。病歴には、自己免疫性甲状腺炎、非心臓性胸痛、脂肪肝、肛門性器疣贅、鼻咽頭炎、腎嚢胞、子宮頚部上皮異形成、脂漏性皮膚炎、及び人工流産が含まれていた。合併症には、胃炎及びループス腎炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、モサプリド、マグネシウム、アザチオプリン、シラザプリル、desonide、レバミピド、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンが含まれていた。

2008 年 5 月 28 日、尿蛋白／クレアチニン比が 3.031（正常範囲：0.015～0.22）であった。ベリムマブの 6 回目投与から 33 日後の 2008 年 6 月 4 日に、尿検査で、蛋白 298.2 mg/dL（正常範囲：1.0～14.0 mg/dL）、クレアチニン 77.4 mg/dL（正常範囲未入手）であることがわかった。ループス腎炎の増悪と診断され、同日、被験者は入院した。腎症状再燃（蛋白尿：>3 g/日）が認められていた。ステロイドの投与量が増量された。2008 年 6 月 5 日、尿蛋白／クレアチニン比は 4.435 mg/mg、502.0 mg/mmoL（正常範囲：1.7～24.9 mg/mmoL）であった。同日、腎生検は正常であった。2008 年 6 月 6 日、被験者は退院した。ステロイドの投与量は減量され、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、ゾルピデム、及びトリメブチンが開始された。2008 年 7 月 10 日までに、ループス腎炎は回復した。尿検査の結果、尿蛋白 46.4 mg/dL、尿中クレアチニン 277.2 mg/dL であった。2008 年 7 月 28 日、尿検査にて、尿蛋白 57.3 mg/dL、尿中クレアチニン 251.4 mg/dL、及び尿蛋白 2+であることが分かった。メチルプレドニゾロンの投与量が調整された。5 日後、症状は良好に管理され、蛋白尿も軽快した（推定値：170 mg/24 時）。ベリムマブの投与は、ループス腎炎のため中止された。最終投与日は 2008 年 5 月 2 日であった。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なく、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：

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	KR008-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01724
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮ポリープ（子宮内膜ポリープ）

37 歳のアジア人被験者（KR008-012）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、上腹部痛及び上気道感染が含まれていた。合併症には、深部静脈血栓症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、クロナゼパム、セレコキシブ、レバミピド、葉酸、leflunoimde、cyclobenzaprine、メトトレキサート、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与日の 2008 年 9 月 17 に、子宮ポリープと診断された。同日、ポリープの生検で、異型のない単純過形成が認められた。ベリムマブの 10 回目投与から 5 日後の 2008 年 11 月 17 日に、子宮内膜掻爬術（D&C）が実施され、同じく、異型のない単純過形成が認められた。D&C 後も子宮ポリープの症状が継続していた。ベリムマブの 14 回目投与から 30 日後の 2009 年 4 月 2 日に、被験者は入院し、腹腔鏡下子宮全摘術を受けた。入院中、aminomethylbenzoic acid、ブドウ糖／ナトリウム、ヘモコアグラーゼ、ヒドロコルチゾン、ケトロラック、ラモセトロン、ラニチジン、塩化ナトリウム、melilotus／プロキシフィリン、cefamandole、iron sucrose、セフロキシム、シメチジン、消化酵素、鉄、フェシウム菌／枯草菌、及びザルトプロフェンが投与された。2009 年 4 月 7 日、被験者は退院した。この時点で、子宮ポリープは回復したとみなされた。治験は完了していたため、ベリムマブに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、子宮ポリープ（軽度）とベリムマブとは関連なしとしたが、最も関連性が高い原因については不明であると述べた。

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、子宮ポリープと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01200
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	慢性胆嚢炎（慢性胆嚢炎増悪）

33 歳のアラスカ人、又はアメリカインディアン女性被験者（PE002-001）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 22 日から開始した。最終投与日は 2008 年 5 月 21 日で、合計 5 回の投与を受けた。ベリムマブは、呼吸不全のため、2008 年 5 月 29 日に中止された（SAE 報告書 No. HSG1006-SL-01228 参照）。病歴には、びらん性胃炎、腸チフス熱、及び湿疹が含まれていた。合併症には、甲状腺機能低下症、慢性胆嚢炎、足部白癬、及び骨壊死が含まれていた。併用薬には、prednisone、レボチロキシン、及びセフトリアキソンが含まれていた。

2008 年 4 月 30 日、Day 84 の受診時、尿路感染のためベリムマブは投与されなかった。ベリムマブの 4 回目投与から 44 日後の 2008 年 5 月 1 日に、被験者は、右季肋部の腹痛のため入院した。慢性胆嚢炎の増悪と診断された。本事象に関連する臨床検査結果は報告されていない。2008 年 5 月 12 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。術後の処置には、ラニチジン静脈投与、ケトロラック、ヒドロコルチゾン静脈投与、及びメトクロプロミドが含まれていた。2008 年 5 月 14 日、慢性胆嚢炎は回復したとみなされ、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、慢性胆嚢炎（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、合併症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：

慢性胆嚢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	PE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01228
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸不全（呼吸不全）

病歴に慢性胆嚢炎による入院（2008 年 5 月 12 日）が追加された（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01200 参照）。併用薬には、prednisone、レボチロキシン、及びセフトリアキソンが含まれていた。

2008 年 5 月 21 日、ベリムマブの 5 回目投与が実施された。ベリムマブの 5 回目投与から 8 日後の 2008 年 5 月 29 日に、軽度の呼吸困難が発現し、タクシーで病院に運ばれた。病院へ向かう途中、呼吸困難が増悪し、被験者は死亡した。死亡診断書には、主たる死因として呼吸不全が記載されていた。被験者の家族の希望により、剖検は実施されなかった。

ベリムマブの投与は、本事象のため中止された。治験責任医師は、呼吸不全（重度）とベリムマブとは多分関連なく、肺塞栓症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、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	PE002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01288
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	虫垂炎（急性虫垂炎）

40 歳のアラスカ人、又はアメリカインディアンの女性被験者（PE002-011）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 9 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 10 日で、合計 12 回の投与を受けた。病歴には、溶血性貧血、骨壊死、及び心臓粘液腫が含まれていた。合併症には、骨減少症が含まれていた。併用薬には、prednisone、クロロキン、アレンドロン酸、及びカルシウム／ビタミン D が含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 27 日後の 2008 年 7 月 1 日に、被験者は、腹痛、悪心、及び下痢を訴えて救急医療室を受診した。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）12.3 g/dL、白血球数 17.9（単位報告なし）、グルコース 198（単位報告なし）、クレアチニン 0.85（単位報告なし）であった。腹部 X 線画像では異常は認められなかった。尿検査では、蛋白 2+、ケトン 3+であった。被験者は、外科で診察を受け、入院することになった。急性虫垂炎と診断され、腹腔鏡下虫垂切除術が実施された。合併症は発現しなかった。更なる治療として、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、ヒドロコルチゾン、ケトロラック、ラニチジンの静脈投与及び水分補給が実施された。2008 年 7 月 4 日までに、虫垂炎は回復したとみなされ、被験者は退院した。被験者は Day 84 にて受診したが、直近に外科手術を受けたことにより、ベリムマブは投与されなかった。

ベリムマブの投与は、本事象により休止された。次回投与予定は 2008 年 7 月 30 日であった。治験責任医師は、虫垂炎（重度）とベリムマブとは関連なく、合併症（非特定）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、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	PH002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00933
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	薬物過敏症（治験薬アレルギー）

35 歳のアジア人女性被験者（PH002-001）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。病歴には、網膜炎が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、カルシウム／ビタミン D、硫酸鉄／葉酸、及びバルサルタン／ヒドロクロロチアジドが含まれていた。

2007 年 12 月 20 日、初回投与にて、ベリムマブを約 100 cc 注入開始して 15 分後に、そう痒性丘疹性皮疹及び呼吸困難が発現した（薬物過敏症）。発疹は最初、上肢及び腹部に発現し、その後、全身に広がった。これに続いて、冷感及び咳嗽が発現した。ベリムマブの投与は直ちに中止された。症状が増悪したため、ヒドロコルチゾン静脈投与による処置が実施された。症状は増悪し続けたため、ジフェンヒドラミン静脈投与及び酸素吸入による処置が実施された。さらに、下腹部痛及び嘔吐（唾液）も発現した。血圧は、90/70 mmHg と低下はわずかであったが、チアノーゼ状態となったため、被験者は経過観察のため入院した。2007 年 12 月 21 日、薬物過敏症は回復したとみなされ、被験者は退院した。腹部、上下肢のそう痒性発疹は消失し、バイタルサインは安定した。被験者の気分は良くなった。嘔吐や浮動性めまい、あるいは呼吸困難は再発しなかった。ベリムマブに対する薬物過敏症を発現した 4 週間後の 2008 年 1 月 22 日、顔面及び上肢に斑状丘疹状病変はまだ残存していた。

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、薬物過敏症（重度）とベリムマブとは関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

薬物過敏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	PH005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00879
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血圧クリーゼ（高血圧切迫症）

32 歳のアジア人女性被験者（PH005-002）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 15 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 24 日で、合計 11 回の投与を受けた。プロトコールで規定された以上の投与量で prednisone による治療を要したため、2008 年 8 月 27 日に被験者は治験から脱落した。病歴には、狭心症及び喘息が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、カルシウム、ペリンドプリル、アテノロール、及びトリメタジジンが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 7 日後の 2007 年 11 月 22 日に、収縮期血圧が突然上昇し（160～170 mmHg）、頭痛及び胸痛も伴っていた。被験者は通常服用しているペリンドプリルに加えて、クロニジンを服用するように指導された。この日以降の 2 日間、血圧の変動が続いた。2007 年 11 月 23 日、ヒドロクロロチアジド／イルベサルタンによる治療が開始された。2007 年 11 月 24 日、血圧は 160/100～170/100 mmHg のままであり、頭痛、胸痛、心窩部痛、悪心、及び嘔吐を伴っていた。これらの症状を落ち着かせるために、被験者は救急医療室を受診した。最初の診察では、心電図や神経学的検査は正常であった。高血圧クリーゼと診断された。ニカルジピン静注投与が実施され、これにより血圧が 130/80 mmHg に落ち着いた。さらにトラマドール静注投与、カプトプリル、クロニジン、エソメプラゾール、オメプラゾール、カリウム静注投与［低カリウム血症（3.3 mEq/L）補正のため］、及びラニチジン静注投与による治療が実施された。被験者は 1～2 回嘔吐した。2007 年 11 月 25 日、頭痛に対して almitrine／raubasine が投与された。同日、低カリウム血症は、次第に補正されていった（カリウム値：3.9 mmol/L）。2 次元ドップラー心エコーでは、左室径は正常であり、安静時左室収縮機能は適正であった。左房に軽度拡張が認められたが、血栓はなく、わずかな僧帽弁逆流を伴う前僧帽弁逸脱及び主肺動脈の軽度拡張が認められた。ドップラーで、左室伸展性異常、三尖弁逆流、及び肺逆流（収縮期肺動脈圧は正常）が認められた。心臓専門医は、肺高血圧症のいかなる兆候もないとした。2007 年 11 月 26 日、高血圧クリーゼは回復し、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、高血圧クリーゼ（生命を脅かすもの）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、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	PH006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01348
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚粘膜発疹（SLE 再燃：皮膚粘膜発疹） SLE 関節炎（SLE 再燃：筋骨格、関節炎） 緊張性頭痛（緊張性頭痛）

33 歳のアジア人女性被験者（PH006-002）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。被験者はベリムマブ 10.0 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 7 月 11 日で、合計 10 回の投与を受けた。ベリムマブは、薬効欠如（SLE 再燃発現）のため、2008 年 7 月 11 日に中止された。病歴には、卵管結紮が含まれていた。合併症には、骨粗鬆症が含まれていた。併用薬には、prednisone、メフェナム酸、アセトアミノフェン、マルチビタミン、及びカルシウム／ビタミン D 複合体が含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 16 日後の 2008 年 7 月 27 日に、断続的な発熱（温度未入手）及び関節痛と関連して右前頭部頭痛が発現した。メフェナム酸にて頭痛はわずかに緩和された。悪心、嘔吐、霧視、痙攣発作や行動の変化はなかった。2008 年 7 月 31 日、この状態が続いたため、被験者は入院した。発熱を認め、弱々しかったが、覚醒しており、反応もあった。身体検査では、顕著な紅斑性斑点（部位特定されず）が認められたが、神経学的検査では、特筆すべき所見はなかった。脳神経障害や運動障害、髄膜徴候はなかった。当初の診断は、ループス頭痛（「CNS ループス」）であった。トラマドール／アセトアミノフェン及びランソプラゾールにて治療を受け、prednisone の投与量が増量された。腰椎穿刺では脳脊髄液は清明で、圧力は、100 cm H20（正常範囲：100～120 cm H20）、3 細胞/cm^3（正常範囲：0～5 細胞/cm^3）（分葉核球 1 細胞/cm^3、リンパ球 2 細胞/cm^3）、赤血球 12 細胞/cm^3、蛋白質 884.3 mg/dL（正常範囲<500 mg/dL）、グルコース 3.3 mmol/L（正常範囲：2.2～3.9 mmol/L）、培養検査陰性、墨汁染色検査陰性であった。尿検査では、色は黄色、混濁あり、比重 1.010（正常範囲：1.010～1.020）、pH 6.0、アルブミン及び糖陰性、赤血球 1～2 /hpf、上皮扁平細胞+2 であった。同日の頭部 CT では異常なく、胸部 X 線検査では、右基底部に陰影疑いが認められた。2008 年 8 月 1 日、頭痛は継続していたため、dolcet[1] 及びセレコキシブによる治療が実施された。2008 年 8 月 2 日、頭痛は軽快し、セレコキシブは中止された。Prednisone の投与量はさらに増量された。2008 年 8 月 3 日、頭痛は消退し、被験者の状態は改善傾向にあった。インプレッションが変わり、緊張性頭痛が発現しているように思われた。2008 年 8 月 4 日、再度の胸部 X 線検査にて、左頚部にわずかに軟部組織陰影が認められた。また、気管が右側にわずかに偏っていたが、これは甲状腺肥大によるものである可能性があった。2008 年 8 月 5 日、頭痛は改善し続けており、神経学的所見は何もなかった。同日、SLE 関節炎、皮膚粘膜発疹、及び緊張性頭痛との最終診断にて、被験者は退院した。退院時、SLE 関節炎及び皮膚粘膜発疹は改善傾向にあった。Prednisone 漸減は継続していた。この日までに、緊張性頭痛は回復したとみなされた。Prednisone 及び dolcet による治療は継

続された。2008 年 10 月 10 日までに、治験責任医師は、SLE 関節炎及び皮膚粘膜発疹は回復したとみなした。

ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、緊張性頭痛（中等度）とベリムマブとは関連なく、筋肉の凝りによるものである可能性が最も高いと述べた。また、治験責任医師は、SLE 関節炎（中等度）及び皮膚粘膜発疹（中等度）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、SLE 関節炎、皮膚粘膜発疹、及び緊張性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	PH006-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01266
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	虫垂炎（虫垂炎）

43 歳のアジア人女性被験者（PH006-014）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 12 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴や合併症は報告されていない。併用薬には、prednisone、カルシウム／ビタミン D、セレコキシブ、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 9 日後の 2008 年 6 月 16 日に、重度の腹痛、食欲不振、及び 2 回の嘔吐が発現した。その後、夜間には疼痛は右下腹部に集中していった。発熱は認められなかった。2008 年 6 月 18 日、被験者は受診した。身体検査では、腹部の直接的なリバウンドや圧痛を右下腹部に認め、右側腹部に直接的なキドニーパンチを伴っていた。ベリムマブの 4 回目投与から 11 日後の 2008 年 6 月 18 日に急性虫垂炎と診断され、虫垂切除術が実施された。術中所見では、虫垂が化膿し、蜂巣炎が形成されていることが分かった。同日の臨床検査結果は、ヘモグロビン（Hb）143 g/dL（正常範囲：120～160 g/dL）、白血球数 9.3 $\times 10^3/\mu L$（正常範囲：5～$10\times 10^3/\mu L$）、分葉核球 0.63%（正常範囲：0.55～0.75%）、リンパ球 0.36%（正常範囲：0.20～0.35%）、及び好酸球 0.07%（正常範囲：0.01～0.05%）であった。尿検査では、微量アルブミン（正常範囲：検出なし）、化膿性細胞 0～3/毎野（hpf）（正常範囲：0～5 /hpf）、RBC 0～2 /hpf（正常範囲：0～5 /hpf）、粘液糸陽性（正常範囲：検出なし）、上皮細胞陽性（正常範囲：検出なし）、酵母細胞陽性（正常範囲：検出なし）であった。cefoxitin 静注投与、ヒドロコルチゾン静注投与、ケトロラック静注投与、ファモチジン静注投与、オメプラゾール、トラマドール、及びメトクロプロミドによる治療が実施された。2008 年 6 月 19 日、発熱は認められず、創部に紅斑や圧痛もなかった。2008 年 6 月 20 日、被験者は退院した。2008 年 7 月 6 日までに、虫垂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、虫垂炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、感染症によるものである可能性が最も高いと述べた。

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、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	RO005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01326
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血［貧血（SLE 再燃）］ 口腔内潰瘍形成［広範な口腔内潰瘍形成（SLE 再燃）］ ループス心膜炎［心膜炎（SLE 再燃）］ 発熱［発熱（SLE 再燃）］ SLE 関節炎［関節炎（SLE 再燃）］ 体重減少［10%以上の体重減少（SLE 再燃）］

18 歳の白人女性被験者（RO005-006）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 4 日から開始した。最終投与日は 2008 年 6 月 19 日で、合計 8 回の投与を受けた。ベリムマブは、ループス心膜炎のため中止された。病歴は報告されていない。合併症には、片頭痛及び水疱性皮膚炎が含まれていた。併用薬には、nifuroxazide、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、ファモチジン、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2008 年 6 月 19 日、非重篤な SLE 再燃が発現したが、治験責任医師は、メチルプレドニゾロンの投与量を増量する必要はないと考えた。被験者は、2008 年 7 月 16 日に予定された受診日に現れなかった。被験者は、治験責任医師に電話し、町にいないこと、下痢が 1 日続いていることを話した。治験責任医師は、経口 nifuroxazide による治療を勧めた。翌日、被験者は、治験責任医師に電話し、下痢が軽快傾向にあると話した。ベリムマブの 8 回目投与から 33 日後の 2008 年 7 月 22 日、被験者は、発熱（39℃）及び広範な口腔内潰瘍形成のため受診した。バイタルサイン、臨床検査、及びその他の特殊検査にて、ループス心膜炎（心エコーにて）、低血圧（血圧：70/30 mmHg）、貧血（Hb 8 g/dL）、及び SLE 関節炎が認められた。水電解再平衡化、メチルプレドニゾロンの静注投与及び経口投与、アセトアミノフェン、及びオメプラゾールによる治療が実施された。2008 年 7 月 22 日、臨床検査結果では、Hb 8.3 g/dL（正常範囲：11.7～15 g/dL）、血小板 145,000（正常範囲：150,000～450,000、単位報告なし）、C 反応性蛋白（CRP）79.96 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）48 UI/mL（正常範囲：10～31 UI/mL）、総蛋白 6.56 g/dL（正常範囲：6.6～8.7 g/dL）、血清アルブミン 2.94 g/dL（正常範囲：3.4～4.8 g/dL）、補体 C3 0.49 g/L（正常範囲：0.9～1.8 g/L）、補体 C4 0.08 g/L（正常範囲：0.1～0.49 g/L）であることが分かった。再平衡化の 3 日後、血圧は 90/70～100/70 mmHg となった。

2008 年 7 月 26 日までに、発熱は回復したとみなされた。2008 年 7 月 28 日、臨床検査結果は、Hb 7.67 g/dL、CRP 15.21 mg/dL、AST 25 UI/mL であった。2008 年 9 月 2 日、熱はなく、広範な口腔内潰瘍形成もなくなった。斑状丘疹状皮疹及び脱毛が継続していた。超音波検査では、心膜は正常であり、その他に変化は認められなかった。血液検査の結果、貧血（Hb 8.5 g/dL）が認められた。被験者の体重は、体重減少が続いたため、35 kg になってい

た。血圧は 100/60 mmHg であった。同日、ループス心膜炎、口腔内潰瘍形成、及び SLE 関節炎は回復したとみなされた。

2009 年 5 月 30 日、臨床検査で、Hb 9.02 g/dL、単球数 0.56×1000/μL（正常範囲：0.20～1.00×1000/μL）、単球百分率 12.41%（正常範囲：2.00～10.00%）であることが分かった。血液塗抹検査では、正色素性及び単球増加症（SLE 関連）が認められた。2009 年 1 月 10 日までに、被験者の体重は 42 kg まで増加し、体重減少は回復したとみなされた。2009 年 6 月 15 日、貧血は、後遺症（正色素性、単球増加症）を残して回復したとみなされた。

ベリムマブの投与は、ループス心膜炎のために中止された。最終投与は、2008 年 6 月 19 日であった。治験責任医師は、SLE 再燃の症状である、ループス心膜炎（中等度）、発熱（重度）、貧血（中等度）、口腔内潰瘍形成（重度）、体重減少（重度）、及び SLE 関節炎（重度）とベリムマブとは多分関連あるが、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：

貧血、口腔内潰瘍形成、ループス心膜炎、発熱、SLE 関節炎、及び体重減少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	RU005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01204
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	SLE 関節炎［SLE 再燃（関節炎増悪）］ 腹膜炎（漿液性腹膜炎）

26 歳の白人女性被験者（RU005-001）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 5 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 23 日で、合計 7 回の投与を受けた。ベリムマブは、3 回続けて投与されなかったため 2008 年 8 月 13 日に中止された。病歴には、クローン病、胆道ジスキネジア、尿路結石、月経障害、及び血栓症が含まれていた。合併症には、重複腎、バセドー病、胃炎、腎盂腎炎、関節可動域減少、及び変形性脊椎症が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、ファモチジンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目投与から 49 日後の 2008 年 5 月 14 日に、被験者は、関節炎、関節痛、筋肉痛、及び発熱（38.1℃）を訴えた。臨床検査の結果、SLE の高活動性が認められたが、それは、抗核抗体の値（数値不明）、C 反応性蛋白、dsDNA、血沈 59 mm/時等によって裏付けられていた。その他の臨床検査結果では、蛋白尿（0.995 g/L）、尿沈渣異常値、及び貧血（Hb 91 g/L）が認められた。2008 年 5 月 14 日、SLE 関節炎と診断され、被験者は入院した。メチルプレドニゾロン静注投与が開始された。2008 年 5 月 15 日、心電図では、洞性頻脈、局所性心室内ブロック、及び左室下部の再分極異常が認められた。2008 年 5 月 16 日、2 回目の心電図が実施された（結果未入手）。メチルプレドニゾンの投与量が減量された。2008 年 5 月 19 日、ワルファリンによる治療が開始された。2008 年 5 月 20 日までに、SLE 関節炎は回復したとみなされた。

同日、腹部及び腎超音波検査で、肝のびまん性変化、胆嚢ジスキネジア、脾腫大、及び腹水が認められた。食道胃十二指腸内視鏡検査では、胃前庭部の急性浸食及び慢性表在性胃炎の合併が認められた。内視鏡検査が実施され、200 mL の漿液滲出液が吸引された。内視鏡検査前投薬として、ケトロラック静注投与及びケトプロフェンが投与された。臨床検査では、抗核抗体が認められた。アモキシシリン／クラブラン酸静注投与、フルコナゾール、及びミコフェノール酸による治療が実施された。SLE 活動性により、腹膜炎の感染源は除外された。2008 年 5 月 31 日、被験者は退院し、漿液性腹膜炎は回復したとみなされた。

ベリムマブの投与は、これらの事象により休止された。次回投与は 2008 年 7 月 23 日であった。治験責任医師は、SLSE 関節炎（中等度）及び漿液性腹膜炎（重度）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、SLE 関節炎及び腹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	TW005-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01582
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腿骨頚部骨折（右大腿骨頚部骨折）

30 歳のアジア人女性被験者（TW005-008）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、痛風、高プロラクチン血症、胃潰瘍、急性副鼻腔炎、蜂巣炎、上気道感染、手関節部骨折（右手）、顎骨折、下肢骨折（左膝）、腱鞘炎、不規則月経、鼻中隔弯曲／鼻中隔手術、人工流産、篩骨洞手術、前頭洞手術、及び副鼻腔手術が含まれていた。合併症には、脂肪肝、骨粗鬆症、側弯症、及びシェーグレン症候群が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ブロムヘキシン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、クロルフェニルアラミン／リドカイン、及びセレコキシブが含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 24 日後の 2008 年 12 月 4 日に、被験者は交通事故を起こし、病院へ搬送された。被験者は疼痛を伴う右股関節部変形及び右股関節部可動域減少のため救急医療室に入院した。骨盤部及び右大腿部の X 線画像では、右大腿骨頚部、転子間、及び骨患部骨折が認められた。同日、ダイナミック股関節部スクリューを使用した観血的整復と内固定が実施された。術後の創部ケアが実施され、セファゾリン、シメチジン、ジクロフェナク、及びヘパリン類クリームによる治療が実施された。2008 年 12 月 14 日、被験者は、安定した状態で退院した。2009 年 2 月 4 日及び 2009 年 3 月 2 日、再診での X 線検査画像では、創部は徐々に治癒していることが分かった。2009 年 4 月 27 日、再診での X 線検査画像にて、大腿骨頚部の骨折は治癒傾向が認められた。さらに、X 線検査画像で、内固定後の右大腿骨骨幹部骨折部でのカルス形成が確認された。2009 年 6 月 22 日までに、被験者の状態は安定しているため、外来にてフォローを受けることとなった。大腿骨頚部骨折は、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、本事象により休止された。次回投与は 2009 年 1 月 5 日であった。治験責任医師は、大腿骨頚部骨折（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、事故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、大腿骨頚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	TW009-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01135
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（ループス腎炎増悪） せん妄（ステロイド誘発性せん妄）

24 歳のアジア人女性被験者（TW009-005）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 29 日から開始した。最終投与日は 2008 年 3 月 24 日で、合計 4 回の投与を受けた。ベリムマブは、薬効欠如のため、2008 年 4 月 22 日に中止された。病歴には、下痢、歯の沈着物、歯痛、口腔膿瘍、急性副鼻腔炎、蜂巣炎、上気道感染、皮膚乳頭腫、及びざ瘡が含まれていた。合併症には、歯周炎、変形性関節症、及び骨壊死（両股関節）が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、シメチジン、アザチオプリン、プレドニゾロン、クロナゼパム、アモキシシリン、ナプロキセン、トリアムシノロン、カルシウム、及びプロプラノロールが含まれていた。

ベリムマブの 2 回目投与から 4 日後の 2008 年 2 月 16 日に、身体検査にて腫れ及び脚浮腫再発が認められた。フロセミドによる治療が実施され、症状は回復した。2008 年 3 月 9 日、血清アルブミンが 2.3 g/dL に減少した。アルブミン及びフロセミドによる治療が実施され、その後、遊走性テタニー様痙縮が両手足に認められた。発熱、頭痛、呼吸困難、胸痛、重度の脱毛、口腔内潰瘍、血管炎性皮疹、脚潰瘍、痙攣発作はなかった。その頃に倦怠感再発、手指の蒼白、中等度の脚浮腫、不眠症や不安定な気分が発現していた。これらの症状は、2008 年 3 月 24 日の 24 時間蓄尿蛋白 3.315 g/24 時間と同時期に発現していた。ベリムマブの 4 回目投与から 24 日後の 2008 年 4 月 17 日、被験者は、ループス腎炎増悪のため入院した。入院時の臨床検査結果は、カルシウム 1.93 mmol/L、血中尿素窒素（BUN）19 mg/dL、クレアチニン 0.6 mg/dL、クレアチニンキナーゼ 219 IU/L、アミラーゼ 130 IU/L 以外は特筆すべき所見はなかった。最初にメチルプレドニゾロンのパルス療法が実施され、その後、プレドニゾロン、シクロホスファミド、及びアルプラゾラムの投与を受けた。入院中、高血圧が発現し（値未入手）、プロプラノロール及びカプトプリルによる治療が実施された。2008 年 4 月 22 日、被験者は退院した。

2008 年 4 月 23 日、被験者の母親が、頭部傾斜を伴う不随意閉眼の突然の発現に気が付いた。意識喪失、痙攣発作、その他の不快感はなかった。疾患進行を懸念して、被験者は精査のため外来を受診し、ステロイド誘発性せん妄が発現していることが確認された。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）11.1 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.6%、WBC $3.24\times10^3/\mu L$、リンパ球 11%であることが分かった。生化学検査値では、低比重リポ蛋白 309 IU/L、総蛋白 3.2 g/dL、アルブミン 1.9 g/dL が異常値であった。2008 年 4 月 24 日、被験者は再入院した。脳 MRI では病変は認められなかった。入院中、尿蛋白が 8.6 g/24 時間であり、これは、2008 年 3 月 24 日の尿蛋白 3.315 g/24 時間よりも増加していた。さらに、アルブミンが 2.3～2.8 g/dL、蛋白尿 3+、BUN 22～29 mg/dL であった。クレアチニンは正常であった。治療レ

ジメンにミコフェノール酸が追加された。2008 年 5 月 20 日、シクロホスファミド[1]注射が実施された。2008 年 5 月 21 日、尿中総蛋白 3.622 g/24 時間、総蛋白 4.8 g/dL、アルブミン 2.8 g/dL、BUN 29 mg/dL、血清カルシウム 2.07 mmol/L であった。被験者の状態は安定しているとみなされた。2008 年 5 月 22 日、被験者は退院し、ループス腎炎及びせん妄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、ループス腎炎（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。また、治験責任医師は、せん妄（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、併用薬のステロイド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、ループス腎炎及びせん妄と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW009-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01133
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性胆管炎（急性胆管炎） 胆管拡張（総胆管拡張） 胆石症（胆石） アシネトバクター性菌血症［敗血症（MDRAB）］

26 歳のアジア人女性被験者（TW009-009）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、腹部癒着、下痢、びらん性十二指腸炎、胃出血、麻痺性イレウス、大腸穿孔、食道炎、膵炎、上部消化管出血、末梢性浮腫、胆管拡張、胆石症、胆嚢ポリープ、脂肪肝、口腔カンジダ症、咽頭炎、敗血症性ショック、尿路感染、肝臓血管腫、質性膀胱炎、水腎症、神経因性膀胱、急性腎不全、褥瘡性潰瘍、感覚鈍麻、虫垂切除、胆嚢切除、腸管癒着部剥離、腸切除、及び四肢静脈血栓症が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血及びサラセミアが含まれていた。併用薬には、ジピリダモール、ヒドロキシクロロキン、鉄、シメチジン、ワルファリン、アザチオプリン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 2 回目投与から 2 日後の 2008 年 4 月 16 日に、悪心に伴う腹痛及び心窩部痛が発現した。重症度は変化していたが痛みが続くと訴えて、被験者は受診した。身体検査で背部へ放射状に広がる心窩部痛、及び右上腹部の圧痛が認められた。マーフィ徴候は認められなかった。また、腸音は正常であったがほんのわずか認められた。タール便、便秘、発熱、悪寒、排尿困難、咳嗽はなかった。胸部 X 線画像では、右肺下葉の浸潤影が認められた。腎、尿管、及び膀胱の X 線画像では、イレウスが認められた。臨床検査データでは、重度のリパーゼ及びアミラーゼの上昇、白血球減少症、及び血小板減少症が認められた。病院職員が、被験者がショックを発現していることに気が付いた。同日、被験者は、急性膵炎疑い、ショック、及び SLE 再燃の精査のため入院した。入院後、脱水及び腹痛が認められた。水分補給のため生理食塩水が投与され、低血圧（値報告なし）に対してノルエピネフリンが投与された。さらに、メチルプレドニゾロン静注投与、イミペネム、アセトアミノフェン、カルシウム、マグネシウム、及びペチジンが開始された。血小板輸血も実施された。

同日の臨床検査結果は、リン酸カルシウム 1.15 mg/dL（正常範囲＜0.071～0.05 mg/dL）、乳酸 4.4 mmol/L（正常範囲：0.5～2.2 mmol/L）、カリウム 3.0 mg/dL（正常範囲：3.3～4.8 mg/dL）、アミラーゼ 2109 IU/L（正常範囲：28～100 IU/L）、リパーゼ 7680 IU/L（正常範囲：13～60 IU/L）、血中尿素窒素（BUN）24 mg/dL（正常範囲：6～20 mg/L）、尿酸（UA）6.7 mg/dL（正常範囲：2.6～5.7 mg/dL）、総コレステロール 118 mg/dL（正常範囲：130～200 mg/dL）、トリグリセリド 116 mg/dL（正常範囲：35～200 mg/dL）、総ビリルビン 3.9 mg/dL（正常範囲：0.4～1.0 mg/dL）、直接ビリルビン 1.5 mg/dL（正常範囲：0～0.2 mg/dL）、AST 305 IU/L（正常範囲：10～32 IU/L）、ALT 186 IU/L（正常範囲：3～31

IU/L）、乳酸脱水素酵素（LDH）411 IU/L（正常範囲：135～214 IU/L）、WBC 3.31 GI/L（正常範囲：3.5～11.0 GI/L）、血小板数 111 GI/L（正常範囲：150～400 GI/L）、プロトロビン時間（PT）20.5 秒（正常範囲：9.9～11.6 秒、コントロール値：10.4 秒）、国際標準化比（INR）2.01、フィブリン D ダイマー1194.21 ng/mL（正常範囲：0～500 ng/mL）であった。

2008 年 4 月 18 日の動脈血ガス分析では、代謝性アシドーシスが認められた。胸部 X 線画像では、急性呼吸窮迫症候群及び肺水腫が認められた。被験者は挿管され、人工呼吸器が設置された。エコーでは胸水が認められた。フロセミドによる治療が開始された。内視鏡で活動性胃潰瘍が認められ、経鼻十二指腸チューブが留置された。磁気共鳴胆道膵管造影で拡張した腸管ループ及び拡張した総胆管が認められた。低アルブミン血症に対してアルブミン、低カリウム血症に対してカリウムが投与された。膵臓鏡検査では、止血のために実施された手術の後に、50 cm の所に 1 ヵ所の活動性潰瘍、48 cm、53 cm、70 cm の所にそれぞれ毛細血管性出血が認められた。さらに、新鮮凍結血漿 3 単位の輸血が実施された。2008 年 4 月 23 日、治療により、また状態が改善したことにより、気管内チューブは除去された。

2008 年 4 月 24 日、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）が実施され、十二指腸内憩室、憩室及び総胆管間の瘻孔形成疑いが認められた。そのため、総胆管を通じての挿管は実施されなかった。ERCP による結石除去及び内視鏡的乳頭切開術の失敗により、結石除去のため外科的処置が推奨された。被験者は、腹痛を訴え続けており、ペチジン及びフェンタニルにて治療を受けていた。その直後、意識変容状態（意識障害）にあることが分り、ナロキソン注が投与された。その後、意識が戻った。頭痛、悪心、及び嘔吐が発現した。収縮期気血圧は、ドパミン投与にて維持されていた。血液培養では、多剤耐性アシネトバクター・バウマンニイ（MDRAB）の増殖が認められたため、2008 年 5 月 1 日、メロペネム及びスルバクタムによる治療が実施された。

2008 年 5 月 7 日、胆管内視鏡検査が実施され、総胆管の炎症が認められた。総胆管は、病理検査のため切除された。端側のルーワイ肝管－空腸吻合術が実施された。手術は成功した。術後、cegradine 静注投与及び新鮮凍結血漿が投与された。感染は管理され、血液培養の再検では細菌感染は陰性であった。2008 年 5 月 7 日、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 23.8 秒（正常範囲：23.9～74.7 秒）であった。

2008 年 5 月 12 日の臨床検査では、総ビリルビン 1.1 mg/dL（正常範囲：0.4～1.0 mg/dL）、WBC 7.86×10^3/μL（正常範囲：3.5～11.0×10^3/μL）、Hb 9.1 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）であった。手術 8 日後の 2008 年 5 月 15 日、臍部痛及び時々の軽度創部痛以外は被験者の全身状態は安定していた。同日、被験者は退院した。経口鎮痛剤（詳細不明）及びワルファリンの服用は継続された。2008 年 5 月 22 日、創部は治癒し、抜糸された。

当初診断された急性膵炎は、新たな臨床検査データに基づき、破棄された。急性胆管炎、胆管拡張、胆石症、及びアシネトバクター菌血症と診断された。胆管拡張及び胆石症は

2008 年 5 月 7 日までに回復したとみなされた。アシネトバクター菌血症は 2008 年 5 月 13 日までに回復したとみなされた。急性胆管炎は、2008 年 5 月 15 日までに回復したとみなされた。

追加された臨床検査データは以下の通りであった：2008 年 5 月 26 日、アミラーゼ 187 IU/L、血沈 15 mm/時（正常範囲：0～15 mm/時）。2008 年 6 月 23 日、アミラーゼ 115 IU/L、血沈 12 mm/時。ベリムマブはこれらの事象のため中止された。次回投与は、2008 年 5 月 22 日であった。治験責任医師は、急性胆管炎（重度）、胆管拡張（重度）、及びアシネトバクター菌血症（重度）とベリムマブとは多分関連なく、胆石症によるものである可能性が最も高いと述べた。胆石症（重度）とベリムマブとは多分関連なく、胆管感染によるものである可能性が最も高かった。

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、急性胆管炎、胆管拡張、胆石症、及びアシネトバクター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	TW010-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01186
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱） 尿路感染（尿路感染） 大腸菌性敗血症（大腸菌性菌血症）

52 歳の白人女性被験者（TW010-006）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。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 4 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、前庭障害、子宮頚管炎、上気道感染、脳梗塞、虚血性脳卒中、逆行性健忘、不安、炎症（生殖器、子宮、及び膣）、月経過多、及び閉経が含まれていた。合併症には、高血圧性心疾患、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、肝の良性新生物、子宮平滑筋腫、複雑部分発作、腎動脈狭窄症、腺筋症、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ニコランジル、ワルファリン、プロプラノロール、バルサルタン／ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、バルプロ酸、プレドニゾロン、及びアルジオキサ／アルミニウム／マグネシウムが含まれていた。

2008 年 5 月 5 日、悪寒、浮動性めまい、回転性めまい、及び両側性手指しびれ感を伴う断続的な高熱が発現し始めた。翌日には断続的な頭痛が発現し始めた。薬物（詳細不明）使用後、症状は悪化した。ベリムマブの 6 回目投与から 9 日後の 2008 年 5 月 8 日までに、断続的な悪寒、40.7℃まで上昇した発熱、浮動性めまい、及び全身倦怠は発現し続けていた。被験者は、救急医療室を受診し、入院した。入院時、尿検査で血尿、膿尿、及び細菌尿が認められた。当初、尿路感染症に対して、アセトアミノフェン、イセパマイシン、レボフロキサシン、及びピペラシリンによる治療が実施された。事前血液培養検査でグラム陰性桿菌が認められたため、ピペラシリンは中止され、フロモキセフが開始された。アザチオプリンは、菌血症で入院した日に中止されていた。2008 年 5 月 10 日、血液培養で第一世代のセファロスポリンにやや感受性のある大腸菌（E.coli）が検出された。その時、セフメタゾールによる治療が開始された。発熱は消失し、悪寒は軽快した。

入院中の 2008 年 5 月 8 日、被験者は軽度の下腹部痛を訴えた。入院前に月経があり、入院中も続いていた。婦人科の受診にて、大きな粘液腫（6.7×4.8 cm）及び腺筋症が認められた。子宮摘出が勧められ、危険性について議論された。膣点状出血を止めるために methylergonovin による治療が実施された。また、症候性貧血（臨床検査値報告なし）に対して、輸血（総量：8 単位）が実施された。

2008 年 5 月 21 日、子宮全摘が実施された。2008 年 5 月 27 日、比較的安定した状態で、被験者は退院した。退院日に、アザチオプリン及びプレドニゾロンは再開された。

2008 年 5 月 27 日までに、発熱、尿路感染、大腸菌性敗血症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、これらの事象のため休止された。次回投与は、2008 年 6 月 19 日であった。治験責任医師は、発熱（中等度）、尿路感染（重度）、及び大腸菌性敗血症（重度）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：

発熱、尿路感染、大腸菌性敗血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。

BEL113750試験（二重盲検期）

BEL113750 試験

1. 治験の標題

GSK1550188.　A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia – Double-Blind Endpoint Analysis.

2. 報告書番号

2014N216965_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（日本：15 医療機関、韓国：9 医療機関、中国：24 医療機関）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 治験期間

治験開始日：2011 年 5 月 23 日
最後の被験者の 52 週時来院日：2015 年 6 月 24 日
最後の被験者の二重盲検期の最終評価日（16 週後のフォローアップ来院含む）：2015 年 9 月 15 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

7.1.　主要目的

北東アジアの全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対し、52 週間の二重盲検期に SLE の標準治療に加えて 10 mg/kg を投与した時の有効性［SLE responder index（SRI）を指標とする］及び安全性をプラセボと比較することを主要目的とした。また、中国の被験者では、オープンラベル期において長期投与時の安全性及び忍容性も評価することとした。

7.2.　副次目的

52 週間の二重盲検期に、10 mg/kg の治療効果について、その他の疾患活動性に関する指標、経口ステロイド減量、自己免疫反応、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を用いてプラセボと比較し評価することを副次目的とした。また、中国の被験者では、オープンラベル期において長期投与時の有効性も評価することとした。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、北東アジア（日本、韓国、中国）の疾患活動性を有する成人の SLE 患者を対象に、ベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。スクリーニング期（最大 5 週間）及び二重盲検下での治療期（52 週間）から構成され、中国ではその後に続くオープンラベル期も設定された（治験実施計画書 Amendment 4 にて追加規定）。日本及び韓国では、二重盲検期を完了し適格性を満たした被験者については、別途規定する BEL114333 試験のオープンラベル期に移行可能とした。

安定した SLE 標準治療を受けていて適格性を満たした SLE 患者を、2:1 の比で 10 mg/kg 群又はプラセボ群に無作為割付けした。無作為化する目標被験者数は少なくとも約 630 例（10 mg/kg 群に 420 例、プラセボ群に 210 例）と計画したが、治験実施中に二重盲検期の盲検下のデータに基づき被験者数の再設定をし、無作為化する目標被験者数は少なくとも約 702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）へ変更した。無作為化時には層別因子として、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（≤9 点 vs. ≥10 点）、補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び国を用いた。

二重盲検期では、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与し、52 週時に最終評価（最終投与から 4 週後）をした。中止例についても、中止から 1～4 週間後に最終評価を行った。スクリーニング期間中の安定した標準治療は継続することとし、標準治療薬の種類により規定した基準に従い変更可能とした。なお、試験を中止した被験者又はオープンラベル期に移行しない被験者については、最終投与から 8 週後及び 16 週後にフォローアップを行った。また、少なくとも最終投与 6 ヵ月後に免疫原性の評価（抗ベリムマブ抗体）を行うこととした。

二重盲検期で規定した全ての期（スクリーニング期、治療期、フォローアップ期）を完了した被験者を二重盲検期の完了例とした。二重盲検期の試験期間は、フォローアップ期まで含めて約 69 週間であり、オープンラベル期に移行する場合は 57 週間であった。中国では、本試験のオープンラベル期に移行し、ベリムマブが市販されるまで、又は依頼者により試験中止が決定される本試験で規定した全ての治療及び評価をした被験者を完了例とした。

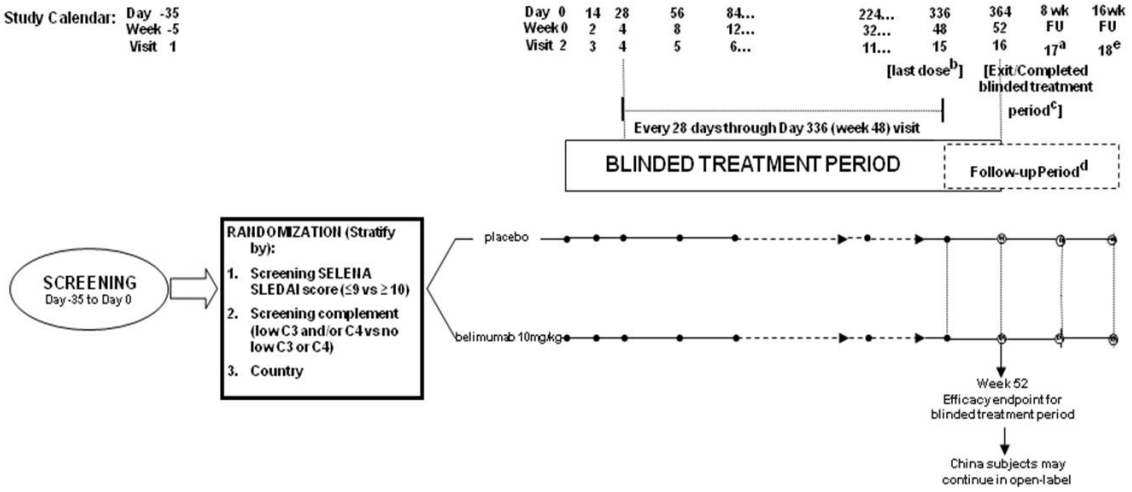


図 1　　試験デザイン

a. 中止した被験者又は BEL113750 試験及び BEL114333 試験のオープンラベル期に移行しない被験者については、少なくとも治験薬最終投与 6 ヵ月後に免疫原性の評価（抗ベリムマブ抗体）を行う。
b. オープンラベル期に移行しない場合の治験薬最終投与。
c. オープンラベル期に移行しない場合の二重盲検期の最終評価時。本試験のオープンラベル期に移行する場合は、オープンラベル期の Day 0（初回投与日）となる。
d. オープンラベル期に移行しない場合、フォローアップ期を規定する。
e. 中止した被験者又は本試験のオープンラベル期に移行しない被験者に対して実施する。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象は、18 歳以上で、米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断（11 項目のうち 4 項目以上に該当）された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上）とした。また、自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者とし、陽性判定基準は抗核抗体（ANA）力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上とした。また、初回投与の 30 日以上前から、次の SLE 治療を単独又は併用で安定的に受けていることとした：ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬・免疫調整薬（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、ミゾリビン、カルシニューリン阻害薬、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、サリドマイド）。

主要な除外基準は、治験実施計画書の規定で使用が認められていない急性期治療を必要とする重症ループス腎症又は急性ループス腎炎を合併している患者（初回投与前 90 日以内）、新たな SLE 治療薬（ステロイドを除く）を投与された患者（60 日以内）、治療を要する CNS ループスを合併している患者（60 日以内）とした。その他にも、B 細胞標的治療（時期問わず）、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド静脈内投与（180 日以内）、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法、抗インターロイキン（IL）-6 療法、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、高用量ステロイド（prednisone 100 mg/日超又は同等薬剤）、血漿交換療法を受けた患者（以上いずれも 90 日以内）、生ワクチン（30 日以

内）を接種した患者も除外とした。また、漢方薬及びハーブ療法については、SLE 治療を目的としない局所投与を受けている患者であれば本試験の対象とした（治験実施計画書 Amendment 2 で変更）。

10. 治療及び投与

二重盲検期の治療薬として、ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解して 80 mg/mL とし、識別不能なプラセボを用意した。ベリムマブは 5 種類、プラセボは 3 種類のバッチ番号の治験薬を用いた。二重盲検期では SLE の標準治療に加えて、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで投与した（合計 14 回投与）。治験薬は 1 時間かけて静脈内投与することとした。

SLE 標準治療薬の併用規定

被験者は、少なくとも治験薬初回投与（Day 0）の 30 日前より以下の SLE 標準治療を変更せず、60 日前よりステロイド以外の新たな SLE 治療薬は追加しないこととした。

- ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）
- 抗マラリア薬
- NSAID 及びアスピリン
- 免疫抑制薬（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、ミゾリビン、カルシニューリン阻害薬、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、サリドマイド）

二重盲検期（Day 0～52 週時）では、SLE 標準治療薬の調整（追加、中止、用量／頻度の変更）は治験責任医師の臨床的判断により可能だが、以下に記載する許容外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。

- ステロイド［全身投与の総投与量（投与理由を問わず、静脈内、皮内、筋肉内及び経口投与される全ステロイドの 1 日平均量）として］：24 週時までは増量可能だが、24 週時の来院までに増量幅をベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻さなければならない（24 週時に規定内用量を満たさない被験者は Treatment failure とみなす）。24 週時以降は、SLE 治療目的でのベースラインの 25%超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）をした被験者は Treatment failure とみなす（SLE 治療以外の目的ならば短期間での高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量はしない。なお、ステロイドの減量は SLE 治療における重要な目標の一つであるため、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 4 週間みられる被験者は、24 週時以降、治験責任（分担）医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。
- 抗マラリア薬：16 週時以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）はしない。

- その他の免疫抑制薬・免疫調整薬：16 週時までは増量は可能。16 週時以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）及び Day 0 以降の投与開始はしない。
- NSAID 及びアスピリン：44 週時以降の開始、7 日間以上の使用期間での新たな投与開始（アスピリンは 1000 mg/日を超える場合のみ）はしない。

併用禁止薬・併用禁止療法

治験期間中（オープンラベル期を含む）、以下の薬剤及び療法は禁止した。

- 他の治験薬（生物学的製剤又は非生物学的製剤）
- 他の治験（本試験の実施を妨げうる治験薬又は併用療法）への二重登録
- 抗 TNF 療法又は抗 IL-6 療法（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ等）
- 他の生物学的薬剤［リツキシマブ、アバタセプト、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）等］
- 静注免疫グロブリン
- 静注シクロホスファミド
- 血漿交換療法、白血球除去療法

これらの併用禁止薬又は併用禁止療法を開始した被験者は試験を中止することとし、Treatment Failure として集計することとした。

また、治験期間中の生ワクチンの使用も禁止した。生ワクチンを使用した被験者は、試験を中止することとした。

11. 評価基準

二重盲検期では、有効性、安全性、PK 及びバイオマーカーについて評価した。

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）、modified SLE Flare Index（SFI）、医師による全般的評価（PGA）及び Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index（SLICC 障害指数）］及びステロイドの投与量とした。

＜主要評価項目＞

主要評価項目は、二重盲検期 52 週時の SRI のレスポンダー率とした（SRI レスポンダーの割合）。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 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

主要評価項目を支持するために、主要評価項目の 3 つの構成要素それぞれに該当した被験者の割合を評価した。また、52 週間のレスポンスの推移を評価するため、SRI レスポンダー率及び各構成要素に該当した被験者の割合を各評価時点で評価した。

＜副次評価項目＞

二重盲検期（52 週間）において、以下の副次評価項目を設定した。

1. 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
2. 52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）
3. ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数
4. 初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

＜その他の有効性評価項目＞

二重盲検期（52 週間）において、以下のとおりその他の有効性評価項目を設定した。

疾患活動性：

1. 52 週時にみられた SRI レスポンスの持続期間
2. 52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化
3. BILAG 臓器系スコアが改善した被験者の割合
4. BILAG 臓器系スコアが悪化した被験者の割合
5. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが改善した被験者の割合
6. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが悪化した被験者の割合
7. 52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率

SLE flare：

1. 初回の SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間
2. 初回の SLE flare（BILAG 1A/2B*で定義）が発現するまでの時間
   *：BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上
3. 初回の SLE flare（BILAG 1A**で定義）が発現するまでの時間
   **：BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上

臓器特異的：

1. 腎炎 flare がみられた被験者の割合
2. 初回の腎炎 flare が発現するまでの時間
3. 尿蛋白のベースラインからの変化率（各評価時点）

ステロイド：

1. ステロイド 1 日投与量のベースラインからの変化率（各評価時点）

2. 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg 以下となった被験者の割合
3. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 以下から 7.5 mg 超に増量した被験者の割合（各評価時点）
4. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 超から 7.5 mg 以下に減量した被験者の割合（各評価時点）

安全性

安全性は、有害事象、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び免疫原性を評価した。

薬物動態

中国及び日本（中国では一部の医療機関）において、血清中ベリムマブ濃度を評価した。目標被験者数は約 100 例（二重盲検期の 10 mg/kg 群から約 70 例）とした。

バイオマーカー

以下のバイオマーカーを評価した。なお、B 細胞サブセットの評価は日本の医療機関のみとし、目標被験者数は約 60 例（二重盲検期の 10 mg/kg 群から約 40 例）とした。

- B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、メモリー、ナイーブ、活性化、形質細胞様細胞、SLE サブセット、形質細胞、短寿命形質細胞）のベースラインからの変化量及び変化率
- 血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）のベースラインからの変化率
- 自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA）及び補体（C3、C4）のベースラインからの変化率

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本試験の目標被験者数は、統計学的側面及び中国規制当局からの要求事項の両方を考慮し設定した。無作為化する目標被験者数は少なくとも約 630 例（10 mg/kg 群に 420 例、プラセボ群に 210 例）と計画したが、治験実施中に被験者数の再設定を行い、無作為化する目標被験者数は少なくとも約 702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）へ変更した。

当初の目標被験者数は、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）の 52 週時の SRI レスポンダー率の結果から得られた群間差 14%（10 mg/kg 群 57.6%、プラセボ群 43.6%）に基づき設定した。この仮定に基づき、10 mg/kg 群及びプラセボ群を 2:1 の比で被験者を 630 例（10 mg/kg 群 420 例、プラセボ群 210 例）と設定し、Fisher の直接確率検定（有意水準 5%）を用いた場合、少なくとも 14%の治療効果（群間差）が検出力 93%で検出可能であった。しかし、本試験開始後に、BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）の結果が得られたことと、本試験で 420 例が組み入れられた時点でベースラインの SELENA SLEDAI スコアの中間データを盲検下でレビューした結果より、被験者数の再設定を行った。52 週時の SRI レスポンスの差の検出力は、シミュレーションにより評価した。BEL110751 試験及び

BEL110752 試験の併合解析をした結果、52 週時の SRI レスポンダー率の群間差は 12%（10 mg/kg 群 50.6%、プラセボ群 38.6%）であった。また、シミュレーションでは、本試験の中間レビューのデータが得られた下での被験者数 630 例とした時のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの分布の仮定、及び BEL110751 試験及び BEL110752 試験から推定されるベースラインの SELENA SLEDAI スコアと SRI レスポンダー率との関係を考慮した。このシミュレーションに基づくと、12%の治療効果（群間差）を検出するために、被験者数 630 例（10 mg/kg 群 420 例、プラセボ群 210 例）では検出力は 80%であり、702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）とすると検出力は 85%であった。

12.2. 計画された解析

二重盲検期の最終解析は、全ての治療期及びフォローアップ期（BEL113750 試験又は BEL114333 試験のオープンラベル期に移行しない被験者）のデータが固定された時点で、盲検性を解除し実施した。オープンラベル期の解析は分けて実施し、別途報告することとした。

12.3. 解析計画の重要な変更

中国の医療機関 086485 の全ての被験者は、当該施設における原資料及び疾患評価に問題があったため、Modified Intention-to-treat（MITT）集団から除外した。

また、データベースが固定され解析が完了した後に、Per Protocol 集団に関するエラーが見つかり、Per Protocol 集団に除外されるべき被験者が計 5 例含まれていることが判明した。当該 5 例の主要評価項目の結果は、1 例（10 mg/kg 群）は SRI レスポンダーであり、4 例（プラセボ群 1 例、10 mg/kg 群 3 例）はノンレスポンダーであった。しかし、少数例であり主要評価項目の結果より導かれる本試験の結論への影響がないことは明瞭であったため、データベース固定は解除せず Per Protocol 集団の解析から当該 5 例の除外も行わなかった。

データ解析の際、蛋白尿、ステロイド、自己抗体及び B 細胞に関する評価項目のデータに非正規性が認められたため、これらのデータは当初計画されていた共分散分析（ANCOVA）における仮定に反した。従って、Wilcoxon 順位和検定を用いたノンパラメトリック解析を行った。

12.4. 各解析対象集団とその定義

治験薬の投与を受けたかどうかにかかわらず、無作為化された全ての被験者を無作為化された被験者集団とした。

MITT 集団は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団のうち、医療機関 086485 の被験者を除いた集団と定義した。MITT 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わらず無作為化された群に基づき行った。特記のない限り、全ての有効性の解析は MITT 集団を対象とした。

Safety 集団は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者集団とした。Safety 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わらず無作為化された群に基づき行った。特記のない限り、全ての安全性の解析は Safety 集団を対象とした。

Completers 集団は、MITT 集団のうち 52 週間の二重盲検期を完了した集団と定義した。Completers 集団を対象として感度分析を行った。

As-treated 集団は、Safety 集団に含まれる被験者集団と同じとした。As-treated 集団を対象とした解析は、割付け群に関わらず全治療期間のうち 50%超の期間で実際に受けた治療に基づき行うこととした。安全性解析は Safety 集団を対象としたが、割り付けられた治療と異なる治療を受けた被験者が 5%を超えた場合は、As-treated 集団を対象とすることとした。

Per Protocol 集団は、MITT 集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除いた集団と定義した。主要評価項目において、Per Protocol 集団を対象として感度分析を行った。

Medications 集団は、MITT 集団のうち漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）をベースライン後に増量した被験者を除外した集団とした。主要評価項目において、Medications 集団を対象とした解析も行った。

PK 集団は、As-treated 集団のうちベリムマブ投与後の血清中薬物濃度測定用の検体が採取された被験者集団と定義し、PK 解析に用いた。

12.5. 有効性の解析方法

有効性の評価項目については、事前に規定した順序に基づく階層的な評価を行うこととし、以下のとおり 3 つのファミリーに分けた。

1. 主要評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率
2. 副次評価項目（疾患活動性の評価）：
    - 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
    - 52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）
3. 副次評価項目（疾患コントロールの評価）：
    - ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数
    - 初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

主要及び副次評価項目について 10 mg/kg 群とプラセボ群の有意差検定（有意水準 0.05）を行うにあたり、多重比較による第 1 種の過誤をコントロールするため、上記のファミリーの検定順序で統計学的な有意性を解釈することとした（次のファミリーでの解釈に進む前に、前のファミリーで p 値が 0.05 以下で有意であることが必要）。ファミリーの中の多重性については Hochberg 法で p 値を調整したうえで有意水準 0.05 で有意差が示された場合（すなわち、ファミリーの中の少なくとも 1 つの評価項目で調整済み p 値が 0.05 以下であれば）、統計的な有意性の解釈は次のファミリーに進む。Hochberg 法は p 値を大きい値から小さい値へ順番付けする。ファミリーあたり 2 つの検定がある場合、最大 p 値は有意水準 0.05 で評価される。最大 p 値が有意である場合は残りの p 値も有意であるとみなされ、最大 p 値が有意でない場合は残りの p 値は 2 倍に調整され有意水準 0.05 で評価する。有意性の確認を

容易にするため、全ての p 値を有意水準 0.05 で評価できるよう解析帳票では調整後の p 値で表示する。

なお、ベースライン値は、特記のない限り Day 0 の投与前値とした。

12.5.1. 主要評価項目

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率（SRI レスポンスを示した被験者の割合）について、ロジスティック回帰モデルを用いて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。独立変数は、投与群、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 低値 vs それ以外）及び国とした。

52 週時に SRI レスポンスが得られた被験者数とその割合を投与群別に集計し、プラセボ群との群間差、並びにプラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間及びオッズ比の p 値を算出した。

なお、以下に該当した被験者は Treatment Failure としてデータを取り扱った。

- Day 364（52 週時）前に中止し、Day 364±28 日以内の評価がない
- Day 364（52 週時）前に、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えて変更した場合［Treatment Failure に該当する使用方法にて投与（「10.項「SLE 標準治療薬の併用規定」を参照）］

主要評価項目である SRI レスポンダーとそれを構成する 3 つの評価項目の解析では、Treatment Failure に該当した被験者はノンレスポンダーとした。

もし被験者がウインドウ内（Day 364±28 日）に評価されているが SRI レスポンダーを構成する 3 つの評価項目（SELENA SEREDAI、PGA、BILAG）のデータのいずれかが欠測している場合は、欠測項目について Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて補完した。

主要評価項目を支持する解析

主要評価項目を支持する解析として、52 週時の SRI レスポンダーを構成する 3 つの構成要素（SELENA SLEDAI、PGA、BILAG）それぞれについて、レスポンスを示した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。共変量は、PGA の解析ではベースラインの PGA も、BILAG の解析ではベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs. 1B 以下）もモデルに含めた。各構成要素の 52 週時のレスポンスが得られた被験者数とその割合を投与群別に集計し、プラセボ群との群間差、並びにプラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間（CI）及びオッズ比の p 値を算出した。

また、52 週時の SRI レスポンスの内訳についても、レスポンスが得られなかった理由のカテゴリー毎に被験者割合を算出した。

主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析として、52 週時の SRI レスポンダー率について、共変量で調整しない解析（独立変数を投与群のみとしたロジスティック回帰モデル）、LOCF 法で試験中止例の 52 週時の欠測値を補完した解析、Completers 集団を対象とした解析、Per Protocol 集団を対象とした解析、Medications 集団を対象とした解析を行った。

サブグループ解析

52 週時の SRI レスポンダーについてサブグループ解析を実施した。解析したサブグループは、性別、国、ステロイドの使用、標準治療薬、SELENA SELEDAI スコア、抗 ds-DNA 抗体、補体（C3、C4）であった。独立変数として投与群、各サブグループ因子及び投与群とサブグループ因子の交互作用を含むロジスティック回帰モデルを用いて、10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較しオッズ比を求めた。

12.5.2. 副次評価項目

副次評価項目については、12.5.項に記載するとおり多重性を考慮して段階的に解析を行うこととし、Hochberg 法で調整した p 値を解析帳票に提示した。

52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合

52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。

52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）

SRI において、構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上とした場合を SRI7 とし、52 週時に SRI7 レスポンダーを示した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。

ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数

ベースライン時のステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった被験者を対象として、ステロイド平均投与量が 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数を算出した。本解析では、順序共分散分析（rank ANCOVA）を用いて 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較した。同モデルでは独立変数として、投与群、ベースライン時のステロイド投与量、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び国を用いた。

初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

重度 SLE flare の解析では、ベースライン後に発現したもので、SFI で重度 SLE flare（SELENA SLEDAI スコアが 12 点超への増加のみでは重度 SLE flare としない）に該当した事象を対象とした。52 週時までの二重盲検期において初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間を、Cox 比例ハザードモデルを用いて 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較した。調整因子として、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び国を用いた。なお、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をして Treatment failure に該当した場合は、その違反投与開始時を重度 SLE flare 発現時点として発現するまでの時間を解析した。被験者が重度 SLE flare を発現せずに 52 週時前に試験を中止したもしくは 52 週時までの二重盲検期を完了した場合は最終観察時点を打ち切りとし、被験者が重度 SLE flare 及び Treatment failure にも該当せずに死亡した場合は死亡時点を打ち切りとした。

12.6. 安全性の解析方法

安全性は、有害事象、C-SSRS、臨床検査、バイタルサイン及び免疫原性により評価した。本報告書で述べる二重盲検期の安全性評価には、52 週時までのデータを含めた（中止した被験者又はオープンラベルへ移行しなかった被験者の 16 週間のフォローアップ期のデータも含む）。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。有害事象の重症度は、Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき治験責任医師が 4 段階［軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］で判定し、Grade 3 及び 4 を重度の有害事象として集計した。同一被験者で複数回発現した有害事象は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。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、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡を評価した。

臨床検査値は Adverse Event Severity Grading Table に基づき Grade 1～4 に分類した。治療期間中にみられ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（2 グレード以上の悪化のシフトテーブルも含む）。

バイタルサインについてベースラインからの変化を要約した。

免疫原性検査において、結合抗体陽性となった被験者について要約した。

12.7. 薬物動態の解析方法

二重盲検期の血清中ベリムマブ濃度について要約統計量を算出した。本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度データは北東アジアの SLE 患者から得られたヒストリカルデータ

---

[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。

[Report HGS1006-POPPK, 2010]と比較することとした。また、モデルパラメータを用いて、血清中ベリムマブ濃度のシミュレーション解析を行うこととした。

12.8. バイオマーカー

血清免疫グロブリン、自己抗体及び補体について、ベースラインからの変化率、変化量及びシフトテーブルを要約した。B 細胞サブセットについては、ベースラインからの変化率及び変化量を要約した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

本試験では 1116 例がスクリーニングされた。そのうち 707 例が無作為化され、705 例（プラセボ群 235 例、10 mg/kg 群 470 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。中国の 1 施設の被験者 28 例を除いた 677 例（プラセボ群 226 例、10 mg/kg 群 451 例）を MITT 集団とした。MITT 集団の被験者は北東アジア（中国、日本、韓国）から組み入れられており、国別の被験者の割合は両群間で均衡していた（表 1）。

表 1　国別の被験者の組入れ状況（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)
中国	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)
日本	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)
韓国	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08

二重盲検期（52 週）の被験者の内訳を表 2 に示す。被験者の多く（80.1%）は二重盲検期を完了した。中止例は 10 mg/kg 群（17.5%）に比べてプラセボ群（24.8%）で多かった。両群ともに最も多かった中止理由は有害事象であった。

二重盲検期を完了した被験者の割合は、Safety 集団でも同様であった（プラセボ群 76.2%、10 mg/kg 群 82.6%、合計 80.4%）。

表 2　被験者の内訳（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)
完了（52 週まで）	170 (75.2)	372 (82.5)	542 (80.1)
中止（52 週まで）	56 (24.8)	79 (17.5)	135 (19.9)
有害事象	22 (9.7)	27 (6.0)	49 (7.2)
有効性欠如	11 (4.9)	7 (1.6)	18 (2.7)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.4)	5 (1.1)	6 (0.9)
治験実施計画書の中止基準に該当	6 (2.7)	1 (0.2)	7 (1.0)
追跡不能	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)
治験責任医師による判断	4 (1.8)	12 (2.7)	16 (2.4)
被験者の希望	9 (4.0)	19 (4.2)	28 (4.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.04

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。無作為化された 707 例のうち治験薬の投与を受けなかった 2 例を除いた 705 例を Safety 集団とした。中国の 1 施設で原資料及び疾患評価に問題があったため、Safety 集団から当該施設の被験者 28 例を除いた 677 例を MITT 集団とした。安全性の解析は、実際に受けた治療に基づく As-treated 集団も事前に設定したが、割付けと異なる

治療を受けた被験者が少数であったため（5%未満）、As-treated 集団での解析は実施しなかった。

表 3　解析対象集団（二重盲検期）

	プラセボ群 n (%)	10 mg/kg 群 n (%)	合計 n (%)
無作為化	236	471	707
解析対象集団			
Safety 集団 [1]	235 (99.6)	470 (99.8)	705 (99.7)
MITT 集団 [1, 2]	226 (95.8)	451 (95.8)	677 (95.8)
Completers 集団 [1]	170 (72.0)	372 (79.0)	542 (76.7)
As-treated 集団 [1]	235 (99.6)	470 (99.8)	705 (99.7)
Per-protocol 集団 [1]	214 (90.7)	424 (90.0)	638 (90.2)
Medications 集団 [1, 3]	221 (93.6)	431 (91.5)	652 (92.2)
PK 集団 [1]	0	80 (17.0)	80 (11.3)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.02
1. 各群に割り付けられた被験者の割合とした。
2. MITT 集団は Safety 集団から中国の 1 施設の被験者 28 例を除いた集団。
3. Medications 集団は MITT 集団から漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を服用している被験者（GSK による判定）を除いた集団。

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた（表 4）。被験者のほとんどは女性（92.9%）であった。平均年齢は 32.1 歳で、1 例（0.1%）が 65 歳以上であった。人種は、東アジア人の割合が 88.3%と高く、日本人が 9.5%、東南アジア人が 1.0%、中央／南アジア人が 0.9%、アジア人の mixed race が 0.3%であった。

表 4　人口統計学的特性（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
実施国, n (%)			
中国	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)
日本	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)
韓国	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)
性別, n (%)			
女性	210 (92.9)	419 (92.9)	629 (92.9)
男性	16 (7.1)	32 (7.1)	48 (7.1)
年齢（歳）			
平均値（SD）	31.7 (9.18)	32.3 (9.65)	32.1 (9.50)
Age Group (years), n (%)			
45 歳以下	207 (91.6)	407 (90.2)	614 (90.7)
45 歳超～65 歳未満	19 (8.4)	43 (9.5)	62 (9.2)
65 歳以上	0	1 (0.2)	1 (0.1)
65 歳以上～75 歳未満	0	1 (0.2)	1 (0.1)
75 歳以上	0	0	0
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
ヒスパニック／ラテン民族以外	225 (99.6)	450 (99.8)	675 (99.7)

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
人種, n (%)			
アジア人			
中央／南アジア人	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)
東アジア人	195 (86.3)	403 (89.4)	598 (88.3)
日本人	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)
東南アジア人	4 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.0)
アジア人の Mixed Race	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
BMI (kg/m^2), n	225	451	676
平均値（SD）	22.287 (4.0387)	22.261 (3.4161)	22.270 (3.6322)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08, Table 1.12

被験者のベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、全体的に両群間で均衡していた（表 5）。被験者のベースラインの疾患活動性は参加国間で同様であった。

表 5　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
SLE 罹病期間（年）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	5.97 (5.191)	6.07 (5.038)	6.04 (5.086)
BILAG[2], n (%)			
1A 以上及び／又は 2B 以上	108 (47.8)	204 (45.2)	312 (46.1)
1A 以上	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)
1B 以上	174 (77.0)	361 (80.0)	535 (79.0)
0A かつ 0B	46 (20.4)	79 (17.5)	125 (18.5)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)			
9 点以下	102 (45.1)	218 (48.3)	320 (47.3)
10 点以上	124 (54.9)	233 (51.7)	357 (52.7)
SELENA SLEDAI スコア, n	226	451	677
平均値（SD）	10.2 (4.11)	9.8 (3.83)	9.9 (3.93)
SLE flare[2], n (%)			
1 回以上の SLE flare	28 (12.4)	53 (11.8)	81 (12.0)
1 回以上の重度の SLE flare	10 (4.4)	15 (3.3)	25 (3.7)
PGA スコア, n (%)			
0～1 点	8 (3.5)	26 (5.8)	34 (5.0)
1 点超～2.5 点	209 (92.5)	413 (91.6)	622 (91.9)
2.5 点超	8 (3.5)	11 (2.4)	19 (2.8)
欠測値	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
SLICC 障害指数, n	226	451	677
平均値（SD）	0.3 (0.61)	0.2 (0.55)	0.2 (0.57)
中央値（Min, Max）	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.14
1. SLE 罹患期間＝（投与開始日-SLE と診断された日+1）/365.25
2. 被験者は 1 つ以上のカテゴリーに含まれている。

SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは免疫系（90.4%）、粘膜皮膚症状（81.7%）であった。

BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚症状、筋骨格系及び腎症であった。

ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA 陽性（99.9%）、免疫異常（94.2%）、抗 DNA 抗体（86.7%）、頬部紅斑（69.9%）、関節炎（66.9%）、腎障害（57.2%）及び持続性蛋白尿（55.8%）であった。

ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 6 に示す。ANA 陽性（力価 0.8 以上）及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 99.9%であった。補体（C3、C4）が基準値より低値であった被験者は、それぞれ 71.9%及び 30.6%であった。

表 6　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー：（Safety 集団）

	プラセボ群 N=235	10 mg/kg 群 N=470	合計 N=705
抗 dsDNA 抗体, n	235	470	705
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	186 (79.1)	385 (81.9)	571 (81.0)
平均値（SD）, IU/mL	385.4 (612.63)	514.6 (1527.57)	472.5 (1302.89)
ANA, n	235	470	705
陽性（力価 0.8 以上）, n (%)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)
平均値（SD）,倍	14.112 (5.9339)	13.936 (6.0446)	13.994 (6.0044)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性 [1], n	235	470	705
陽性, n (%)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)
aCL 抗体 [2], n	192	383	575
陽性, n (%)	27 (14.1)	54 (14.1)	81 (14.1)
IgG 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	14.227 (4.6988)	14.295 (5.2232)	14.273 (5.0512)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	11 (4.7)	22 (4.7)	33 (4.7)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	81 (34.5)	157 (33.4)	238 (33.8)
IgA 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	2.944 (1.3301)	2.788 (1.1854)	2.840 (1.2368)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	1 (0.4)	7 (1.5)	8 (1.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	21 (8.9)	31 (6.6)	52 (7.4)
IgM 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	0.968 (0.6088)	0.911 (0.5715)	0.930 (0.5844)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	44 (18.7)	111 (23.6)	155 (22.0)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	4 (1.7)	7 (1.5)	11 (1.6)
補体（C3）, n	235	470	705
平均値（SD）, mg/dL	78.5 (25.49)	77.8 (23.92)	78.0 (24.44)
低値（90 mg/dL 未満）, n (%)	163 (69.4)	344 (73.2)	507 (71.9)
補体（C4）, n	235	470	705
平均値（SD）, mg/dL	14.7 (9.94)	14.5 (8.05)	14.6 (8.72)
低値（10 mg/dL 未満）, n (%)	77 (32.8)	139 (29.6)	216 (30.6)
BLyS, n	232	469	701
平均値（SD）, ng/mL	1.076 (0.8388)	1.157 (1.1843)	1.130 (1.0823)
<LOQ (0.061 ng/mL), n (%)	0	0	0
≥LOQ, n (%)	232 (100.0)	469 (100.0)	701 (100.0)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.18, Table 1.19, Table 1.21

LLN：基準値下限、ULN：基準値上限、LOQ：定量限界値

1. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 0.8 以上。

2. 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

SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況は、両群間で同様であった（表 7）。ステロイド投与量（中央値）は 12.50 mg/日であり、ステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者の割合は 79.2%であった。

Safety 集団における SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況も、両群間で同様であった。

表 7　SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
ステロイド平均投与量[1],n (%)			
0 mg/日	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)
0 超～7.5 mg/日以下	39 (17.3)	91 (20.2)	130 (19.2)
7.5 mg/日超	184 (81.4)	352 (78.0)	536 (79.2)
ステロイド平均投与量(mg/日)[1], n	226	451	677
平均値（SD）	17.15 (10.816)	16.03 (10.656)	16.41 (10.715)
中央値 (25 点, 75 点)	15.00 (10.00, 25.00)	12.50 (10.00, 20.00)	12.50 (10.00, 20.00)
使用中であった被験者の割合, n			
ステロイド	223 (98.7)	443 (98.2)	666 (98.4)
抗マラリア薬	157 (69.5)	320 (71.0)	477 (70.5)
免疫抑制剤	146 (64.6)	292 (64.7)	438 (64.7)
漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）	31 (13.7)	59 (13.1)	90 (13.3)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.23
1. ステロイド量は prednisone として換算。

13.5. 治療の遵守状況

二重盲検期（52 週）に治験薬を連続して 3 回投与しなかった被験者は、非遵守例として試験を中止することとしていたが、非遵守例はいなかった。

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）

52 週時の SRI レスポンダー率を表 8 に示す。52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群（40.1%）と比べて 10 mg/kg 群（53.8%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。

表 8　52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI レスポンダー, n/n (%)	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
プラセボ群との差, %	-	13.72
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	1.99 (1.40, 2.82)
p 値[1]	-	0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.2. 主要評価項目に関連する解析

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 9 に示す。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<0.0001）。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、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の被験者の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0149）。同様に、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 つ以上ない被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の被験者の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0007）。

表 9　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=226	10 mg/kg 群 N=451
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	91/217 (41.9)	249/446 (55.8)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	2.01 (1.42, 2.86)
p 値 [1]	-	<0.0001
PGA の悪化なし	149/217 (68.7)	345/446 (77.4)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.57 (1.09, 2.27)
p 値 [2]	-	0.0149
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3]	148/217 (68.2)	358/446 (80.3)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[4]	-	1.91 (1.32, 2.77)
p 値 [4]	-	0.0007

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.03

1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。
2. 脚注 1 のモデルの共変量にベースラインの PGA 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. 脚注 1 のモデル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 10 に示す。SRI レスポンスが得られ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」、「Treatment failure」であった。

表 10　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=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)
n	217	446
SRI レスポンダー, n (%)	87 (40.1)	240 (53.8)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	130 (59.9)	206 (46.2)
試験中止（Treatment failure による試験中止を除く）[1]	30 (13.8)	58 (13.0)
Treatment failure[2]	31 (14.3)	23 (5.2)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3]	65 (30.0)	116 (26.0)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3]	4 (1.8)	9 (2.0)
PGA の悪化あり [3]	2 (0.9)	5 (1.1)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	2 (0.9)	3 (0.7)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.04

1. 早期に試験中止し 52 週時のウインドウ内データ（Day 364 ± 28 days）もない被験者
2. 併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 試験中止した被験者、及び併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者は含まない。
4. 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。

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 11 に示す。事前に計画したすべての感度分析の結果は主要解析の結果と整合しており、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（共変量で未調整の解析 p=0.0010、調整済みの LOCF 解析 p<0.0001、完了例を対象とした解析 p=0.0008、Per-protocol 解析 p=0.0001、Medications 集団を対象とした解析 p=0.0006）。

表 11　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析）,（MITT 集団）, n/n (%)	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
プラセボ群との差（%）	-	13.72
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	1.74 (1.25, 2.42)
p 値 [1]	-	0.0010
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み）,（MITT 集団）, n/n (%)	97/217 (44.7)	267/446 (59.9)
プラセボ群との差（%）	-	15.17
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.20 (1.54, 3.15)
p 値 [2]	-	<0.0001
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	86/161 (53.4)	238/367 (64.9)
プラセボ群との差（%）	-	11.43
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.09 (1.36, 3.22)
p 値 [2]	-	0.0008
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）, n/n (%)	84/208 (40.4)	229/420 (54.5)
プラセボ群との差（%）	-	14.14
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.01 (1.40, 2.88)
p 値 [2]	-	0.0001
SRI レスポンダー（Medications 集団を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	86/212 (40.6)	226/426 (53.1)
プラセボ群との差（%）	-	12.49
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.87 (1.31, 2.67)
p 値 [2]	-	0.0006

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.05, Table 2.06, Table 2.07, Table 2.56
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量による調整は行っていない。
2. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

52 週間における SRI レスポンスの推移

52 週間における SRI レスポンスの推移を図 2 に示す。プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群のレスポンダー率は 12 週時（p=0.0068）より統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0001）まで一貫した効果の持続が示された。

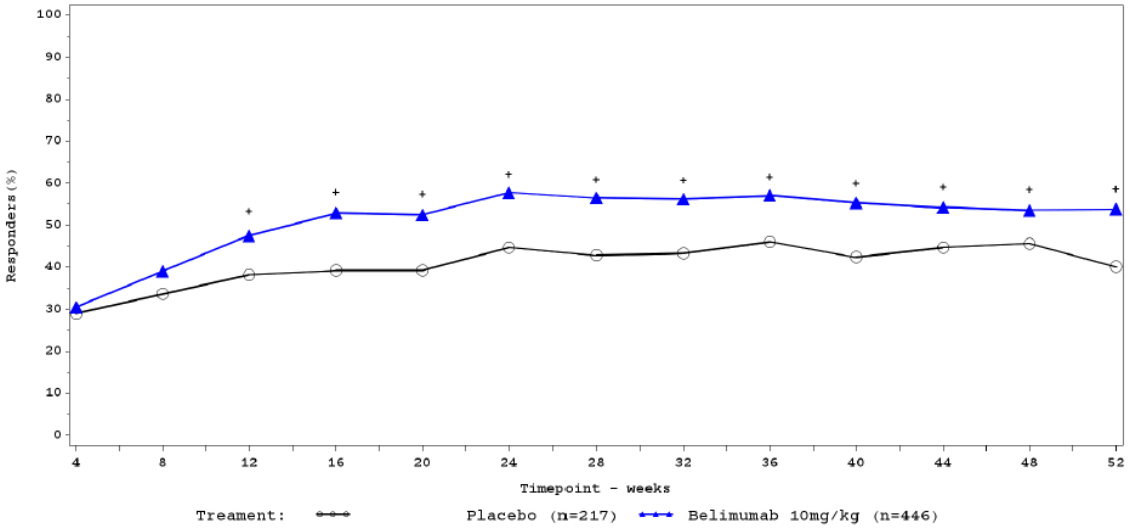


図 2　52 週間における SRI レスポンスの推移（MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.07
+: p 値<0.05
注：10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析の p 値。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3. 副次評価項目

14.3.1. 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

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を表 12 に示す。なお、本解析と SRI レスポンダーの構成要素（14.2.項）の解析は対象集団が若干異なる。ベースラインの PGA スコアの欠測により 2 例の被験者（各群 1 例）が主要評価項目及び SRI レスポンダーの構成要素の解析から除外されているが、本解析には含まれている。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（42.2%）と比べて 10 mg/kg 群（55.7%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。

表 12　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（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n/n (%)	92/218 (42.2)	249/447 (55.7)
プラセボ群との差, %	-	13.50
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	2.00 (1.41, 2.83)
p 値 [1]	-	0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.14
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3.2. 52 週時の SRI7 レスポンダー率

52 週時の SRI7 レスポンダー率を表 13 に、SRI7 レスポンダー率の推移を図 3 に示す。52 週時の SRI7 レスポンダー率は、プラセボ群（23.5%）と比べて 10 mg/kg 群（32.4%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95% 信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。この結果は主要評価項目の結果と整合していた。

表 13　52 週時の SRI7 レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI7 レスポンダー, n/n (%)[1]	43/183 (23.5)	119/367 (32.4)
プラセボ群との差, %	-	8.93
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.76 (1.13, 2.74)
p 値 [2]	-	0.0116

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.15
1. SRI7 レスポンダーは、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善、PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）かつ 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 つ以上ない被験者と定義した。
2. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

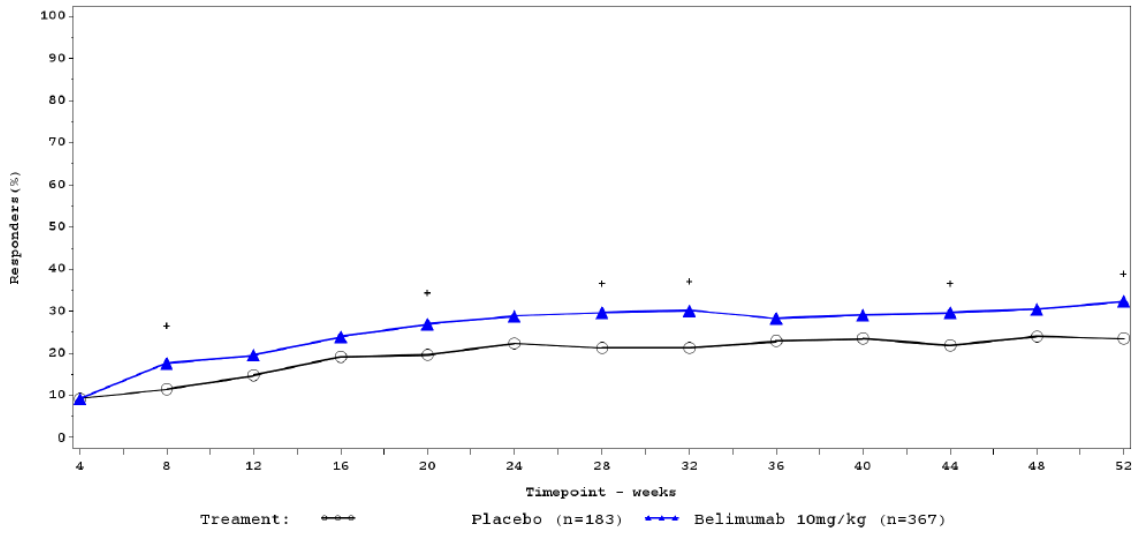


図 3　SRI7 レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.13
+: p 値<0.05
注：10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3.3. 52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数

52 週間のうち、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% 以下に減量した日数を表 14 に示す。ベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者は、合計 536 例（プラセボ群 184 例、10 mg/kg 群 352 例）であった。これらの被験者が、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量し

た日数の範囲は各群で同様であった。しかし、プラセボ群より 10 mg/kg 群の方がより長い日数減量できた被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］。減量した日数が 0 日の被験者が、各群で約 60%を占めていた（図 4）。

表 14　52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数（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=226	10 mg/kg 群 N=451
n	184	352
中央値	0.0	0.0
範囲	0, 365	0, 364
25%点, 75%点	0.0, 172.0	0.0, 213.5
p 値 [1]	-	0.0288

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.20
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較した Rank ANCOVA モデル。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

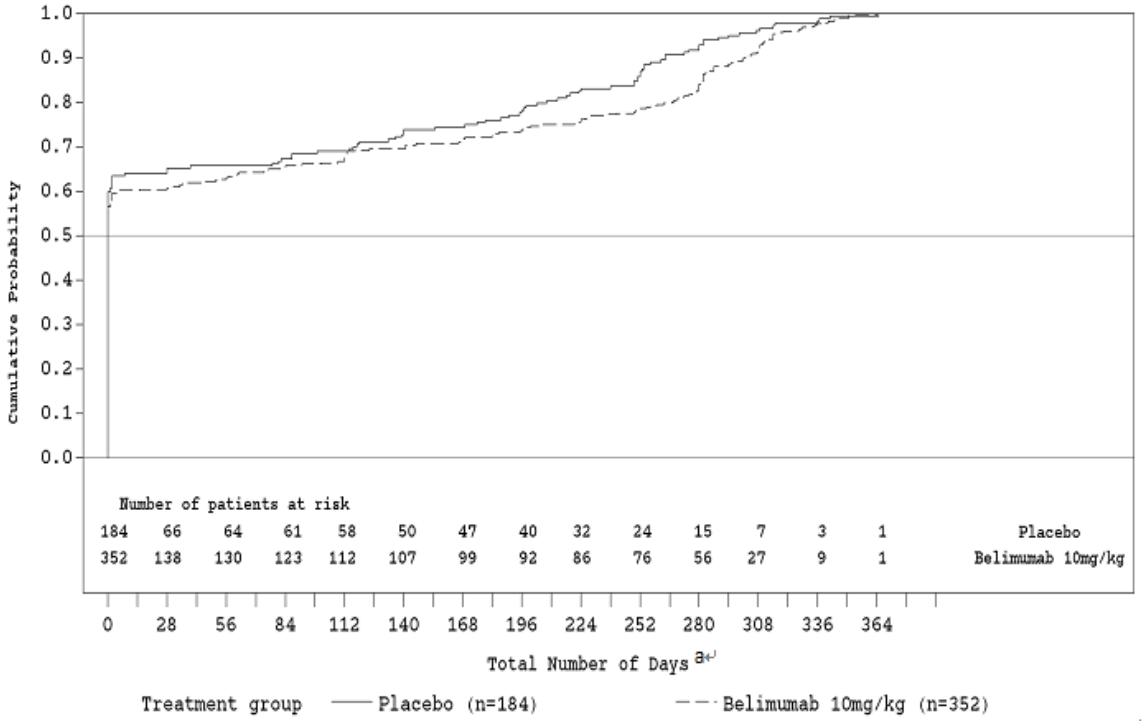


図 4　52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数（MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.17
a. 52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の合計

14.3.4.　初回の重度 SFI flare

初回の重度 SFI flare までの時間を図 5 に示す。重度の SFI flare を発現した被験者の割合は、プラセボ群（22.1%）と比べて 10 mg/kg 群（12.0%）の方が少なかった。プラセボ群に

対する 10 mg/kg 群の重度 SFI flare のハザードは、50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。重度の SLE flare を発現した被験者を対象とした初回の重度 SFI flare 発現までの時間（中央値）は、プラセボ群（113.0 日）と比べて 10 mg/kg 群（85.5 日）の方が早かった。

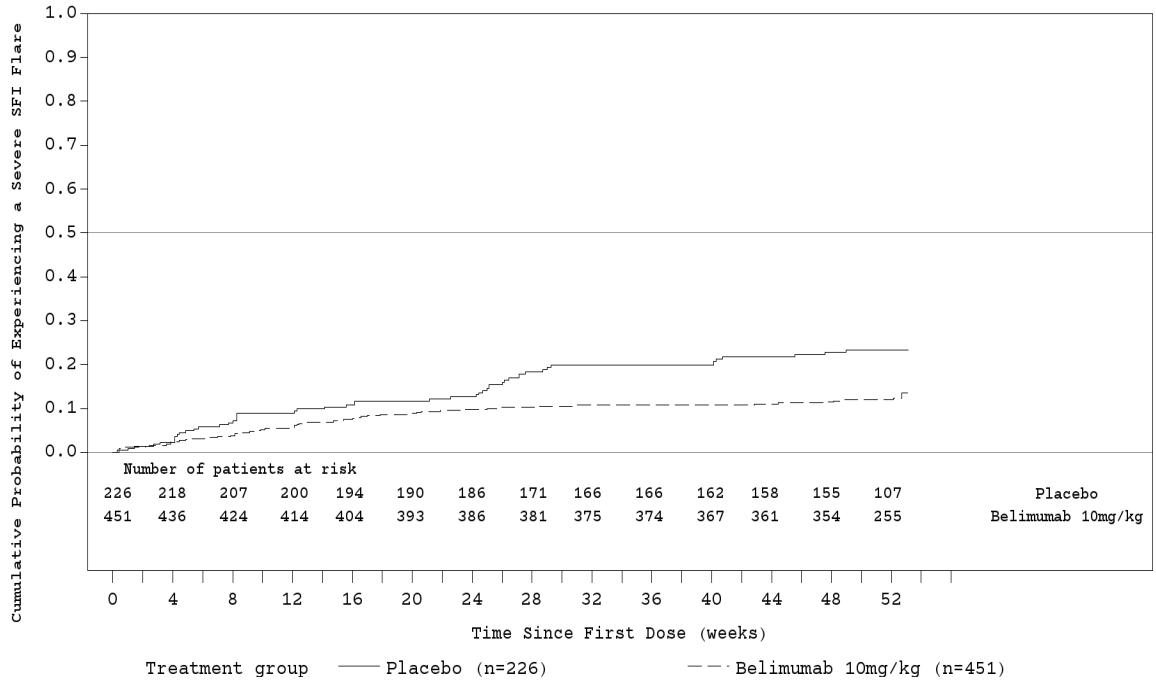


図 5　　初回の重度 SFI flare までの時間（52 週時まで）（MITT 集団）

Data source: BEL113750 CSR Figure 2.18

14.4. サブグループ解析

サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 15 に示す。全般的に、各サブグループの SRI レスポンダー率は全体集団での結果と整合していた。

表 15　サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

52 週時の SRI レスポンダー率	プラセボ群 N=226 n/n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n/n (%)
MITT 集団全体	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
性別		
男性	5/14 (35.7)	19/32 (59.4)
女性	82/203 (40.4)	221/414 (53.4)
実施国		
中国	74/163 (45.4)	187/341 (54.8)
日本	5/20 (25.0)	18/39 (46.2)
韓国	8/34 (23.5)	35/66 (53.0)
日本及び韓国	13/54 (24.1)	53/105 (50.5)
ベースラインのステロイド投与量		
0 mg/日	0/3	6/8 (75.0)
0 mg/日超～7.5 mg/日以下	9/39 (23.1)	36/91 (39.6)
7.5 mg/日超	78/175 (44.6)	198/347 (57.1)
ベースラインの SLE 治療薬 [1]		
なし	45/127 (35.4)	129/246 (52.4)
あり	42/90 (46.7)	111/200 (55.5)
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア		
9 点以下	29/94 (30.9)	76/213 (35.7)
10 点以上	58/123 (47.2)	164/233 (70.4)
ベースラインの補体 C3 又は C42		
C3 及び／又は C4 の低値なし	31/61 (50.8)	63/115 (54.8)
C3 及び／又は C4 低値	56/156 (35.9)	177/331 (53.5)

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01, Table 2.57, Table 2.58, Table 2.60, Table 2.61, Table 2.62, Table 2.63
1. ベースラインにステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤を使用していた被験者を、SLE 治療薬ありのサブグループに含めた。その他の被験者を SLE 治療薬なしとした。
2. C3 低値：0.9 g/L 未満、C4 低値：0.1 g/L 未満

治療とサブグループの統計学的に有意な交互作用（有意水準 0.10）が示されたのは、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別のサブグループ（交互作用 p=0.0302）のみであった。SRI レスポンダー率（プラセボ群及び 10 mg/kg 群）は、全体集団（40.1%及び 53.8%）と比べてベースラインに SELENA SLEDAI スコア 9 点以下のサブグループ（30.9%及び 35.7%）では低く、10 点以上のサブグループ（47.2%及び 70.4%）では高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上のサブグループでは、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p<0.0001）。このように、疾患活動性の高い被験者ではベリムマブの効果がより顕健であることが示唆された。

この他のサブグループでは統計学的に有意な治療との交互作用は認められなかった。しかし、ベースラインの高い疾患活動性に関連した一部のサブグループ（ベースラインのステロイド 7.5 mg/日超、ベースラインの C3 及び／又は C4 低値）では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

二重盲検期（52 週）における治験薬への曝露期間は両群間で同様であった（表 16）。曝露期間（中央値）は、プラセボ群 364.0 日（範囲 28～371 日）及び 10 mg/kg 群 364.0 日（範囲 28～372 日）であった。投与回数は、11～14 回（82.6%）の被験者が多かった。

Safety 集団の二重盲検期における治験薬の曝露期間も両群間で同様であった。

表 16　曝露状況（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
曝露期間（日）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	316.3 (94.58)	330.1 (85.53)	325.5 (88.82)
中央値	364.0	364.0	364.0
（範囲）	(28, 371)	(28, 372)	(28, 372)
投与回数（回）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	12.0 (3.42)	12.5 (3.13)	12.4 (3.24)
中央値	14.0	14.0	14.0
（範囲）	(1, 14)	(1, 14)	(1, 14)
投与回数, n (%)			
1～5 回	22 (9.7)	33 (7.3)	55 (8.1)
6～10 回	29 (12.8)	34 (7.5)	63 (9.3)
11～14 回	175 (77.4)	384 (85.1)	559 (82.6)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.28

1. 曝露期間=最終投与日－初回投与日+28。投与終了日は曝露期間の計算のみに使用した。初回投与日及び最終投与日は注入の失敗があったかどうかにかかわらず使用した。

15.2. 有害事象

15.2.1. 有害事象の概略

有害事象の概略を表 17 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、すべての有害事象を付録表 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。

本試験の二重盲検期（52 週）に有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群 75.7%、10 mg/kg 群 74.9%であった。

表 17　有害事象の概略（二重盲検期）（Safety 集団）

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.02
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.2.　有害事象

SOC

二重盲検期（52 週）にみられた有害事象の SOC を表 18 に示す。発現割合が全被験者で 20%を超えていた SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 50.6%、10 mg/kg 群 51.1%、以下同順）、「胃腸障害」（21.7%、21.7%）であった。10 mg/kg 群でみられた有害事象の発現割合は、すべての SOC においてプラセボ群と同程度又は低かった。発現割合に 5%以上の差がみられた SOC は神経系障害（15.7%、10.6%）であった。

表 18　有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

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

SOC	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)
社会環境	1 (0.4)	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.03
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.3. 比較的よくみられた有害事象

二重盲検期（52 週）に比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 3%以上）を表 19 に示す。プラセボ群と比較して 1%以上高かった有害事象（PT）は、帯状疱疹（プラセボ群 5.1%、10 mg/kg 群 6.2%、以下同順）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった。発現割合がプラセボ群で高くかつ 10 mg/kg 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、上気道感染（16.6%、13.8%）、発熱（8.9%、6.4%）、頭痛（6.8%、4.9%）、細菌性上気道感染（5.5%、3.4%）、低カリウム血症（3.4% 、2.3%）、口腔咽頭痛（4.3%、1.5%）、ループス腎炎（3.0%、1.5%）であった。発現割合が高かった有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異はなかった。

表 19 よくみられた有害事象（いずれかの群で 3%以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

PT[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	178 (75.7)	352 (74.9)
上気道感染	39 (16.6)	65 (13.8)
鼻咽頭炎	26 (11.1)	56 (11.9)
発熱	21 (8.9)	30 (6.4)
ウイルス性上気道感染	15 (6.4)	34 (7.2)
咳嗽	16 (6.8)	30 (6.4)
下痢	14 (6.0)	28 (6.0)
帯状疱疹	12 (5.1)	29 (6.2)
頭痛	16 (6.8)	23 (4.9)
尿路感染	11 (4.7)	21 (4.5)
細菌性上気道感染	13 (5.5)	16 (3.4)
腹痛	8 (3.4)	17 (3.6)
細菌性尿路感染	2 (0.9)	20 (4.3)
上腹部痛	6 (2.6)	15 (3.2)
浮動性めまい	7 (3.0)	14 (3.0)
悪心	4 (1.7)	17 (3.6)
低カリウム血症	8 (3.4)	11 (2.3)
口腔咽頭痛	10 (4.3)	7 (1.5)
ループス腎炎	7 (3.0)	7 (1.5)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.05
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.2.4. 治験薬と因果関係のある有害事象

二重盲検期（52 週）における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 23.4%、10 mg/kg 群 28.9%であった。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 11.9%、10 mg/kg 群 17.7%、以下同順）であった。10 mg/kg 群がプラセボ群より 1%以上高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（11.9%、17.7%）、「心臓障害」（0.9%、1.9%）であった（表 20）。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象（PT）は、上気道感染（2.6%、4.0%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象の大部分の発現割合は、10 mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。10 mg/kg 群がプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった治験薬との因果関係がある有害事象は、上気道感染（2.6%、4.0%）、細菌性尿路感染（0.9%、2.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0, 1.5%）であった（表 21）。治験薬との因果関係がある有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 20　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	55 (23.4)	136 (28.9)
感染症および寄生虫症	28 (11.9)	83 (17.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.4)	13 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.1)	13 (2.8)
臨床検査	8 (3.4)	10 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.4)	9 (1.9)
胃腸障害	5 (2.1)	11 (2.3)
神経系障害	4 (1.7)	11 (2.3)
心臓障害	2 (0.9)	9 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.1)	6 (1.3)
腎および尿路障害	4 (1.7)	5 (1.1)
生殖系および乳房障害	4 (1.7)	4 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	6 (1.3)
肝胆道系障害	1 (0.4)	3 (0.6)
血管障害	0	4 (0.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.4)
免疫系障害	0	2 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.2)
眼障害	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）	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.10
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

表 21　治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）（二重盲検期）（Safety 集団）

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.11
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.5.　重症度別の有害事象

二重盲検期（52 週）にみられた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。二重盲検期（52 週）にみられた重度（Grade 3 及び 4）の有害事象の発現割合は、両群で同程度であった（表 22）。最も発現割合が高かった SOC 別の重症の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 1.3%、10 mg/kg 群 3.0%、以下同順）であった。10 mg/kg 群における重度の有害事象の発現割合は「感染症および寄生虫症」（1.3%、3.0%）を除き、プラセボ群と同程度又は低かった（1%以上）。

いずれかの投与群で 1%超にみられた重度の有害事象（PT）は、ループス腎炎（1.3%、0.9%）のみであった。重度の有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 22　重度（Grade 3 及び 4）の有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.08
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.3. 死亡

二重盲検期（52 週）にみられた死亡例はプラセボ群の 1 例（51 歳中国人女性、呼吸不全）のみで、10 mg/kg 群からの報告はなかった。治験薬と因果関係のある死亡例はなかった。

15.4. 重篤な有害事象

二重盲検期（52 週）における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 18.3%、10 mg/kg 群 12.3%であった（表 23）。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.5%、10 mg/kg 群 5.3%、以下同順）で、10 mg/kg 群における SOC 別有害事象の発現割合は、プラセボ群と同程度か低かった。いずれかの群で 1%超にみられた有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）、帯状疱疹（0.9%、1.3%）のみであった。いずれかの群で 0.5%超 1.0%以下にみられた有害事象は、肺感染、サルモネラ性敗血症、蛋白尿、SLE 関節炎であった（表 24）。治験責任医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.8%、10 mg/kg 群 4.0%であった。重篤な有害事象の発現割合において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 23　　重篤な有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.06
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

表 24　PT 別の重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.19
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.5. 治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期（52 週）において、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 9.4%、10 mg/kg 群 6.2%であった（表 25）。発現割合が高かった有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（プラセボ群 3.4%、10 mg/kg 群 1.1%、以下同順）、一般・全身障害および投与部位の状態（3.0%、0.6%）、腎および尿路障害（2.1%、1.1%）であった。また、最も発現割合の高かった治験薬投与中止に至った有害事象（PT）は、プラセボ群では発熱及びループス腎炎で、10 mg/kg 群では腎不全であった。各事象の発現割合は、発熱［3 例（1.3%）、2 例（0.4%）］、ループス腎炎［3 例（1.3%）、2 例（0.4%）］、腎不全［0 例（0%）、3 例（0.6%）］であった。

表 25　治験薬投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC PT[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	22 (9.4)	29 (6.2)
感染症および寄生虫症	8 (3.4)	5 (1.1)
肺感染	2 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	3 (0.6)
発熱	3 (1.3)	2 (0.4)
腎および尿路障害	5 (2.1)	5 (1.1)
ループス腎炎	3 (1.3)	2 (0.4)
腎不全	0	3 (0.6)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.13
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.6. 注目すべき有害事象

15.6.1. 悪性新生物

悪性新生物は 10 mg/kg 群の 1 例（0.2%）にみられた子宮頚部癌であった。

15.6.2. 注入後全身性反応

10 mg/kg 群にみられた注入後全身性反応の発現割合は、注入後全身性反応の分類（狭域検索、広域検索、アルゴリズム検索）において、プラセボ群と同程度であった（表 26）。Customized MedDRA Query（CMQ）[2]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現割合は、プラセボ群 12.3%、10 mg/kg 群 13.0%であり、このうち重篤であったのはそれぞれ 0.4%、0%であった。Sampson らの定義による重篤なアナフィラキシー反応の発現はみられず、治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）はみられなかった。全体として、注入後全身性反応については、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 26　注入後全身性反応（Safety 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
注入後全身性反応	32 (13.6)	64 (13.6)
アナフィラキシー反応（狭域検索）[1]	4 (1.7)	4 (0.9)
アナフィラキシー反応（広域検索）[1]	29 (12.3)	61 (13.0)
重篤 [1]	1 (0.4)	0
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1]	1 (0.4)	4 (0.9)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 3.27
1. Customized MedDRA (version 18.1) Query（CMQ）に基づく

いずれの群でも、最初の 6 回の投与における注入後全身性反応、CMQ の広域検索に基づくアナフィラキシー反応に臨床的に問題となる傾向は認められなかった（表 27）。CMQ の広域検索に基づくアナフィラキシー反応でプラセボ群の 1 例（0.4%）に重篤な注入後全身性反応（投与 4 回目、呼吸不全）がみられた。それ以外に CMQ の広域検索に基づく重篤な注入後全身性反応、治験依頼者が判定した重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）は両群でみられなかった。

表 27　投与回別（投与 1～6 回目）の注入後全身性反応の発現割合（Safety 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 (%)

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

	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	2/235 (0.9)	5/231(2.2)	5/230 (2.2)	2/227 (0.9)	3/222 (1.4)	5/213 (2.3)	29/235 (12.3)
10 mg/kg 群	5/470 (1.1)	2/465 (0.4)	8/457 (1.8)	7/449 (1.6)	5/443(1.1)	8/436 (1.8)	61/470 (13.0)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.28
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.6.3. 感染症

感染症の発現割合は、全体として臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

10 mg/kg 群にみられた感染症の発現割合は、いずれの感染症分類においてもプラセボ群と同程度であった（表 28）。重篤な感染症の発現割合（プラセボ群 3.0%、10 mg/kg 群 2.3%、以下同順）、GSK の判定による重篤な日和見感染の発現割合（0.9%、1.3%）、重篤な敗血症の発現割合（0.9%、0.2%）は、いずれも両群で同程度であった。播種性帯状疱疹がプラセボ群 2 例（0.9%）、10 mg/kg 群 5 例（1.1%）にみられた。再発性帯状疱疹はプラセボ群 1 例（0.4%）、10 mg/kg 群 4 例（0.9%）でみられた。治験薬投与中止に至った感染症の発現割合はプラセボ群 1.3%、10 mg/kg 群 0.4%であった。

表 28　感染症（Safety 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
感染症 [1]	20 (8.5)	36 (7.7)
重篤	7 (3.0)	11 (2.3)
日和見感染 [2]	5 (2.1)	13 (2.8)
重篤	2 (0.9)	6 (1.3)
日和見感染（結核、帯状疱疹を除く）[2]	1 (0.4)	3 (0.6)
重篤	0	2 (0.4)
活動性結核 [1]	2 (0.9)	2 (0.4)
重篤	2 (0.9)	2 (0.4)
非日和見性	0	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)
日和見性 [2]	2 (0.9)	1 (0.2)
重篤	2 (0.9)	1 (0.2)
帯状疱疹 [1,3]	12 (5.1)	29 (6.2)
重篤	2 (0.9)	6 (1.3)
非日和見性	10 (4.3)	21 (4.5)
重篤	2 (0.9)	4 (0.9)
日和見性 [2]	2 (0.9)	9 (1.9)
重篤	0	3 (0.6)
再発性	1 (0.4)	4 (0.9)
重篤	0	1 (0.2)
播種性	2 (0.9)	5 (1.1)
重篤	0	2 (0.4)
敗血症 [1]	2 (0.9)	1 (0.2)
重篤	2 (0.9)	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
1. AESI に該当する PT（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく
2. GSK による判定
3. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

15.6.4.　うつ病及び自殺／自傷

うつ病及び自殺／自傷について、CMQ 及び事前に規定した PT リストに基づき解析した。自殺は、C-SSRS を用いた評価も行った。

うつ病の発現割合はプラセボ群 2.6%、10 mg/kg 群 1.9%で、自殺／自傷の発現割合はプラセボ群 0.4%、10 mg/kg 群 0.2%であった（表 29）。自殺既遂はみられなかった。

10 mg/kg 群の 1 例にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺念慮（重篤）であり、プラセボ群の 1 例にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺行為（重篤）であった。治験薬の投与中止に至った自殺／自傷はみられず、死亡に至った症例もなかった。

表 29　うつ病及び自殺／自傷（Safety 集団）

注目すべき有害事象 PT	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
うつ病及び自殺／自傷 [1]	6 (2.6)	10 (2.1)
うつ病	6 (2.6)	9 (1.9)
自殺／自傷 [2]	1 (0.4)	1 (0.2)
重篤	1 (0.4)	1 (0.2)
GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [1]	1 (0.4)	1 (0.2)
GSK の判定による自殺行為	1 (0.4)	0
GSK の判定による自殺念慮	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
1. AESI に該当する PT（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく
2. CMQ（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく

15.7. C-SSRS

来院毎に C-SSRS を用いて自殺傾向について評価した。その結果、治験薬投与前（ベースライン以前）における自殺念慮又は自殺行為の既往の有無を問わず、プラセボ群 5 例（2.2%）及び 10 mg/kg 群 7 例（1.5%）で二重盲検期のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた。C-SSRS に基づく自殺行為がプラセボ群 1 例（0.4%）に、自殺の意図を伴わない自傷行為がプラセボ群 1 例（0.4%）及び 10 mg/kg 群 1 例（0.2%）にみられた。

15.8. 臨床検査値の評価

15.8.1. 血液学的検査

血液学的検査値の Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群ともリンパ球減少（Grade 3）（プラセボ群 27.3%、10 mg/kg 群 22.7%、以下同順）を除き 7%未満であった。

2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群共に高かったリンパ球減少（31.6%、29.6%）以外は 15%を超えなかった。2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合に両群間で差異はみられなかった。

血液学的検査の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.2. 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能検査値の Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は 3%未満でプラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であった。

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は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

肝機能検査の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

電解質

Grade 3 又は 4 の異常が見られたのはリン酸塩（Grade 3）（0.4%、0.2%）のみであった。ベースラインから 2 グレード以上悪化、電解質検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

その他の血液生化学検査

その他の血液生化学検査においても、ベースラインからの 2 グレード以上の悪化、その他の血液生化学検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.3. 尿検査

Grade 3 又は 4 の異常が見られたのは尿蛋白（定性）（Grade 3）（11.3%、8.4%）のみであった。ベースラインから 2 グレード以上の悪化、尿検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.4. 免疫グロブリン

Grade 1 又は 2 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であった。Grade 3 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群 0 例、10 mg/kg 群 7 例（1.5%）であった。Grade 3 の IgG 減少がみられた被験者のうち 10 mg/kg 群 1 例（0.2%）はベースライン時の Grade 0 から Grade 3 への悪化がみられたが、Grade 3 の IgG 減少から 30 日以内に感染症の発現はなかった。

ベースライン時に IgG 値が LLN 未満であった被験者の割合は低く（プラセボ群 4.7%、10 mg/kg 群 4.7%、以下同順）、両群共に 52 週間の試験期間を通して低いままであった。ベースライン時に IgG 値が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgG が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 1.2%、10 mg/kg 群 2.4%であった。

試験期間を通して IgG 値（平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：0.73（g/L）、-1.39（g/L）］。

IgA 及び IgM が基準値／高値から低値に減少した被験者の割合は、プラセボ群より 10 mg/kg 群で高かった［IgA（52 週時）：プラセボ群 0.6%、10 mg/kg 群 1.6%、IgM（52 週時）：プラセボ群 8.5%、10 mg/kg 群 25.2%）。

ベースライン時に IgA が LLN 未満であった被験者の割合はプラセボ群 0.4%、10 mg/kg 群 1.5%で、その割合は 52 週時には僅かに増加した（0.6%、2.8%）。ベースライン時に IgA が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgA が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 0.6%、10 mg/kg 群 1.6%であった。

ベースライン時に IgM が LLN 未満であった被験者の割合はプラセボ群 18.7%、10 mg/kg 群 23.6%であり、52 週時ではプラセボ群 21.7%、10 mg/kg 群 42.0%であった。ベースライン時に IgM が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgM が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 8.5%、10 mg/kg 群 25.2%であった。

試験期間を通して IgA（未調整平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：0.05（g/L）、-0.45（g/L）］。また、IgM（未調整平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量：-0.07（g/L）、-0.27（g/L）］。

15.9. 免疫原性

二重盲検期において、10 mg/kg 群 1 例、プラセボ群 14 例で抗ベリムマブ免疫原性応答が一過性又は持続性の陽性となった。10 mg/kg 群で免疫原性応答が陽性となった 1 例はベースライン時にも陽性であったが、治験薬の投与により免疫原性の上昇がみられ投与中に抗体価は上昇し、follow-up 時に低下した。陽性の検体が得られた時の本被験者のベリムマブ血中濃度を測定したところ、治療域内であった。本被験者では免疫原性に関連する臨床所見は認められなかった。プラセボ群で免疫原性応答が陽性となった被験者において、ベリムマブは検出されなかった（血中ベリムマブ濃度が定量限界未満）。用いたアッセイ法は偽陽性となる確率があるので、真の陽性率は不明である。持続性及び一過性を含む合計の免疫原性応答を示した被験者の割合は 2.1%（15/705 例）であり、ベリムマブの過去の試験と同様に低かった。

15.10. バイタルサイン

ベースラインの収縮期血圧の平均値は、プラセボ群（118.2 mmHg）と 10 mg/kg 群（119.2 mmHg）で同程度であった。ベースラインの拡張期血圧の平均値でも、プラセボ群（76.4 mmHg）と 10 mg/kg 群（77.5 mmHg）で同程度であった。国別においてもベースラインのバイタルサインはプラセボ群と 10 mg/kg 群で同程度であった。

いずれの投与群においても、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、52 週時までの来院日を通して両投与群で比較的安定していた（収縮期血圧：プラセボ群-2.0～0 mmHg、10 mg/kg 群-2.9～-0.8 mmHg、拡張期血圧：プラセボ群-3.1～0.2 mmHg、10 mg/kg 群-2.8～-0.7 mmHg）。

12 誘導心電図の所見にプラセボ群と 10 mg/kg 群で臨床的に問題となる差異はみられなかった。

ベースラインの体重（平均値）は、プラセボ群（57.70 kg）と 10 mg/kg 群（57.93 kg）で同程度であった。いずれの投与群でも若干の増加が経時的に認められ、ベースラインから 52 週までの体重増加（平均値）は、プラセボ群 0.12～0.93 kg、10 mg/kg 群 0.19～0.59 kg であった。

15.11. 妊娠

二重盲検期において、14 件の妊娠が報告された（プラセボ群 2 件、10 mg/kg 群 12 件）。10 mg/kg 群の 12 件のうち、10 件は人工妊娠中絶、1 件は子宮外妊娠のため人工流産、1 件は追跡不能であった。

16. 薬物動態

中国人及び日本人の血清中ベリムマブ濃度を表 30 に示す。血清中ベリムマブ濃度の Cmax 及び Cmin の実測値（中央値及び範囲）は予測値と同程度であった。血清中ベリムマブ濃度の Cmax 及び Cmin（トラフ値）の中央値は、中国人及び日本人で同程度であった。Cmax は中国人及び日本人でそれぞれ 216～217 µg/mL 及び 258～271 µg/mL であり範囲は重なっていた。Cmin（トラフ値）の中央値は、それぞれ 37～38 µg/mL 及び 63～65 µg/mL であり範囲は重なっていた。本試験で観察された血清中ベリムマブ濃度は既存のデータに合致するものであった。

表 30　10 mg/kg を静脈内反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度（測定値及び予測値）（PK 集団）

採取時期		血清中ベリムマブ濃度（µg/mL）	
		測定値	予測値 [1]
全体			
Cmax, 2[2]	N	75	
	中央値	241.000	277
	範囲又は 90%信頼区間	27.100-444.522	88-497
Cmin, 3[3]	N	77	
	中央値	44.423	52
	範囲又は 90%信頼区間	13.000-129.965	17-118
Cmax, 8[4]	N	71	
	中央値	239.000	277
	範囲又は 90%信頼区間	16.900-335.957	119-500
Cmin, 14[5]	N	65	
	中央値	44.600	43
	範囲又は 90%信頼区間	4.250-151.533	14-105
中国人			
Cmax, 2[2]	N	38	
	中央値	216.500	284
	範囲又は 90%信頼区間	27.100-266.000	134-507
Cmin, 3[3]	N	39	
	中央値	36.600	51
	範囲又は 90%信頼区間	13.000-77.100	18-117
Cmax, 8[4]	N	37	
	中央値	216.000	282
	範囲又は 90%信頼区間	16.900-278.000	108-513
Cmin, 14[5]	N	31	
	中央値	37.900	41
	範囲又は 90%信頼区間	4.250-123.000	13-104
日本人			
Cmax, 2[2]	N	37	
	中央値	270.930	270
	範囲又は 90%信頼区間	43.244-444.522	45-485
Cmin, 3[3]	N	38	
	中央値	64.804	54
	範囲又は 90%信頼区間	14.685-129.965	16-119
Cmax, 8[4]	N	34	
	中央値	257.582	273
	範囲又は 90%信頼区間	70.223-335.957	128-484

採取時期		血清中ベリムマブ濃度（μg/mL）	
		測定値	予測値 [1]
Cmin, 14[5]	N	34	
	中央値	63.205	45
	範囲又は 90%信頼区間	28.118-151.533	15-106

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.102, Table 3.103, Table 3.104, Table 3.106, Table 3.107, Table 3.108
1. 既存の SLE 患者の母集団薬物動態モデル（HGS1006-POPPK）からの予測値
2. Week 2（投与 2 回目）の投与 0～4 時間後に採取と定義
3. Week 8（投与 3 回目）の投与前に採取と定義
4. Week 24（投与 8 回目）の投与 0～4 時間後に採取と定義
5. Week 52（投与 14 回目）の 4 週後に採取と定義

17. バイオマーカーの結果

17.1. 免疫グロブリン

IgG

IgG 値のベースラインからの変化率（平均値）の推移を図 6 に示す。IgG 値は 10 mg/kg 群では 52 週間を通して減少したがプラセボ群では増加が認められ、8 週時（p<0.0001）から 52 週時（p<0.0001）までベースラインからの平均変化率に統計学的に有意な群間差が示された。52 週時のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 6.68%及び 10 mg/kg 群で-7.02%であった。同様の結果が IgG 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。

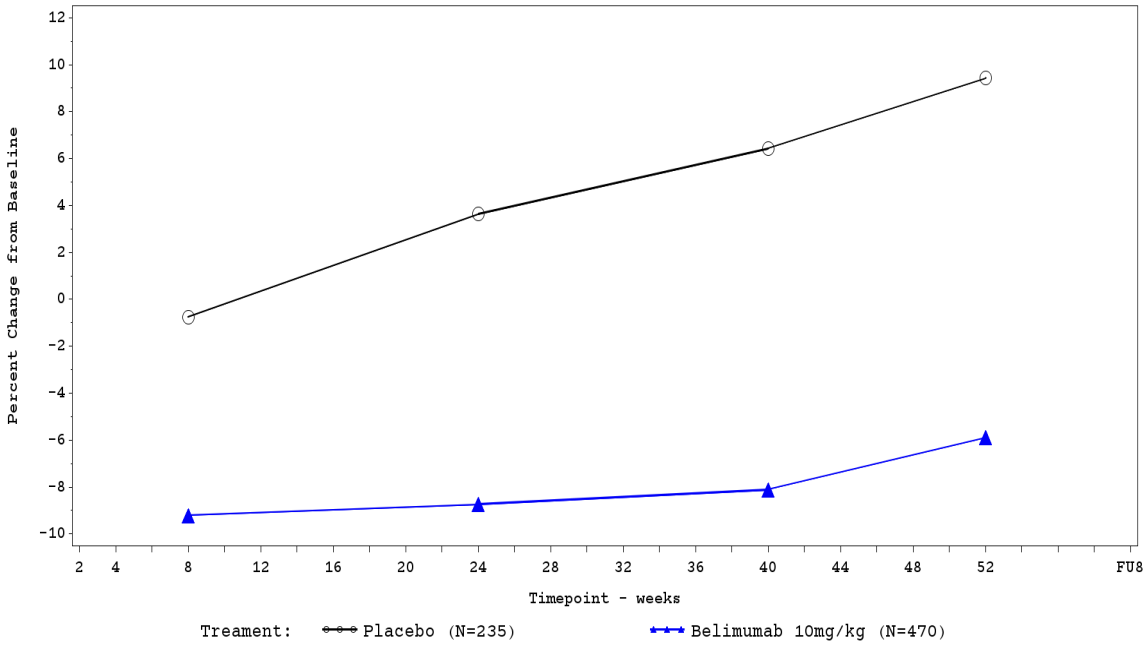


図 6　IgG 値のベースラインからの平均変化率の推移（Safety Population）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.13

IgA 及び IgM

10 mg/kg 群の 52 週時の IgA 値及び IgM 値はプラセボ群と比べて減少を示し、ベースラインからの変化率（調整済み平均値）は IgA が-16.42%、IgM が-30.07%であった。同様の結果が IgA 値及び IgM 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。

17.2. 自己抗体

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者でのベースラインの平均抗 dsDNA 抗体価（SD）は、プラセボ群 385.4（612.63）IU/mL 及び 10 mg/kg 群 514.6（1527.57）IU/mL であった。

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象とした、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 7 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者の抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化量（中央値）及び変化率（中央値）では、投与期間を通してプラセボ群より 10 mg/kg 群の方が大きな減少を示した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少が 4 週時より示された（変化率及び変化量のいずれも $p<0.0001$）。この統計学的に有意な減少は 52 週時まで持続した。52 週時の変化率（中央値）はプラセボ群で-32.26%及び 10 mg/kg 群で-53.91%（$p<0.0001$）、52 週時の変化量（中央値）はプラセボ群で-32.0 IU/mL 及び 10 mg/kg 群で-57.5 IU/mL（$p<0.0001$）であった。全被験者（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性及び陰性を問わない）を対象とした抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。

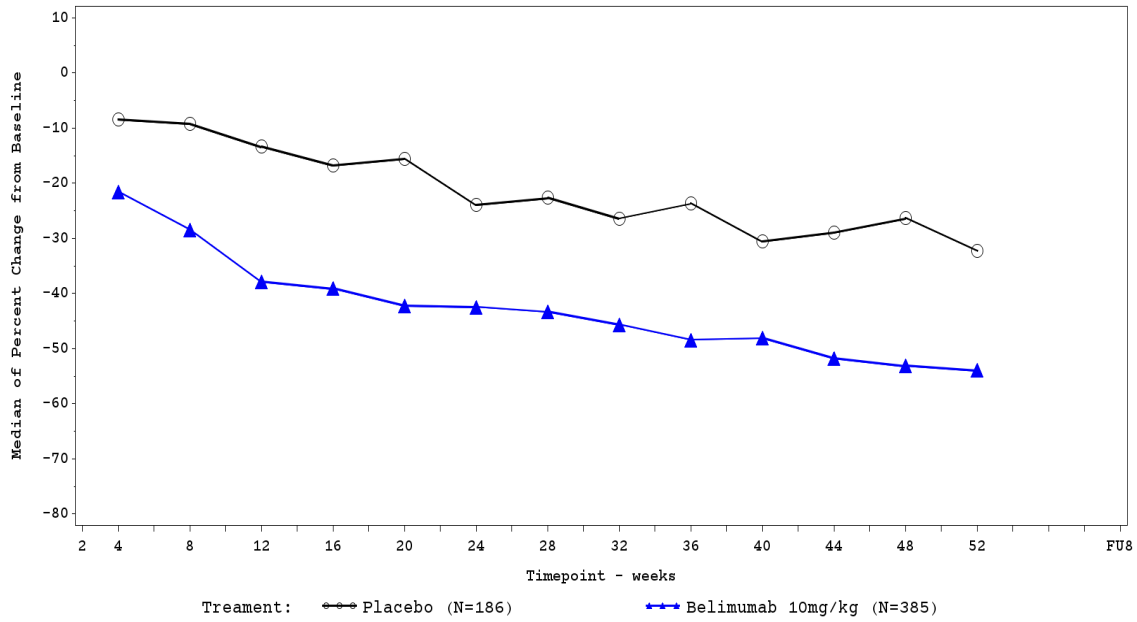


図 7　抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移
（Safety Population のうちベースラインに陽性の被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.17

ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化していた被験者は、プラセボ群 11.3%及び 10 mg/kg 群 20.0%であった。一方、ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陰性であった被験者のうち 52 週時に陽性に転化していた被験者は、プラセボ群 10.3%及び 10 mg/kg 群 7.4%であった。

ANA

ベースラインに ANA 陽性（Index 0.8 以上）であった被験者を対象とした 52 週時の ANA の抗体価変化率（調整済み平均値）は、10 mg/kg 群（-0.20%）と比べてプラセボ群（15.82%）で統計学的に有意な増加を示した（95%信頼区間：-26.45～-5.59、p=0.0027）。同様の結果が、52 週時の ANA の抗体価変化量（調整済み平均値）でも認められた。また、全被験者を対象（ベースラインの ANA 陽性及び陰性を問わない）とした ANA の抗体価のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。ベースラインに ANA 陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化した被験者は、プラセボ群では認められなかったが 10 mg/kg 群では 388 例中 6 例（1.5%）であった。

17.3. 補体（C3 及び C4）

補体濃度のベースラインからの平均変化率の推移を図 8 に示す。C3 及び C4 値のベースラインからの変化率（平均値）は、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が増加を示した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの増加率が、C3 値では 4 週時（プラセボ群 0.14%、10 mg/kg 群 6.41%、95%信頼区間：2.40～9.01、p=0.0007）から 52 週時（プラセボ群 2.93%、10 mg/kg 群 14.40%、95%信頼区間：4.86～13.80、p<0.0001）まで、C4 値では 4 週時（プラセボ群 3.12%、10 mg/kg 群 13.31%、95%信頼区間：4.55～15.25、p=0.0003）から 52 週時（プラセボ群 5.68%、10 mg/kg 群 32.21%、95%信頼区間：15.63～31.87、p<0.0001）まで、いずれも連続して認められた。

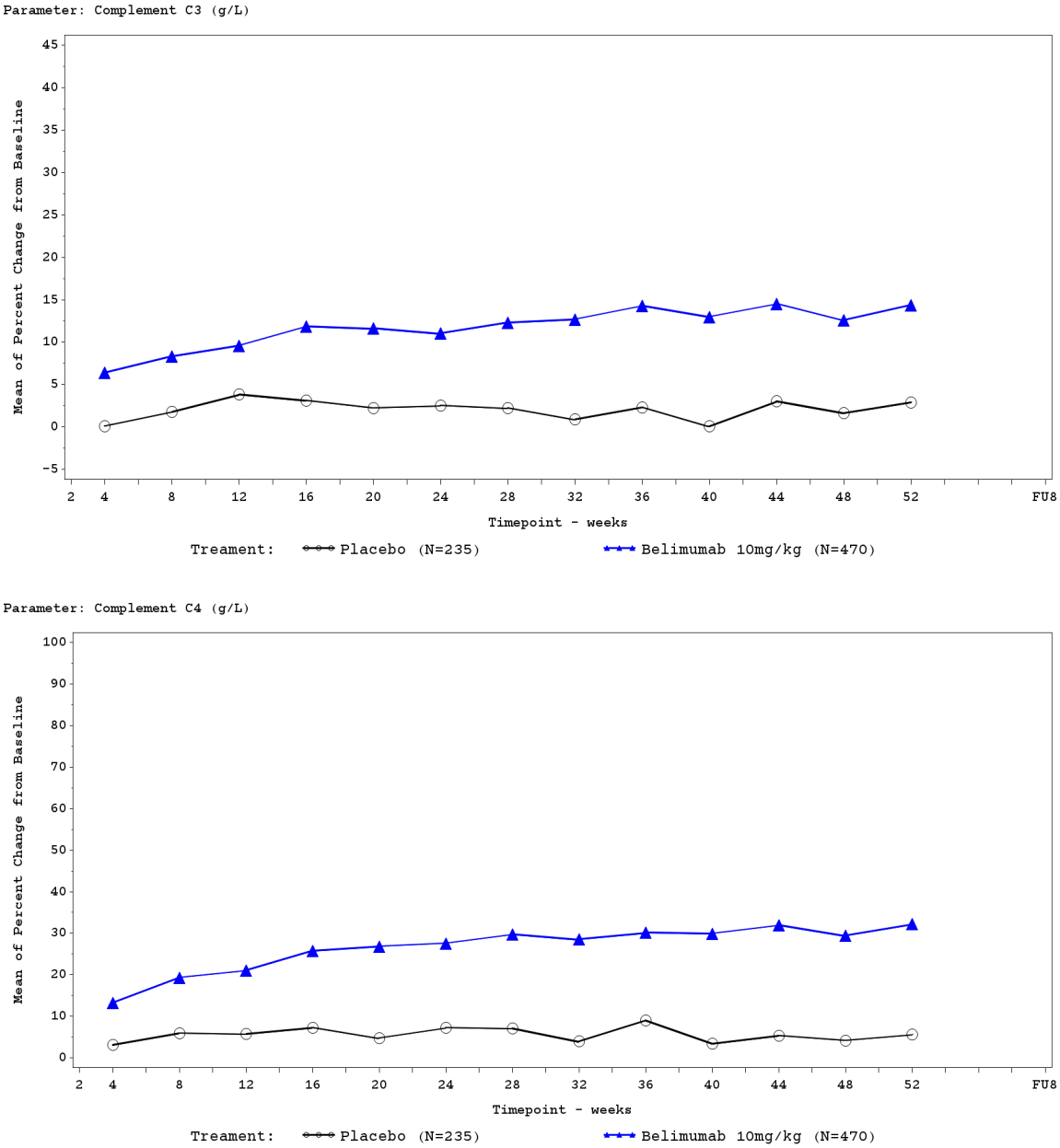


図 8　補体濃度のベースラインからの平均変化率の推移（Safety Population）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.23

ベースラインに補体低値（C3 値 0.9 g/L 未満又は C4 値 0.10 g/L 未満）であった被験者を対象とした評価において、10 mg/kg 群のベースラインからの変化率（平均値）は 52 週間を通して C3 及び C4 のいずれも全体的に増加した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの増加率（平均値）が、C3 値では 4 週時（95%信頼区間：2.76～11.37、p=0.0013）から 52 週時（95%信頼区間：7.82～19.32、p<0.0001）、C4 値でも 4 週時（95%信頼区間：1.20～28.00、p=0.0329）から 52 週時（95%信頼区間：23.89～70.61、p=0.0001）まで、いずれも連続して認められた。同様の結果が、C3 及び C4 のベースラインからの変化量（ベースラインに補体低値の被験者対象）においても認められた。

C3 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（16.4%）と比べて 10 mg/kg 群（27.8%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0204）。一方、ベースラインに C3 正常又は高値であった被験者のうち 52 週時に低値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（21.9%）と比べて 10 mg/kg 群（17.8%）の方が低かったが、統計学的に有意な群間差は示されなかった（p=0.5510）。

C4 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（26.1%）と比べて 10 mg/kg 群（56.2%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0007）。ベースラインに C4 正常又は高値であった被験者のうち 52 週時に低値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（9.7%）と比べて 10 mg/kg 群（5.7%）の方が低かった（p=0.1497）。

17.4. B 細胞サブセット

B 細胞サブセットの測定は日本の実施施設のみで行った。B 細胞サブセットの評価は、少数の被験者を対象としており（プラセボ 21 例、10 mg/kg 群 39 例）、結果は慎重に解釈する必要がある。

CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化 B 細胞

CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）において、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群でより減少した。52 週時の CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（-23.0%）と比べて 10 mg/kg（-51.5%）で統計学的に有意な差を示した。同様の結果が、CD20+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）においても認められた。また、CD19+、CD20+B 細胞のベースラインからの変化量においても、ベースラインからの変化率と同様の結果が示された。

ナイーブ B 細胞は、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が減少した。8～52 週時までナイーブ B 細胞の変化率（中央値）に統計学的に有意な群間差が示された。ナイーブ B 細胞の変化率（中央値）は、10 mg/kg 群で 8 週時-34.62%、12 週時-45.38%、36 週時-57.52%、52 週時-68.91%であった。一方、プラセボ群での変化率（中央値）の範囲は -21.43%（52 週時）から 5.71%（12 週時）であった。

活性化 B 細胞の変化率（中央値）は、52 週時にプラセボ群で-80.94%、10 mg/kg 群で -78.94%であった。

メモリーB 細胞

メモリーB 細胞は、10 mg/kg 群の被験者では 52 週間を通してベースラインより増加を示した。10 mg/kg 群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は、4 週時 122.22%、8 週時 140.20%、12 週時 141.67%と増加した後、36 週時 100.00%、52 週時 28.43%と経時的に増加幅は小さくなった。一方、プラセボ群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は 8 週時-16.67%、36 週時及び 52 週時は 0%であった。

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、短寿命形質細胞

52 週時の SLE サブセットのベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（31.30%）と比べて 10 mg/kg 群（-58.71%）で統計学的に有意な減少を示した。52 週時の短寿命形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（42.10%）と比べて 10 mg/kg 群（-65.68%）で統計学的に有意な減少を示した。

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞は B 細胞内で占める割合が低く被験者間のばらつきも大きいため、結果は慎重に解釈する必要がある。

18. 結論

- 北東アジアの被験者を対象に SLE の標準治療に 10 mg/kg（静脈内投与）を追加投与した結果、SLE の疾患活動性を改善し良好な忍容性が示された。SLE の治療において、10 mg/kg の静脈内投与は有用な治療の選択肢となることが示唆された。
- 有効性の主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群（40.1%）と比べて 10 mg/kg 群（53.8%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。
- 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において、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。
- 52 週時の SRI7 レスポンダー率において、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。
- ベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（合計 536 例、MITT 集団の 79.2%）のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の範囲は両群で同様であった。しかし、プラセボ群より 10 mg/kg 群の方が減量した日数の長い被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］（p=0.0288）。
- 初回の重度 SLE flare 発現までの時間の評価においても良好な結果が示された。10 mg/kg 群の重度 SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて統計学的に有意な 50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。
- 死亡例がプラセボ群で 1 例報告され、10 mg/kg 群での死亡例はなかった。プラセボ群の 1 例の死亡は、原疾患に関連した呼吸不全によるものであった。
- 重篤な有害事象はプラセボ群 18.3%、10 mg/kg 群 12.3%に報告された。重篤な有害事象のうち比較的よくみられた SOC 別有害事象は、「感染症及び寄生虫症」（プラセボ群 5.5%、10 mg/kg 群 5.3%、以下同順）であった。いずれかの群で 1%超に報告された重篤な有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）及び帯状疱疹（0.9%、1.3%）であった。

- 二重盲検期において両群でよくみられた有害事象（PT）は、上気道感染（16.6%、13.8%）であった。
- 発現割合が 10 mg/kg 群で高くかつプラセボ群と比較して 1%以上高かった有害事象（PT）は、帯状疱疹（5.1%、6.2%）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった。
- 10 mg/kg 群の 1 例（0.2%）にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺念慮であり、プラセボ群の 1 例（0.4%）にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺行為であった。
- 全体的に、本試験で SLE 患者に 10 mg/kg を静脈内投与したときのベリムマブ血清中濃度は予測値と同程度であり、中国人と日本人とで同程度であった。
- ベリムマブ投与に対する免疫原性反応は極めて低く、免疫原性応答が陽性を示した被験者は 1 例であった。
- 本試験の有効性の結果は、65 ヵ国以上での 10 mg/kg 静脈内投与の承認（2016 年時点）の根拠となった第 III 相試験 2 試験の結果と一致していた。また、本試験の安全性の結果は、これまでに得られている 10 mg/kg 静脈内投与の安全性プロファイルと明らかな相違は認められなかった。

頑健性の高い二重盲検、無作為化、比較対照臨床試験である本試験のデータから、北東アジア人集団での 10 mg/kg 静脈内投与の優れた有効性及び忍容性が示され、ベネフィットがリスクを上回ることが確認された。本試験の結果から、標準治療で十分なコントロールが得られない SLE 患者において 10 mg/kg の静脈内投与が有用な治療の選択肢となることが示唆された。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
有害事象発現例数	19 (90.5%)	39 (100.0%)	178 (75.7%)	352 (74.9%)	5 (23.8%)	19 (48.7%)	55 (23.4%)	136 (28.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	14 (66.7%)	33 (84.6%)	119 (50.6%)	240 (51.1%)	4 (19.0%)	13 (33.3%)	28 (11.9%)	83 (17.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (2.6%)	39 (16.6%)	65 (13.8%)	0	0	6 (2.6%)	19 (4.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (42.9%)	22 (56.4%)	26 (11.1%)	56 (11.9%)	2 (9.5%)	4 (10.3%)	3 (1.3%)	10 (2.1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	2 (9.5%)	4 (10.3%)	15 (6.4%)	34 (7.2%)	0	2 (5.1%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	2 (5.1%)	12 (5.1%)	29 (6.2%)	0	2 (5.1%)	7 (3.0%)	11 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	1 (2.6%)	11 (4.7%)	21 (4.5%)	0	0	3 (1.3%)	5 (1.1%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	13 (5.5%)	16 (3.4%)	0	0	0	3 (0.6%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	2 (0.9%)	20 (4.3%)	0	0	2 (0.9%)	10 (2.1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	10 (47.6%)	18 (46.2%)	51 (21.7%)	102 (21.7%)	0	3 (7.7%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
下痢 Diarrhoea	1 (4.8%)	1 (2.6%)	14 (6.0%)	28 (6.0%)	0	0	2 (0.9%)	4 (0.9%)
腹痛 Abdominal pain	0	1 (2.6%)	8 (3.4%)	17 (3.6%)	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (9.5%)	1 (2.6%)	6 (2.6%)	15 (3.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
悪心 Nausea	1 (4.8%)	7 (17.9%)	4 (1.7%)	17 (3.6%)	0	3 (7.7%)	0	4 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	13 (2.8%)	0	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (9.5%)	5 (12.8%)	32 (13.6%)	64 (13.6%)	0	1 (2.6%)	5 (2.1%)	13 (2.8%)
発熱 Pyrexia	2 (9.5%)	2 (5.1%)	21 (8.9%)	30 (6.4%)	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (9.5%)	2 (5.1%)	36 (15.3%)	54 (11.5%)	1 (4.8%)	0	8 (3.4%)	13 (2.8%)
咳嗽 Cough	1 (4.8%)	0	16 (6.8%)	30 (6.4%)	1 (4.8%)	0	5 (2.1%)	10 (2.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	10 (4.3%)	7 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	5 (2.1%)	5 (1.1%)	0	0	0	3 (0.6%)
神経系障害 Nervous system disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	37 (15.7%)	50 (10.6%)	0	1 (2.6%)	4 (1.7%)	11 (2.3%)
頭痛 Headache	0	2 (5.1%)	16 (6.8%)	23 (4.9%)	0	1 (2.6%)	0	2 (0.4%)
浮動性めまい Dizziness	1 (4.8%)	0	7 (3.0%)	14 (3.0%)	0	0	0	3 (0.6%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	6 (2.6%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (19.0%)	10 (25.6%)	29 (12.3%)	47 (10.0%)	0	0	5 (2.1%)	6 (1.3%)
筋肉痛 Myalgia	1 (4.8%)	3 (7.7%)	4 (1.7%)	13 (2.8%)	0	0	0	1 (0.2%)
背部痛 Back pain	1 (4.8%)	5 (12.8%)	4 (1.7%)	12 (2.6%)	0	0	2 (0.9%)	0
関節痛 Arthralgia	0	2 (5.1%)	5 (2.1%)	8 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	5 (23.8%)	11 (28.2%)	16 (6.8%)	42 (8.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
挫傷 Contusion	3 (14.3%)	5 (12.8%)	6 (2.6%)	11 (2.3%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	0	0	20 (8.5%)	34 (7.2%)	0	0	8 (3.4%)	10 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	0	0	7 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0	3 (1.3%)	3 (0.6%)
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	5 (2.1%)	6 (1.3%)	0	0	2 (0.9%)	3 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	15 (6.4%)	30 (6.4%)	0	1 (2.6%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	8 (3.4%)	11 (2.3%)	0	0	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	2 (5.1%)	16 (6.8%)	24 (5.1%)	0	0	4 (1.7%)	5 (1.1%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	1 (2.6%)	7 (3.0%)	7 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	5 (2.1%)	4 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	8 (3.4%)	20 (4.3%)	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
動悸 Palpitations	0	0	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	5 (1.1%)
血管障害 Vascular disorders	0	4 (10.3%)	11 (4.7%)	16 (3.4%)	0	1 (2.6%)	0	4 (0.9%)
高血圧 Hypertension	0	4 (10.3%)	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	1 (2.6%)	0	3 (0.6%)
精神障害 Psychiatric disorders	3 (14.3%)	4 (10.3%)	7 (3.0%)	15 (3.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (0.2%)
不眠症 Insomnia	3 (14.3%)	1 (2.6%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
有害事象発現例数	178 (75.7%)	352 (74.9%)	55 (23.4%)	136 (28.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	119 (50.6%)	240 (51.1%)	28 (11.9%)	83 (17.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	39 (16.6%)	65 (13.8%)	6 (2.6%)	19 (4.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	26 (11.1%)	56 (11.9%)	3 (1.3%)	10 (2.1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	15 (6.4%)	34 (7.2%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	12 (5.1%)	29 (6.2%)	7 (3.0%)	11 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	11 (4.7%)	21 (4.5%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	13 (5.5%)	16 (3.4%)	0	3 (0.6%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	2 (0.9%)	20 (4.3%)	2 (0.9%)	10 (2.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	1 (0.2%)
口腔ヘルペス Oral herpes	3 (1.3%)	6 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.4%)
肺炎 Pneumonia	2 (0.9%)	5 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
毛包炎 Folliculitis	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	2 (0.4%)
インフルエンザ Influenza	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	3 (0.6%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	5 (1.1%)	0	0
細菌性胃腸炎 Gastroenteritis bacterial	0	5 (1.1%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス Herpes simplex	2 (0.9%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	3 (1.3%)	1 (0.2%)	0	0
虫垂炎 Appendicitis	0	3 (0.6%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
膀胱炎 Cystitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
肺感染 Lung infection	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
肛門膿瘍 Anal abscess	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
口角口唇炎 Angular cheilitis	0	2 (0.4%)	0	0
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
サルモネラ性敗血症 Salmonella sepsis	2 (0.9%)	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
尿管炎 Ureteritis	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膣感染 Vaginal infection	0	2 (0.4%)	0	0
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	2 (0.4%)	0	0
腹部感染 Abdominal infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
四肢膿瘍 Abscess limb	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肛門感染 Anal infection	0	1 (0.2%)	0	0
サルモネラ菌性関節炎 Arthritis salmonella	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性腎盂腎炎 Bacterial pyelonephritis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	1 (0.2%)	0	0
真菌性気管支炎 Bronchitis fungal	0	1 (0.2%)	0	0
熱傷部感染 Burn infection	0	1 (0.2%)	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎 Cellulitis streptococcal	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
子宮頚管炎 Cervicitis	0	1 (0.2%)	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	1 (0.2%)	0	0
サイトメガロウイルス感染 Cytomegalovirus infection	0	1 (0.2%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	0	0	0
播種性結核 Disseminated tuberculosis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
せつ Furuncle	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
真菌性消化管感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	0	1 (0.2%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	1 (0.4%)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性大腸炎 Infectious colitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ節結核 Lymph node tuberculosis	1 (0.4%)	0	0	0
結核性髄膜炎 Meningitis tuberculous	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
マイコバクテリア感染 Mycobacterial infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性骨髄炎 Osteomyelitis viral	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
外耳炎 Otitis externa	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
急性中耳炎 Otitis media acute	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性中耳炎 Otitis media bacterial	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
骨盤内感染 Pelvic infection	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患 Pelvic inflammatory disease	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
会陰膿瘍 Perineal abscess	0	1 (0.2%)	0	0
毛巣嚢胞 Pilonidal cyst	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胸膜感染 Pleural infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (0.4%)	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎 Pneumonia cytomegaloviral	0	1 (0.2%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	0	1 (0.2%)	0	0
レンサ球菌性肺炎 Pneumonia streptococcal	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
処置後感染 Post procedural infection	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	1 (0.2%)	0	0
脾臓結核 Spleen tuberculosis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (0.2%)	0	0
癜風 Tinea versicolour	0	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	0	0	0
トリコフィトン感染症 Trichophytosis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肝結核 Tuberculosis liver	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
結核性胸膜炎 Tuberculous pleurisy	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (0.4%)	0	0	0
水痘 Varicella	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚ウイルス感染 Viral skin infection	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
外陰部炎 Vulvitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	51 (21.7%)	102 (21.7%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
下痢 Diarrhoea	14 (6.0%)	28 (6.0%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
腹痛 Abdominal pain	8 (3.4%)	17 (3.6%)	2 (0.9%)	2 (0.4%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	6 (2.6%)	15 (3.2%)	0	1 (0.2%)
悪心 Nausea	4 (1.7%)	17 (3.6%)	0	4 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	2 (0.9%)	13 (2.8%)	1 (0.4%)	0
便秘 Constipation	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	0
歯痛 Toothache	3 (1.3%)	8 (1.7%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.3%)	6 (1.3%)	0	0
胃炎 Gastritis	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	0	3 (0.6%)	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
腹水 Ascites	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸炎 Colitis	0	2 (0.4%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
小腸炎 Enteritis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (0.4%)	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
舌炎 Glossitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (0.2%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
アレルギー性大腸炎 Allergic colitis	1 (0.4%)	0	0	0
肛門潰瘍 Anal ulcer	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
十二指腸炎 Duodenitis	0	1 (0.2%)	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	1 (0.2%)	0	0
食中毒 Food poisoning	0	1 (0.2%)	0	0
機能性胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	1 (0.4%)	0	0	0
胃拡張 Gastric dilatation	0	1 (0.2%)	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉肥厚 Gingival hypertrophy	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	1 (0.2%)	0	0
舌痛 Glossodynia	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
腰ヘルニア Lumbar hernia	1 (0.4%)	0	0	0
ループス腸炎 Lupus enteritis	0	1 (0.2%)	0	0
ループス膵炎 Lupus pancreatitis	0	1 (0.2%)	0	0
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	1 (0.2%)	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成 Oral mucosal blistering	0	1 (0.2%)	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (0.2%)	0	0
吐き戻し Regurgitation	0	1 (0.2%)	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	32 (13.6%)	64 (13.6%)	5 (2.1%)	13 (2.8%)
発熱 Pyrexia	21 (8.9%)	30 (6.4%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.3%)	9 (1.9%)	0	1 (0.2%)
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (0.4%)	5 (1.1%)	1 (0.4%)	0
疼痛 Pain	0	6 (1.3%)	0	2 (0.4%)
悪寒 Chills	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	3 (0.6%)
胸痛 Chest pain	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
疲労 Fatigue	0	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
腋窩痛 Axillary pain	0	2 (0.4%)	0	0
顔面浮腫 Face oedema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
浮腫 Oedema	0	2 (0.4%)	0	0
無力症 Asthenia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
嚢胞 Cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
冷感 Feeling cold	1 (0.4%)	0	0	0
熱感 Feeling hot	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
倦怠感 Malaise	0	1 (0.2%)	0	0
多発性漿膜炎 Polyserositis	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (14.0%)	61 (13.0%)	8 (3.4%)	9 (1.9%)
そう痒症 Pruritus	4 (1.7%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	0
ざ瘡 Acne	4 (1.7%)	6 (1.3%)	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	7 (1.5%)	0	1 (0.2%)
薬疹 Drug eruption	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
湿疹 Eczema	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)
蕁麻疹 Urticaria	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	3 (0.6%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
環状紅斑 Erythema annulare	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
過角化 Hyperkeratosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚疼痛 Pain of skin	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紫斑 Purpura	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
発疹 Rash	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	2 (0.9%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
斑状出血 Ecchymosis	0	1 (0.2%)	0	0
多形紅斑 Erythema multiforme	1 (0.4%)	0	0	0
毛包性ムチン沈着症 Follicular mucinosis	1 (0.4%)	0	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	1 (0.4%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
汗疹 Miliaria	1 (0.4%)	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
寝汗 Night sweats	1 (0.4%)	0	0	0
爪破損 Onychoclasis	1 (0.4%)	0	0	0
丘疹 Papule	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
乾癬 Psoriasis	0	1 (0.2%)	0	0
麻疹様発疹 Rash morbilliform	0	1 (0.2%)	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	1 (0.2%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (0.4%)	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	1 (0.2%)	0	0
痂皮 Scab	1 (0.4%)	0	0	0
脂漏 Seborrhoea	0	1 (0.2%)	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
皮膚腫脹 Skin swelling	0	1 (0.2%)	0	0
慢性蕁麻疹 Urticaria chronic	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (15.3%)	54 (11.5%)	8 (3.4%)	13 (2.8%)
咳嗽 Cough	16 (6.8%)	30 (6.4%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	10 (4.3%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻漏 Rhinorrhoea	5 (2.1%)	5 (1.1%)	0	3 (0.6%)
喀痰増加 Sputum increased	2 (0.9%)	6 (1.3%)	0	1 (0.2%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0
発声障害 Dysphonia	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
鼻閉 Nasal congestion	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	2 (0.4%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性気管支炎 Allergic bronchitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
咽頭知覚不全 Dysaesthesia pharynx	0	1 (0.2%)	0	0
喀血 Haemoptysis	0	1 (0.2%)	0	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	1 (0.4%)	0	0	0
ループス胸膜炎 Lupus pleurisy	1 (0.4%)	0	0	0
ループス肺臓炎 Lupus pneumonitis	0	1 (0.2%)	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	1 (0.4%)	0	0	0
非感染性気管支炎 Noninfective bronchitis	0	1 (0.2%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	0	1 (0.2%)	0	0
咽頭の炎症 Pharyngeal inflammation	0	1 (0.2%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
胸水 Pleural effusion	0	1 (0.2%)	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (0.4%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	37 (15.7%)	50 (10.6%)	4 (1.7%)	11 (2.3%)
頭痛 Headache	16 (6.8%)	23 (4.9%)	0	2 (0.4%)
浮動性めまい Dizziness	7 (3.0%)	14 (3.0%)	0	3 (0.6%)
睡眠の質低下 Poor quality sleep	3 (1.3%)	5 (1.1%)	0	3 (0.6%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	6 (2.6%)	0	2 (0.9%)	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
緊張性頭痛 Tension headache	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
健忘 Amnesia	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
片頭痛 Migraine	2 (0.9%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	2 (0.4%)	0	0
脳幹梗塞 Brain stem infarction	0	1 (0.2%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	0	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	1 (0.2%)	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.2%)	0	0
体位性めまい Dizziness postural	0	1 (0.2%)	0	0
構語障害 Dysarthria	1 (0.4%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	1 (0.2%)	0	0
起立障害 Dysstasia	0	1 (0.2%)	0	0
てんかん Epilepsy	1 (0.4%)	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
失神 Syncope	0	1 (0.2%)	0	0
視野欠損 Visual field defect	1 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (12.3%)	47 (10.0%)	5 (2.1%)	6 (1.3%)
筋肉痛 Myalgia	4 (1.7%)	13 (2.8%)	0	1 (0.2%)
背部痛 Back pain	4 (1.7%)	12 (2.6%)	2 (0.9%)	0
関節痛 Arthralgia	5 (2.1%)	8 (1.7%)	1 (0.4%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	4 (1.7%)	2 (0.4%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.9%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	2 (0.4%)	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	2 (0.9%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	2 (0.4%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	1 (0.2%)	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.4%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	1 (0.2%)	0	0
顎痛 Pain in jaw	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	1 (0.4%)	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	1 (0.2%)	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	1 (0.2%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	16 (6.8%)	42 (8.9%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
挫傷 Contusion	6 (2.6%)	11 (2.3%)	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	4 (0.9%)	0	0
裂傷 Laceration	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
熱傷 Thermal burn	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
凍瘡 Chillblains	0	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
足骨折 Foot fracture	0	2 (0.4%)	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	2 (0.4%)	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	2 (0.4%)	0	0
肉離れ Muscle strain	0	2 (0.4%)	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
不完全人工流産 Abortion induced incomplete	0	1 (0.2%)	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (0.2%)	0	0
口腔熱傷 Burn oral cavity	0	1 (0.2%)	0	0
椎骨脱臼 Dislocation of vertebra	1 (0.4%)	0	0	0
転倒 Fall	0	1 (0.2%)	0	0
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	1 (0.4%)	0	0	0
仙骨骨折 Fractured sacrum	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
手骨折 Hand fracture	0	1 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (0.2%)	0	0
顎の骨折 Jaw fracture	0	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (0.2%)	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	1 (0.4%)	0	0	0
膝蓋骨骨折 Patella fracture	1 (0.4%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (0.2%)	0	0
肩甲骨骨折 Scapula fracture	0	1 (0.2%)	0	0
引っかき傷 Scratch	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (0.4%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	1 (0.2%)	0	0
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
臨床検査 Investigations	20 (8.5%)	34 (7.2%)	8 (3.4%)	10 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	7 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	5 (2.1%)	10 (2.1%)	3 (1.3%)	3 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	5 (2.1%)	6 (1.3%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	4 (1.7%)	7 (1.5%)	0	1 (0.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	3 (0.6%)	0	0
細菌検査陽性 Bacterial test positive	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	2 (0.4%)	0	0
尿中結晶陽性 Crystal urine present	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血小板数減少 Platelet count decreased	2 (0.9%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	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 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.2%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.2%)	0	0
拡張期血圧上昇 Blood pressure diastolic increased	1 (0.4%)	0	0	0
血中尿素増加 Blood urea increased	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	0	1 (0.2%)	0	0
エンテロバクター検査陽性 Enterobacter test positive	1 (0.4%)	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.2%)	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性 Human papilloma virus test positive	0	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.2%)	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
尿中尿酸増加 Urine uric acid increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	15 (6.4%)	30 (6.4%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (3.4%)	11 (2.3%)	1 (0.4%)	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	8 (1.7%)	0	3 (0.6%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
低血糖 Hypoglycaemia	0	2 (0.4%)	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	2 (0.9%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (0.2%)	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	1 (0.2%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	1 (0.2%)	0	0
過小食 Hypophagia	0	1 (0.2%)	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	16 (6.8%)	24 (5.1%)	4 (1.7%)	5 (1.1%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	7 (3.0%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (2.1%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)	0
血尿 Haematuria	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
排尿困難 Dysuria	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
腎不全 Renal failure	0	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)
水腎症 Hydronephrosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱結石 Calculus bladder	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
尿管結石 Calculus ureteric	0	1 (0.2%)	0	0
ループス膀胱炎 Lupus cystitis	0	1 (0.2%)	0	0
排尿異常 Micturition disorder	0	1 (0.2%)	0	0
腎石灰沈着症 Nephrocalcinosis	0	1 (0.2%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (0.2%)	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (0.2%)	0	0
腎血腫 Renal haematoma	1 (0.4%)	0	0	0
尿管狭窄 Ureteric stenosis	1 (0.4%)	0	0	0
尿道痛 Urethral pain	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
切迫性尿失禁 Urge incontinence	0	1 (0.2%)	0	0
眼障害 Eye disorders	13 (5.5%)	21 (4.5%)	1 (0.4%)	0
霧視 Vision blurred	2 (0.9%)	3 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
眼乾燥 Dry eye	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
霰粒腫 Chalazion	0	2 (0.4%)	0	0
網脈絡膜症 Chorioretinopathy	2 (0.9%)	0	0	0
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼嚢胞 Eyelid cyst	0	2 (0.4%)	0	0
緑内障 Glaucoma	0	2 (0.4%)	0	0
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (0.2%)	0	0
白内障 Cataract	0	1 (0.2%)	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
角膜障害 Corneal disorder	1 (0.4%)	0	0	0
角膜びらん Corneal erosion	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	1 (0.4%)	0	0	0
眼の異物感 Foreign body sensation in eyes	1 (0.4%)	0	0	0
角膜炎 Keratitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
羞明 Photophobia	0	1 (0.2%)	0	0
網膜変性 Retinal degeneration	0	1 (0.2%)	0	0
網膜剥離 Retinal detachment	0	1 (0.2%)	0	0
強膜炎 Scleritis	0	1 (0.2%)	0	0
眼球乾燥症 Xerophthalmia	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	14 (6.0%)	19 (4.0%)	4 (1.7%)	4 (0.9%)
不規則月経 Menstruation irregular	3 (1.3%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
月経困難症 Dysmenorrhoea	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
月経過多 Menorrhagia	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
月経遅延 Menstruation delayed	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	2 (0.4%)	0	0
腟分泌物 Vaginal discharge	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
女性外陰部潰瘍 Vulval ulceration	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腟そう痒症 Vulvovaginal pruritus	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.4%)	0	0	0
乳房過形成 Breast hyperplasia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乳房痛 Breast pain	1 (0.4%)	0	0	0
子宮頚部嚢胞 Cervical cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	1 (0.2%)	0	0
子宮内膜肥厚 Endometrial thickening	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
月経障害 Menstrual disorder	0	1 (0.2%)	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	8 (3.4%)	20 (4.3%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
動悸 Palpitations	5 (2.1%)	9 (1.9%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	2 (0.4%)	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	1 (0.2%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁硬化症 Aortic valve sclerosis	1 (0.4%)	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	1 (0.2%)	0	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心筋症 Cardiomyopathy	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (0.2%)	0	0
結節性不整脈 Nodal arrhythmia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (0.4%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血管障害 Vascular disorders	11 (4.7%)	16 (3.4%)	0	4 (0.9%)
高血圧 Hypertension	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	3 (0.6%)
低血圧 Hypotension	0	2 (0.4%)	0	0
ループス血管炎 Lupus vasculitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血管炎 Vasculitis	2 (0.9%)	0	0	0
動脈破裂 Arterial rupture	1 (0.4%)	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0
本態性高血圧症 Essential hypertension	0	1 (0.2%)	0	0
虚血性壊死 Necrosis ischaemic	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
末梢冷感 Peripheral coldness	1 (0.4%)	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	1 (0.4%)	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (0.4%)	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	1 (0.4%)	0	0	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	16 (6.8%)	9 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
貧血 Anaemia	3 (1.3%)	3 (0.6%)	0	0
白血球減少症 Leukopenia	4 (1.7%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	3 (1.3%)	2 (0.4%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.3%)	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (0.9%)	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	2 (0.9%)	0	0	0
汎血球減少症 Pancytopenia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome	1 (0.4%)	0	0	0
出血性貧血 Haemorrhagic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0
貪食細胞性組織球症 Histiocytosis haematophagic	1 (0.4%)	0	0	0
腎性貧血 Nephrogenic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	7 (3.0%)	15 (3.2%)	0	1 (0.2%)
不眠症 Insomnia	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
うつ病 Depression	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
急性精神病 Acute psychosis	0	1 (0.2%)	0	0
不安 Anxiety	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (0.2%)	0	0
パニック障害 Panic disorder	1 (0.4%)	0	0	0
自殺念慮 Suicidal ideation	0	1 (0.2%)	0	0
自殺企図 Suicide attempt	1 (0.4%)	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)	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (0.2%)	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	1 (0.4%)	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部癌 Cervix carcinoma	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	1 (0.4%)	0	0	0
卵巣腺腫 Ovarian adenoma	1 (0.4%)	0	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺腺腫 Thyroid adenoma	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	5 (2.1%)	10 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	7 (1.5%)	0	3 (0.6%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	1 (0.2%)	0	0
肝損傷 Liver injury	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
脂肪性肝炎 Steatohepatitis	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	2 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
食物アレルギー Food allergy	0	4 (0.9%)	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.4%)	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
食用色素に対する反応 Reaction to food colouring	1 (0.4%)	0	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (0.4%)	9 (1.9%)	0	1 (0.2%)
回転性めまい Vertigo	0	4 (0.9%)	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感音性難聴 Deafness neurosensory	0	1 (0.2%)	0	0
耳出血 Ear haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
耳管狭窄 Eustachian tube stenosis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
聴力低下 Hypoacusis	0	1 (0.2%)	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.2%)	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	3 (0.6%)	0	0
バセドウ病 Basedow's disease	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺嚢腫 Thyroid cyst	0	1 (0.2%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.2%)	0	0
異所性妊娠 Ectopic pregnancy	0	1 (0.2%)	0	0
社会環境 Social circumstances	1 (0.4%)	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

113750 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	939
無作為化番号	5078
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0930423B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸不全

51 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、咳嗽、呼吸困難、及び喀痰が含まれていた。
併用薬には、漢方薬、prednisone、ファモチジン、カルシウム＋ビタミン D3、thymomodulin、及び batilol が含まれていた。

治験薬投与開始から 102 日後の 2013 年 12 月 23 日に、グレード 3 又は重度の呼吸不全が発現した。2013 年 12 月 18 日、咳嗽及び喀痰等の感冒症状が発現した。発熱はなく、被験者の全身的な状態は正常であった。2013 年 12 月 22 日、息切れ及び呼吸困難が発現した。家族が病院に行くよう勧めたが、被験者は拒絶した。2013 年 12 月 23 日、呼吸困難が悪化し、被験者は病院へ行く途中で死亡した。死亡時刻は午前 11 時頃であった。本事象は「生命を脅かすもの」であった。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。被験者は 2013 年 12 月 23 日に呼吸不全のため死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明であった。治験責任医師は、呼吸不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 3 月 15 日に入手した追加情報：
被験者死亡時、併用薬の投与は継続していた。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は 2013 年 12 月 5 日に治験薬の投与を受け、治験薬投与は被験者死亡時まで継続していたことを確認した。

治験責任医師は、呼吸不全の事象は治験薬による治療が原因ではないと報告した。

2014 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、剖検は実施されなかったと報告した。

2014 年 8 月 9 日に入手した追加情報：
被験者は、死亡日である 2013 年 12 月 23 日に治験から離脱した。

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	003048
無作為化番号	7522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201200212
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	SLE 関節炎

24 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE を目的として治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は 2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 14 日、2011 年 10 月 24 日、2011 年 11 月 21 日、及び 2011 年 12 月 19 日に治験薬の投与を受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE 関節炎が含まれていた。

治験薬投与開始から 91 日後、最終投与から 9 日後の 2011 年 12 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の多発性関節炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、多発性関節炎は治験薬投与と関連しておらず、本事象は既存疾患の SLE 関節炎、試験下の疾患、及び有効性の欠如が原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 1 月 18 日及び 20 日に入手した追加情報：

2011 年 11 月 4 日、SLE 関節炎のため、治療としてプレドニゾロンを追加し、15 mg/日から開始して 30 mg/日まで増量した（経口）。2011 年 12 月 28 日、SLE 関節炎は悪化していると判断された。2012 年 1 月 11 日、SLE 関連の多発性関節炎の治療のため入院した。2012 年 1 月 13 日、治療としてプレドニゾロンを 25 mg/日（経口）にて追加した。2012 年 1 月 16 日、盲検治験薬の投与を中断した。2012 年 1 月 20 日よりプレドニゾロンを 45 mg にて投与した。

逐語的本文：
2011 年 9 月 28 日
ベリムマブ（10 mg/kg）又はプラセボを投与。
2011 年 11 月 4 日
SLE 関節炎のため、プレドニゾロンを追加し、15 mg/日から（開始して）30 mg/日へと（増量した）（経口）。
2011 年 12 月 28 日
SLE 関節炎は悪化していると判断された。
2012 年 1 月 11 日、SLE 関連の多発性関節炎の治療のため入院。

2012 年 1 月 13 日、プレドニゾロンを追加し、30 mg/日から（開始して）50 mg/日へと（増量した）（経口）。

治験薬に対して取られた処置：1 月 16 日に投与中断。

治験薬と SAE との因果関係なし。これは SLE 関節炎増悪の結果である。

2012 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量：
2012 年 1 月 13 日から 2012 年 1 月 19 日まで：25 mg
2012 年 1 月 20 日から継続中：45 mg

2012 年 1 月 27 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 17 日より、SLE に対する経口プレドニゾロンの投与量を 20 mg 1 日 2 回へと減量した。

2012 年 2 月 14 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 2 月 10 日に回復した。

2012 年 5 月 10 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置：投与中断／延期

2012 年 11 月 8 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量：
2012 年 1 月 20 日から 2012 年 1 月 26 日まで：45 mg
2012 年 1 月 27 日から 2012 年 2 月 9 日まで：40 mg
2012 年 2 月 10 日から継続中：37.5 mg

2012 年 12 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量を更新：
2012 年 2 月 10 日から 2012 年 2 月 15 日まで：37.5 mg

2013 年 5 月 31 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 10 日から 2012 年 2 月 15 日までの期間のプレドニゾロン療法の主要な適応を SAE 治療（薬剤の種類：治療薬）から SLE（薬剤の種類：併用薬）に変更した。

2015 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、本事象名を SLE 関連の多発性関節炎に更新した。

2016 年 3 月 2 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

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、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	003048
無作為化番号	7522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201765
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	多形紅斑

24 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する、GSK が治験依頼者である 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は 2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 14 日、2011 年 10 月 24 日、2011 年 11 月 21 日、及び 2011 年 12 月 19 日に治験薬の投与を受けた。

併用薬には、ランソプラゾール、リセドロン酸、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、植物薬、及びフルニトラゼパムが含まれていた。

2011 年 12 月 28 日、ループスによる多発性関節炎（B0775359A）という SAE が発現し、その後、2012 年 1 月 11 日に入院した。治験薬投与開始から 114 日後の 2012 年 1 月 20 日に、グレード 2 又は中等度のスティーブンス・ジョンソン症候群が発現した。スティーブンス・ジョンソン症候群の SAE が報告された時点で被験者は既に入院していた。被験者は、フェキソフェナジン塩酸塩、crotamlton、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、クロルヘキシジングルコン酸塩、及びクロベタゾールプロピオン酸エステルによる治療を受けた。被験者は治験薬の注入を 5 回受けた。最後の投与は 2011 年 12 月 19 日であったが、これは、被験者は多発性関節炎のため入院し、次回の投与を受けることができなかったためであった。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、スティーブンス・ジョンソン症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 2 月 8 日にメディカルモニターより入手した追加情報：

多発性関節炎に対するプレドニゾロンの投与量は、2011 年 12 月 20 日に 45 mg/日に増量されたと報告された。被験者は 2012 年 1 月 20 日に背部のそう痒及び発疹に気付き始め、治験責任医師によって皮膚科医の診察が要請された。2012 年 1 月 25 日に生検を実施し、2012 年 1 月 31 日にスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）の診断がなされた。検査の時点で被験者には軽度の症状が認められた。

2012 年 2 月 14 日にメディカルモニターより入手した追加情報：

皮膚生検の報告書にて、組織標本中で好中球、好酸球、及びリンパ球浸潤が認められたことが示された。炎症細胞は、血管周囲組織だけでなく間質組織にも存在し、特に表皮下及び皮膚付属器周囲に認められた。著明な変性が認められ、多数の細胞が好酸性細胞質を示し、

表皮内で濃縮した核がみられた。特に組織標本の中心部において、表皮の変性が顕著であり、角層が真皮に直接付着しているように見えた。表皮と真皮間の裂隙形成は認められなかった。要約すると、それらの組織学的変化は、SLE ではなく薬疹によるものと考えられた。

最終的に皮膚科医は、本被験者は SJS の臨床基準を満たさなかったため本事象を「多形滲出性紅斑」と診断した。

治験責任医師は、SJS の特徴的な臨床症状がステロイド剤の長期投与によってマスクされていた可能性があるため、診断（SJS）を変更しなかった。

多発性関節症に対するプレドニゾロンに起因する口腔カンジダ症に対し、アムホテリシン B（100 mg 1 日 2 回）を 2012 年 1 月 17 日から 2012 年 1 月 23 日まで投与し、より大きな有効性を求めて 2012 年 1 月 23 日から 2012 年 1 月 31 日まで 1 日 3 回へと増量した。

SJS の原因である可能性を考えてアムホテリシン B を中止した後、カンジダ症治療の必要性から同剤の投与を 2012 年 2 月 8 日に再開し、継続した。

2012 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

病歴には、抗リン脂質抗体、慢性胃炎、環状紅斑、過敏性大腸、骨粗鬆症、肺高血圧症、レイノー病、及び SLE が含まれていた。併用薬には、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、アムホテリシン、ランソプラゾール、リセドロン酸、タクロリムス、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、フルニトラゼパム、SM、プレドニゾロン、ケトプロフェン、フェルビナク、ゾルピデム、ゲンタマイシン硫酸塩、及びケトコナゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 114 日後、最終投与から 32 日後の 2012 年 1 月 20 日に、スティーブンス・ジョンソン症候群が発現した。治験薬の投与を、2011 年 12 月 19 日の最終投与をもって中止し、有効性の欠如のため被験者は 2012 年 2 月 8 日に治験から離脱した。日付不明、本事象は改善した。全身状態が改善し、被験者は 2012 年 2 月 11 日に退院した。治験責任医師は、被験者は多剤を服用しており、具体的な被疑薬を特定することは困難であると述べた。治験責任医師は、スティーブンス・ジョンソン症候群は治験薬投与と関連しておらず、また本事象は併用薬のトラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン及びアムホテリシンが原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、SAE 用語を「スティーブンス・ジョンソン症候群」から「多形紅斑」に更新した。治験責任医師は、多形紅斑は治験薬投与と関連あるかもしれず、本事象は併用薬のランソプラゾール、リセドロン酸、タクロリムス、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、アムホテリシン、フルニトラゼパム、及び SM が原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 2 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、重度の多形紅斑の事象と盲検治験薬投与とは関連なしと確認した。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
クロルヘキシジングルコン酸塩は治療薬から削除された。トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠の使用理由は SLE から SLE 関節炎に修正された。

2012 年 7 月 25 日に入手した説明：
本症例の治験責任医師は、重度の多形紅斑が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと報告した。

調整の一部として 2015 年 6 月 8 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象が治験薬によって引き起こされた可能性はないと判断した。

2015 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
治療薬に関する情報が更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：
発現までの時間が誤っていたため製品タブに対するエラー修正を実施した。発現までの時間は 114 日間と確認された。
ベリムマブを 5 回投与した後、生検で確認された多形紅斑が発現した。

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、多形紅斑と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	478
無作為化番号	04558
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1033664A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	食道静脈瘤出血

42 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象とする SLE の治療を目的とした GSK 依頼の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 2013 年 10 月 31 日から開始した。

治験薬投与開始から 310 日後の 2014 年 9 月 6 日に、グレード 3 又は重度の食道出血、及びグレード 3 又は重度の胃静脈瘤が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、両事象は改善した。治験責任医師は、食道出血及び胃静脈瘤が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
被験者は、エソメプラゾールマグネシウム、グルタチオン、somatostatin、イノシン、及びブドウ糖による治療を受けた。食道出血の転帰は、2014 年 9 月 16 日に回復であった。胃静脈瘤の転帰は、2014 年 9 月 16 日に回復であった。
関連検査：経腹的超音波検査 - 結果 - 肝に軽度から中等度のびまん性変化、慢性胆嚢炎、胆汁うっ滞、胆嚢壁浮腫。診断検査：2014 年 9 月 9 日、ヘモグロビン 75 g/L（正常下限：110、正常上限：150）、血小板数 146 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、赤血球数 9.4 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：5.0）。

治験責任医師の文章：
2014 年 9 月 6 日、患者は黒く見え、統計的に有意でない。2014 年 9 月 9 日、浮動性めまい、悪心、黒ずみ増加がみられ、当院の消化器内科は胃静脈瘤破裂と診断し、入院。エソメプラゾールマグネシウム、rio moran、dicynone、及び somatostatin 薬を投与、静的治癒ポイントなど、胃内視鏡検査を実施予定、胃内視鏡下で静脈瘤結紮が必要。患者のバイタルサインは安定、腹痛なし、黒ずみは減少。被験者は 2014 年 9 月 16 日に退院、その他の不快感なし。

2015 年 6 月 3 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、事象名を食道出血及び胃静脈瘤に更新した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 31 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 9 月 28 日に最終投与を受けた。2014 年 10 月 30 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

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	1202
無作為化番号	05126
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0956397B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	真菌性消化管感染

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の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 2013 年 12 月 23 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、下痢及び敗血症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、カルシウム＋ビタミン D3、オメプラゾール、メチルプレドニゾロン、鉄塩、免疫グロブリン、漢方薬、塩化カリウム、モンモリロナイト、アルプラゾラム、メトプロロール、及び prednisone が含まれていた。

2013 年 12 月 18 日、発熱があった。被験者は 2013 年 12 月 23 日に治験薬の直近投与を受けた。定期的血液検査はヘモグロビン低値を除いて正常、顔面紅斑は悪化し、SLE の活動状態が考えられた。発熱と同時に血液培養を実施し、4 日後の結果は緑膿菌を示した。イミペネム 0.5 g、ピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g の静脈内投与を行い、体温は正常に戻った。2013 年 12 月 23 日、下痢、便培養でカンジダ・トロピカリスが認められ、フルコナゾールを投与した。

治験薬初回投与から 2 日後の 2013 年 12 月 25 日に、グレード 2 又は中等度の真菌性腸炎が発現した。被験者は入院した。2013 年 12 月 31 日に発熱が再発し、血液培養は正常であり、ESR、dsDNA、蛋白尿、顔面紅斑悪化、発疹様の皮膚血管炎、中足指節関節の痛みにより、SLE の活動状態と判断された。被験者はメチルプレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を受け、徴候は徐々に改善した。治験薬の投与を中止した。感染症科を受診した後、被験者はアムホテリシン B による治療を受け、同日、下痢が止まった。真菌性腸炎は 2014 年 1 月 13 日に回復した。治験責任医師は、真菌性腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬の開始日を更新した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
被験者はフルコナゾールによる治療を受けた。

2014 年 12 月 13 日に入手した追加情報：

感染部位は腸管、原因病原体は胃腸炎であり、注入部位との相関関係はなかった。被験者は、以前に報告された緑膿菌血流感染の事象に対して抗生物質の投与を受けていた。その後被験者は、下痢の事象は真菌性胃腸炎が原因であったことから抗真菌療法を開始した。被験者は、アムホテリシン及び経口／静注フルコナゾールによる治療も受けた。

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン血液学的検査：WBC 3.7 x 10^9/L、ヘモグロビン 99 G/L、PLT 262 x 10^9/L

2013 年 12 月 27 日に実施した血液学的検査：WBC 3.09 x 10^9/L、PLT 296 x 10^9/L、ヘモグロビン 77 G/L

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン生化学検査：ALT 47 IU/L、AST 44 IU/L、クレアチン 45 µmol/L、尿素 4.2 mmol/L

2013 年 12 月 27 日に実施した生化学検査の結果：ALT 21 IU/L、AST 33 IU/L、クレアチン 61 µmol/L、尿素 1.8 mmol/L

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン尿検査：尿中蛋白 1+、尿中 WBC 1-3/HPF、RBC 1-3/HPF、蛋白/クレアチン比：0.602 MG/MG

投与前に測定された尿検査：尿中蛋白 1+、尿中 WBC 1-3/HPF、RBC 10 15/HPF、蛋白/クレアチン比：0.821 MG/MG

2013 年 12 月 27 日に実施した便培養にてカンジダ・トロピカリスが認められた。

2014 年 1 月 8 日、便培養は正常であった。

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン免疫グロブリン検査：IgG 14.5 G/L、IgA 1.81 G/L、IgM 0.62 G/L、C3 0.21 G/L、C4 0.03 G/L

2013 年 12 月 23 日、投与前に実施した免疫グロブリン検査：IgG 14.9 G/L、IgA 1.85 G/L、IgM 0.93 G/L、C3 0.32 G/L、C4 0.04 G/L

2013 年 12 月 2 日に実施したベースライン胸部 X 線検査にて、活動性病変は認められなかった。

2013 年 12 月 3 日に実施したベースライン頭部 MRI にて、右前頭葉に極めて小さいラクナ梗塞が認められ、下垂体は満たされていた。

2013 年 12 月 23 日に実施した頭部 MRI にて、右前頭葉に極めて小さいラクナ梗塞が認められ、下垂体は満たされていた。2013 年 12 月 3 日に撮影した画像と同様。

2013 年 12 月 20 日に実施した胸部 HRCT にて、両肺下葉に慢性炎症、右肺下葉に軽度の間質性変化、腋窩リンパ節の軽度腫大が認められた。

2013 年 12 月 3 日に実施したベースライン心エコーにて異常は認められなかった。
2013 年 12 月 23 日に実施した心エコーでも異常は認められなかった。

2013 年 12 月 6 日に実施したベースライン腹部超音波検査（USG）にて、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓は正常であり、後腹膜リンパ節の腫大はなく、両側の頚部及び腋窩リンパ節は腫大していた。

2015 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
SAE である真菌性腸炎の発現日は 2013 年 12 月 18 日に更新された。

2015 年 4 月 22 日に入手した追加情報：
併用被疑薬にはイミペネム及びピペラシリン／タゾバクタムが含まれた。併用薬には ferroids が含まれた。塩化カリウムは 1 日 4 回投与した。治験責任医師は、真菌性腸炎がイミペネム及びピペラシリン／タゾバクタムによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬にはシラスタチンナトリウムが含まれた。血液培養を実施し、病原体は特定されなかった。真菌性腸炎は 2014 年 1 月 23 日に回復した。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
調整後に症例を更新した：
真菌性腸炎は、治験薬投与後、2013 年 12 月 25 日に始まった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、真菌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	1203
無作為化番号	05134
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1034991A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	細菌性肺炎、細菌性上気道感染

57 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 2 日から開始した。

併用薬には、プレドニゾロン、漢方薬（シャクヤク総グルコシド）、炭酸カルシウム＋ビタミン D3、ファモチジン、及びヒドロキシクロロキン硫酸塩が含まれていた。

2014 年 9 月 4 日、発熱や下痢を伴わず、発作性乾性咳嗽を伴う感冒が発現した。地元の病院で実施した胸部 X 線検査にて気管支炎が認められた。Azlocillin による抗炎症治療下で、被験者の症状は悪化した。2014 年 9 月 13 日、被験者は呼吸時に左上部の胸痛を感じた。CT スキャンにて、少量の両側胸水（右にもあり）を伴う左肺炎が認められた。

治験薬投与開始から 257 日後の 2014 年 9 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の市中感染性肺炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、テルブタリン、ブデソニド、モンテルカストナトリウム、アンブロキソール、モキシフロキサシン塩酸塩、及びグルタチオンによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、市中感染性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
市中感染性肺炎の初期症状と考えられる感冒及び乾性咳嗽が認められたことから、本事象の発現日を 2014 年 9 月 4 日に変更した。
現時点で、培養から微生物は特定されていない。事象発現前の治験薬の最終投与日は 2014 年 8 月 14 日であった。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 16 日、被験者は更なる治療のため入院し、モキシフロキサシン、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、アンブロキソール、テルブタリンによる治療を受けた。本事象は 2014 年 9 月 26 日に回復し、被験者は退院した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象の発現日は 2014 年 9 月 4 日であることを確認した。

2014 年 10 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 8 月 14 日に治験薬の最終投与を受け、治験薬投与は 2014 年 10 月 8 日に再開された。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
治験薬初回投与から 338 日後の 2014 年 9 月 6 日に、上気道感染が発現した。本事象は報告者によって重篤と判断された。治験薬の投与を中断した。日付不明、本事象は軽快した。治験責任医師は、上気道感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の文章：
2014 年 12 月 6 日、被験者は突然の軽度咳嗽及び喀痰を認め、咳をしている間の胸痛を伴った。血液検査にて、白血球数（10 x 10^9/L）及び N%（83%）の上昇が認められた。肺 CT にて、少量の胸水と、下肺の無気肺が示された。心臓の超音波検査では、中等度の心膜水腫が示された。上記を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院し、発熱又はその他の不快感は伴わなかった。オフロキサシン及びアンブロキソールを含めて、感染対策がすぐに用いられた。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
グレード 2 の上気道感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」のみに更新された。被験者は pulvis expectorans による治療を受けた。上気道感染は関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 12 月 19 日に入手した追加情報：
上気道感染は 2014 年 12 月 19 日に回復した。
併用薬には、leucogen、batilol、ゾレドロン酸、及びカルシトリオールが含まれた。

2015 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
細菌性市中感染性肺炎治療のために azlocillin、montelukas、テルブタリン、アンブロキソール、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、及びモキシフロキサシンを投与した。2014 年 9 月 26 日、グルタチオンの投与を中止した。漢方薬を 1 日 2 回投与した。併発疾患には、2013 年 1 月 1 日からの二次性シェーグレン症候群が含まれた。被験者は、上気道感染に対してロキシスロマイシンによる治療を受けた。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
治験薬投与を 2014 年 10 月 8 日に再開した。肺炎の事象は再発しなかった。

2015 年 3 月 29 日に入手した追加情報：

2014 年 9 月 11 日、白血球数 5.0 x 10^9/L、好中球数 74.7%。2014 年 9 月 17 日、白血球数 3.26 x 10^9/L、好中球数 70.5%

2015 年 3 月 29 日に入手した追加情報：
被験者は、細菌性上気道感染に対して azlocillin、テルブタリン、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、及びアンブロキソールによる治療を受けた。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
併用薬には、レボフロキサシン及び leucogen（nos）が含まれた。

2015 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
グルタチオンを減量して 1 日 3 回投与した。

2015 年 4 月 21 日に入手した追加情報：
プレドニゾロンの投与を 2014 年 12 月 17 日に中止した。

2015 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置を、変更なしに更新した。

クエリーへの回答を介して 2015 年 5 月 20 日に入手した追加情報：
細菌性上気道感染の事象は 2014 年 12 月 19 日に回復した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 1 月 2 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 12 月 4 日に最終投与を受けた。2014 年 12 月 31 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、細菌性肺炎及び細菌性上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	936
無作為化番号	05073
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0921009A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	てんかん、腸球菌性尿路感染、サルモネラ性敗血症

23 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 8 月 22 日から開始した。

事象発現時の病歴には、発熱再発、再発性白血球減少症、及び血管炎（皮膚）が含まれていた。併用薬にはメチルプレドニゾロンが含まれていた。

日付不明、治験薬投与開始後に、被験者は発熱を呈して入院した。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。報告時点で転帰は軽快であった。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
SAE 用語を「SLE 増悪」に、発現日を 2013 年 8 月 25 日として更新した。

2013 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
SAE 用語を「発熱（SLE 関連）」に、発現日を 2013 年 8 月 25 日として更新した。発熱は患者の入院期間を延長させた。2013 年 8 月 26 日から、メチルプレドニゾロンを 80 mg/日にて追加した。治験責任医師は、発熱は SLE と関連ありだが、治験薬とは関連なしであると確認した。

2013 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
血流感染が 2013 年 8 月 31 日に確認され、SMZco が追加された。尿路感染が 2013 年 9 月 4 日に確認され、感染治療のため norvancomycin が追加された。てんかんが 2013 年 9 月 8 日に再発し、バルプロ酸ナトリウムが追加された。被験者の中枢神経系が関与している可能性を考慮し、CTX 0.8 g の静脈注射を行った。被験者は治療により回復し、2013 年 9 月 17 日に退院可能となった。

2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
発熱は SLE の再発と判断された。本事象は治験薬投与開始から 3 日後に発現した。

2013 年 11 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬には、バルプロ酸ナトリウム、batilol、スルファメトキサゾール、セフタジジムナトリウム、「norvancomycin」及び「leukogen」も含まれた。

治験責任医師は、リスク因子としてでんかん発作を報告した。本事象は2013年9月17日に改善した。

2013年11月20日に入手した追加情報：
被験者はSLEの治療のためprednisoneの投与を受けた。

治験薬投与開始から経過期間不明の2013年8月22日、てんかん発作、尿道及び血流感染が発現した。尿道及び血流感染は2013年9月17日に回復した。報告時点でてんかん発作は未回復であった。治験責任医師による事象との因果関係は報告されていなかった。

治験責任医師の文章：
2013年8月22日、17:20に1分間にわたりてんかん発作が1回発現し、2013年8月26日に発熱が、2013年8月29日に関節痛が認められた。入院期間が延長された。2013年8月31日に血流サルモネラ感染が判明した。2013年9月7日にエンテロコッカス・フェシウム尿路感染が判明した。2013年9月8日にてんかん発作が再発して1分間持続し、バルプロ酸ナトリウムを投与した。2013年9月9日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen及びbatilolが投与された。神経精神SLEを考慮し、2013年9月12日にCTX 0.8 gの静脈内投与を行った。治療により患者は回復し（2回の血液培養及び1回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013年9月17日に退院した。

2013年11月22日に入手した追加情報：
2013年8月31日に血流サルモネラ感染が判明し、2013年9月7日に尿路エンテロコッカス・フェシウムが判明した。その期間に痙攣発作が2回、2013年8月22日と2013年9月8日に発現した。被験者は神経科医の診察を受けた。同日実施した頭部MRIスキャンの結果 - 側頭葉の両側側頭角に異常な単一病変、及び、軽度の大脳萎縮。

2013年11月25日に入手した追加情報：
2013年8月22日の1回目の痙攣発作は1分間持続し、また、治験薬注入終了から3.5時間後に発現した。その他の重大な臨床症状及び徴候は認められなかった。発熱は2013年8月26日に発現した（最高で摂氏38.7度）。2013年8月29日までに、関節痛、WBC低値、血小板低値が認められた。治験責任医師は、これをループス再燃増悪と判断し、メチルプレドニゾロンを80 mg/日に増量して被験者を離脱させた。2013年8月31日、血液培養で腸炎菌が報告された。セフタジジムを12日間投与した。2013年9月7日、尿培養でエンテロコッカス・フェシウムと報告された。バンコマイシンを5日間投与した。腰椎穿刺は実施しなかった。MRIにて、側頭葉の両側側頭角で異常シグナルを示す単一病変と、軽度の大脳萎縮が認められた。神経科医は、MRI、脳波（EEG）、臨床検査及び臨床所見と共に被験者の評価を実施し、感染ではなくSLE関連と判断した。被験者は回復した。

2013 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
最終的に報告された SAE 用語は「発熱 SLE 関連」、2013 年 8 月 25 日に発現、2013 年 9 月 17 日に回復；2. てんかん発作、2013 年 8 月 22 日に発現、2013 年 8 月 22 日に回復；3. エンテロコッカス・フェカーリス尿路感染、2013 年 9 月 4 日に発現、2013 年 9 月 9 日に回復：4. サルモネラ血流感染、2013 年 8 月 31 日に発現、2013 年 9 月 11 日に回復；5. てんかん発作、2013 年 9 月 8 日、2013 年 9 月 8 日に回復。いずれの事象も、治験責任医師によって治験薬と関連ありとは評価されなかった。

2013 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
感染に対して追跡質問票を入手した。

治験責任医師によって提供された治療の詳細及び転帰：
2013 年 8 月 22 日、17:20 に 1 分間にわたりてんかん発作が 1 回発現し、2013 年 8 月 26 日に発熱が、2013 年 8 月 29 日に関節痛が認められた。SLE の活動状態を考慮して、2013 年 8 月 26 日にメチルプレドニゾロンを 80 mg/日にして追加した。2013 年 8 月 31 日に血流サルモネラ感染が判明し、SMZco 2 錠/日及びセフタジジム 2 g（12 時間毎）を 12 日間投与した。2013 年 9 月 7 日にエンテロコッカス・フェカーリス尿路感染が判明し、感染治療のため norvancomycin 0.5 g（12 時間毎）を追加して 5 日間投与した。2013 年 9 月 8 日にてんかん発作が再発して 1 分間持続し、バルプロ酸ナトリウム 0.25 g を 1 日 2 回投与した。2013 年 9 月 9 日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen 2 錠を 1 日 3 回、及び batilol 2 錠を 1 日 3 回投与した。神経精神 SLE を考慮し、2013 年 9 月 12 日に CTX 0.8 g の静脈内注射を行った。治療により患者は回復し（2 回の血液培養及び 1 回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013 年 9 月 17 日に退院した。現在、患者は体調良好で仕事に復帰し、2013 年 11 月 13 日より prednisone 40 mg の投与を受けており、退院後に CTX 0.8 g を 2 回（月 1 回）使用した。

血流及び尿道感染に対する関連評価には以下が含まれた：
血液培養で腸炎菌感染が判明し、中間尿培養でエンテロコッカス・フェシウムが判明した。注入部位との相関関係はなかった。

血液学：
2013 年 8 月 8 日のベースライン時：WBC 2.7 x 10^9/L、Hb 94 G/L、PLT 56 x 10^9/L
2013 年 8 月 22 日の投与前：WBC 3.9 x 10^9/L、PLT 113 x 10^9/L、Hb 99 G/L
2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：WBC 4.2 x 10^9/L、Neu 57.2%、PLT 93 x 10^9/L、Hb 93 G/L
2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作後：WBC 1.57 x 10^9/L、PLT 84 x 10^9/L、Hb 95 G/L
2013 年 9 月 16 日：WBC 4.8 x 10^9/L、Neu 56%、Hb 100 G/L、PLT 119 x 10^9/L

血液化学：

2013 年 8 月 8 日のベースライン時：ALT 51 IU/L、AST 59 IU/L、クレアチニン 38 mol/L、尿素 4.4 mmol/L

2013 年 8 月 22 日の投与前：ALT 49 IU/L、AST 22 IU/L、クレアチニン 42 mol/L、尿素 3.8 mmol/L、ブドウ糖 4.5 mmol/L

てんかん発作時：ブドウ糖 6.8 mmol/L

2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：ALT 52 IU/L、AST 24 IU/L、クレアチニン 38 mol/L、尿素 3.5 mmol/L

2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作後：ALT 17 IU/L、AST 14 IU/L、クレアチニン 45 mol/L、尿素 3.5 mmol/L

2013 年 9 月 16 日：ALT 14 IU/L、AST 12 IU/L、クレアチニン 44 mol/L、尿素 4.7 mmol/L

培養及び尿検査：

ベースライン時、尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF 0、蛋白/クレアチニン比 0.385 MG/MG

2013 年 8 月 22 日の投与前：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 1-3、RBC/HPF 0、蛋白/クレアチニン比 0.135 MG/MG

2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF 0

2013 年 9 月 12 日：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF0

2013 年 8 月 31 日、血液培養 - 腸炎菌感染、及び、2013 年 9 月 7 日、中間尿培養でエンテロコッカス・フェシウム感染が判明

血液培養では、事象全体で真菌感染は認められなかった。

免疫グロブリン値：

ベースライン時、IgG 21.2 G/L、IgA 1.78 G/L、IgM 0.64、C3 0.26 G/L、C4 0.03 G/L

2013 年 8 月 22 日の投与前：IgG 21.4 G/L、IgA 2.01 G/L、IgM 0.66 G/L、C3 0.46 G/L、C4 0.06 G/L

2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：IgG 1940 mg/dL、IgA 198 mg/dL、IgM 70 mg/dL、C3 38 mg/dL、C4 6 mg/dL

その他の検査：

ベースライン：ANA+、ds-DNA 194；

投与前：ANA+、ds-DNA 164；

1 回目の痙攣発作後、2013 年 8 月 26 日：ds-DNA 440.3

1 回目の痙攣発作後、2013 年 8 月 23 日：ESR 29 mm/h

2013 年 8 月 31 日：ESR 64 mm/h

2 回目の痙攣発作、2013 年 9 月 8 日：ESR 24 mm/h

2013 年 9 月 16 日：ESR 6 mm/h

診断検査：

2013 年 8 月 26 日の胸部 X 線検査にて活動性疾患は認められなかった。

2013 年 7 月 31 日の胸部 HRCT にて、左肺尖に小さい空気嚢、右肺中葉に線状混濁；左甲状腺に点状の低信号陰影。
2013 年 8 月 1 日の頭部 MRI にて、左側脳室の隣及び両側前頭頭頂葉に小さい異常な斑状信号の点在が示され、T1W では明確でなく、等しくわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝で拡張、狭窄又は肥大は認められない。正中構造の偏位なし。篩骨小細胞及び右上顎洞の粘膜肥厚、long T1 long T2 信号が左上顎洞及び蝶形骨洞の内側を満たし、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。2012 年 4 月 24 日の画像と比較して、一部の病変は消失し、一部の病変は新たに発現し、両側上顎洞炎及び篩骨洞炎、左上顎洞及び蝶形骨洞嚢胞。

2013 年 8 月 23 日の頭部 MRI にて、両側側頭葉及び側頭角の隣に斑状の異常信号がみられ、T1W でわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝はわずかに拡張し肥大している。正中構造の偏位なし。両側上顎洞の粘膜肥厚あり、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。下垂体後葉は拡張、わずかな脳萎縮、両側上顎洞炎及び篩骨洞炎。

2013 年 7 月 31 日及び 2013 年 8 月 26 日の心エコーにて異常は認められなかった。
被験者は、予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。
感染症の既往歴はなかった。

その他の併用薬には、2013 年 8 月 28 日からメチルプレドニゾロン 80 mg、2013 年 9 月 12 日から CTX 0.8 g が含まれた。

被験者の免疫抑制剤投与歴には以下が含まれた：
2009 年 10 月 9 日から、2009 年 11 月、2010 年 3 月、2010 年 8 月、及び 2011 年 6 月：シクロホスファミド（CTX）0.8 g パルス療法。
2009 年 8 月から 10 月まで：デキサメタゾン 10 mg、prednisone 60 mg、メチルプレドニゾロン 500 mg、prednsone 90 mg を 2 年間にわたり 5 mg へと漸減。
2011 年 5 月から：メチルプレドニゾロン 40 mg、120 mg、500 mg、静注免疫グロブリン 20 mg、prednisone 90 mg を 1 年間にわたり 20 mg へと漸減。
2013 年 4 月から：prednisone 7.5 mg

治験薬の最終注入日は 2013 年 8 月 22 日。

2014 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
SAE のてんかん発作、エンテロコッカス・フェシウム尿道感染及びサルモネラ血流感染の発現日を 2013 年 8 月 22 日に更新した。投薬治療には、複合スルファメトキサゾール分散錠、セフタジジム五水和物、及び norvancomycin が含まれた。事象は 2013 年 9 月 17 日に回復した。

2014 年 3 月 24 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 22 日、17:20 に 1 分間にわたりてんかん発作が 1 回発現し、2013 年 8 月 26 日に発熱が、2013 年 8 月 29 日に関節痛が認められたため、入院期間を延長した。た。SLE の活動状態を考慮して、2013 年 8 月 26 日にメチルプレドニゾロンを 80 mg/日にして追加した。治験責任医師は、発熱は SLE 関連であるが、治験薬とは関連なしと判断した。2013 年 8 月 31 日に血流サルモネラ感染が判明し、SMZco 及びセフタジジム五水和物を 12 日間投与した。2013 年 9 月 7 日にエンテロコッカス・フェシウム尿路感染が判明し、感染治療のため norvancomycin を追加して 5 日間投与した。2013 年 9 月 8 日にてんかん発作が再発して 1 分間持続し、バルプロ酸ナトリウムを投与した。2013 年 9 月 9 日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen 及び batilol が投与された。神経精神 SLE を考慮し、2013 年 9 月 12 日に CTX 0.8 g の静脈内注射を行った。治療により患者は回復し（2 回の血液培養及び 1 回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013 年 9 月 17 日に退院した。現在、患者は体調良好で仕事に行っており、prednisone 40 mg の投与を 1 週間受けており、退院後に CTX 0.8 g を 2 回（月 1 回）使用した。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：

「発熱 SLE 関連」の事象は AE にダウングレードされた。

てんかん発作時の医学的状態。併用薬には norvancomycin が含まれた。

2014 年 8 月 30 日及び 31 日に入手した追加情報：

医学的状態が更新された。尿道感染の発現日は 2013 年 8 月 22 日に、回復日は 2013 年 9 月 17 日に変更された。発熱再発の終了日は 2013 年 7 月 31 日に変更された。

2014 年 9 月 18 日及び 19 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 26 日から 2013 年 9 月 17 日まで、てんかん発作という医学的状態が発現した。発熱再発という医学的状態の発現日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。再発性白血球減少症という医学的状態の発現日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。2013 年 9 月 8 日から 2013 年 9 月 17 日まで、尿道感染という医学的事象が認められた。2013 年 8 月 26 日から 2013 年 9 月 17 日まで、血流感染という医学的状態が認められた。てんかん発作（ループス脳症）の事象は、てんかん発作の発現に更新された。尿道エンテロコッカス・フェシウムの開始日は 2013 年 8 月 26 日に更新され、サルモネラ血流感染の事象の開始日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。併用薬スルファメトキサゾール分散（錠）の主な使用理由はサルモネラ血流感染に更新された。

2014 年 10 月 22 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 26 日から 2013 年 8 月 28 日まで発熱も認められた。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：

SAE 調整により、治験実施医療機関は入院につながったエピソードは 1 回のみであったことを確認したため、2 回目のてんかんの事象（発現日：2013 年 9 月 8 日）は削除された。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：

被験者には、熱性発作及びてんかんを含めて、痙攣発作の既知の病歴がある。運動障害、頭部損傷、その他の CNS 疾患、脳性麻痺、神経学的障害、先天異常、糖尿病、腎不全、又はアルコール・薬物乱用はない。

治験責任医師は、SAE であるてんかん発作は目撃者がいたと報告した。本事象は前兆又は頭痛で始まったものではなかった。被験者は、てんかん発作中に意識を消失し、見当識を失い、意識を回復した際に傾眠状態であった。被験者は本事象を思い出すことができた。尿／便失禁はなかった。症状がアルコール又はその他の向精神薬からの離脱によるものであるという証拠は存在しなかった。被験者は経過観察を受けることとなり、運転の制限は受けなかった。

2013 年 8 月 23 日に実施した脳波図（EEG）にて以下が示された：両側半球において、長短の間隔のびまん性中間電位 4-6c/s 6 活動が多数見られ、中間電位 2-3c/s で不規則な o 波が散在、又は短間隔の放電があり、時々左半球で優位であった。両側後頭部では 9cls a 波がいくらか見られ、左右で差はなかった。
脳の電気活動マッピング：0 周波数バンドが両側半球で分布、電力値上昇；o 周波数バンドが両側半球で分布、電力値上昇

診断オピニオン：軽度から中等度のびまん性異常

2013 年 8 月 23 日に実施した頭部の核磁気共鳴画像（MRI）にて以下が判明した：両側側頭葉及び側頭角の隣に斑状の異常信号がみられ、T1W でわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝はわずかに拡張し肥大している。正中構造の偏位なし。両側上顎洞の粘膜肥厚あり、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。

MRI 診断：
1) 側頭葉の両側側頭角に単一の異常信号病変、及び、軽度の大脳萎縮、わずかな脳萎縮、SLE が疑われる
2) 両側上顎洞炎及び篩骨洞炎

日付不明、血清カリウムの測定値：3.00（3.5～5.1 mmol/L）

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：

発現までの時間を修正、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 4 時間 35 分後、グレード 2 又は中等度のてんかん発作が発現した。

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、てんかん、腸球菌性尿路感染及びサルモネラ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	939
無作為化番号	5078
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0930423A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	サルモネラ性敗血症

51 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、関節炎及び再発性白血球減少症が含まれていた。併用薬には、漢方薬、ニフェジピン、prednisone、アスピリン、ファモチジン、カルシウム＋ビタミン D3、及び総グルコシドが含まれていた。

2013 年 10 月 9 日、グレード 1 又は軽度の発熱が発現した。被験者は入院した。2013 年 10 月 9 日、白血球数 1.6 x 10^9/L（3.6～9.16）、ヘモグロビン 91 g/L（113～151）、血小板数 67 x 10^9/L（101～320）、好中球数 79%（50～75）。下痢も発現した（1 日 5～6 回、水様性）。胸部 X 線検査並びに定期的な便及び血液検査は正常であった。被験者は電解質バランスを維持するため、柴胡（bupleurum tenue）顆粒及び生理食塩水の投与を受けた。発熱及び下痢は 2 日後に回復した。しかし、2013 年 10 月 8 日、被験者は雨に遭い、また、既存の白血球減少症に加えて、2013 年 10 月 9 日には高熱が認められた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感染と関連していると判断した。

2013 年 10 月 24 日に入手した追加情報：

2013 年 10 月 6 日、被験者は腐ったキウイを摂取した後に発熱及び下痢を発症した。2013 年 10 月 10 日の血液培養に関する口頭での報告にて、グラム陰性細菌感染が示された。柴胡（bupleurum tenue）顆粒を pyteric として使用し（1 bad 1 日 3 回、経口）、メロペネム 500 mg（8 時間毎）、及びオフロキサシン（500 mg 1 日 1 回、点滴静注）を投与した。発熱はコントロールされ、2013 年 10 月 12 日に正常に戻った。2013 年 10 月 15 日、血液培養にて A 群サルモネラ血流感染が報告された。次の 1 週間にわたって体温は正常であり、その後、メロペネムを 500 mg（12 時間毎）に変更し、オフロキサシンの投与量は変更しなかった。10 月 19 日及び 21 日に入手した血液培養報告は陰性であり、細菌感染の証拠は認められなかった。本事象は 2013 年 10 月 12 日に回復し、被験者は 2013 年 10 月 22 日に退院した。観察のため 3 日間抗生物質の投与を止めることが提案された。2013 年 10 月 25 日に経過観察の来院が予定された。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
事象名を発熱性敗血症に更新した。

2013 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は継続した。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：
被験者に感染症の既往はなかった。被験者は予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。

症状には腹痛が含まれた。症状は腸管粘膜の損傷を引き起こした。感染と注入部位との相関関係は認められなかった。被験者には白血球減少症があったため、腸管粘膜の損傷部位経由でサルモネラ菌が血流に入った可能性が考えられた。

2013 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
下痢は SAE とは判断されなかった。

2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬には radix saguisorbae（漢方薬）が含まれた。SAE 用語をサルモネラ菌性敗血症に更新した。

2014 年 8 月 11 日に入手した追加情報：
サルモネラ菌性敗血症の事象に対する転帰日を 2013 年 10 月 22 日に更新した。

2014 年 9 月 1 日に入手した追加情報：
柴胡（bupleurum tenue）顆粒を 2013 年 10 月 6 日から 2014 年 10 月 8 日まで投与した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
柴胡（bupleurum tenue）を併用薬として追加した。併用薬ニフェジピンの終了日は 2013 年 11 月 9 日と報告され、アスピリンの終了日は 2013 年 9 月 23 日と報告された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、サルモネラ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	54
無作為化番号	05031
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0909394A
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	ループス腎炎

30 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 4 月 24 日から開始した。

事象発現時の医学的状態にはループス腎炎が含まれていた。

治験薬投与開始から 74 日後の 2013 年 7 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 症状の増悪が発現した。被験者は 2013 年 7 月 7 日に外来を受診し、同日、血液検査を実施した。検査の結果には以下が含まれた：白血球数 2.91 x 10^9/L（正常範囲：4～10）、24 時間尿中蛋白量 1726 mg、ANA 陽性力価 1:160、ds-DNA 弱陽性、ANCA 陽性、抗カルジオリピン抗体陽性。この検査結果のため、被験者は 2013 年 7 月 11 日に入院した。被験者は、メチルプレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を受け、胃粘膜保護のためカリウム及びカルシウムのサプリメントを服用した。治験薬の投与を中止した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、本事象は治験参加が原因であるかもしれないと判断した。

2013 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
2013 年 7 月 11 日の臨床検査の結果：白血球数 2.65 x 10^9/L（正常範囲：4～10）、ヘモグロビン 116 g/L（正常範囲：110～150）、アルブミン 34.30 g/L（正常範囲：40～55）、赤血球数 3.67 x 10^12/L（正常範囲：3.5～5.5）、血小板数 132 x 10^9/L（正常範囲：100～300）。
被験者は、メチルプレドニゾロン注入、シクロホスファミド注入、経口プレドニゾロン、経口ラニチジン塩酸塩、経口炭酸カルシウム、及び経口塩化カリウムによる治療を受けた。

2013 年 8 月 7 日に入手した追加情報：
臨床検査結果は次のように判断された：白血球数は減少、24 時間尿中蛋白は増加、c3 は減少。

2013 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬には、ラニチジン塩酸塩及び炭酸カルシウムが含まれた。

被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、SLE は安定しており、検査によると劇的な悪化（例：浮腫）は認められなかった。本事象は 2013 年 8 月 23 日に回復した。

2013 年 9 月 26 日に入手した追加情報：

2013 年 7 月 11 日に被験者の治験を中止した。治験責任医師は、「本 SAE が治験参加によるものかどうかは判定不能である」と述べた。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、AE 用語「C3 の劇的な低下」及び「蛋白尿増加」は SLE 増悪の一部であり、重篤性基準を満たすと報告した。治験薬に対して取られた処置は「継続」と報告され、被験者は治験から離脱しなかった。

2014 年 1 月 8 日に入手した追加情報：
被験者には 3 つの重篤な事象、「C3 の劇的な低下」、「蛋白尿増加」、及び「白血球の劇的な減少」があることが確認された。

2014 年 1 月 10 日に入手した追加情報：
事象「SLE 増悪」は「ループス腎炎増悪」に更新された。
治験薬投与開始から 71 日後の 2013 年 7 月 4 日に、グレード 2 のループス腎炎悪化が発現した。被験者は 2013 年 7 月 11 日に入院した。被験者は、静注メチルプレドニゾロン、カリウム及びカルシウムサプリメント、並びに胃保護薬による治療を受けた。2013 年 7 月 17 日に経口 prednisone の処方を受けて退院した。被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、検査の後、本事象は安定していると判断された。被験者は更に、静注シクロホスファミドによる治療を受けた。本事象は 2013 年 8 月 23 日に回復した。治験責任医師は、ループス腎炎悪化は治験薬投与と関連ありと報告した。

関連のある診断検査結果：2013 年 7 月 7 日、補体 C3 0.49 g/L、24 時間尿中蛋白量 1726 mg、ANA 陽性力価 1:160、ds-DNA 弱陽性；2013 年 7 月 11 日、24 時間尿中蛋白量 2408 mg。2013 年 8 月 21 日、尿中蛋白 3+、尿中 RBC 2+ 及び 45.55/uL（被験者は月経期間中であった）、尿中 WBC 0/uL、尿中扁平上皮細胞 51.33/uL、補体 C3 0.73 g/L、補体 C4 0.12 g/L、尿素窒素 3.6 mmol/L、クレアチニン 36 mmol/L、24 時間尿中蛋白量 1027 mg、ANA 陽性力価 1:80、ds-DNA 弱陽性。

治験責任医師の文章：
全体的な叙述コメント：2013 年 7 月 4 日、被験者の大腿部に誘因を伴わない大きな斑状出血が出現し、左下肢に明らかな静脈瘤が認められた。2013 年 7 月 7 日、被験者は外来を再受診し、同日、血液検査を実施した。ループス腎炎が改善せず、増悪したことを考慮し、被験者を 2013 年 7 月 10 日に入院させるべきであったが、ベッドの空きがなく、被験者は実際には 2013 年 7 月 11 日の朝に入院した。被験者は、2013 年 7 月 11 日に病院でメチルプレドニゾロン 40 mg 1 日 1 回静注による治療を受け、カリウム、カルシウムのサプリメントを服用し、胃粘膜の保護を行った。被験者は 2013 年 7 月 17 日に退院した。被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、ループス腎炎は安定しており、［削除］医師による検査によると劇的な悪化（例：浮腫）は認められなかった。しかし、被験者のループス腎炎の病歴を

考慮し、また、増悪を避けるため、シクロホスファミドが日常の治療として投与された。ループス腎炎増悪に関連する系統は見つからなかったため、SAE 最終報告書を本日提出した。
被験者は 2013 年 3 月 27 日に BEL113750 試験に対するスクリーニングを受け、2013 年 4 月 24 日に無作為化され、2013 年 4 月 24 日に治験薬の初回投与を受け、2013 年 4 月 24 日から 2013 年 6 月 19 日まで、合計 4 回投与を受けた。5 回目の治験薬投与を 2013 年 7 月 17 日に予定していたが、被験者は ICF を撤回することにより 2013 年 7 月 11 日に本治験を中止した。本 SAE が治験参加によって引き起こされたかどうかは判定不能である。

2014 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬には塩化カリウムが含まれた。

2014 年 4 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬には prednisone が含まれた。

2014 年 7 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は prednisone による治療を受けた。Prednisone の副作用予防のために炭酸カルシウムを投与した。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：
ループス腎炎増悪は、唯一の SAE であることが確認された。補体 C3 減少、尿蛋白増加、及び白血球減少の事象は削除された。

2014 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置を「中断」に更新した。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報；
本 SAE はループス腎炎増悪に更新された。治験薬投与は中止された。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬投与は永続的に中止されたことを確認した。

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	55
無作為化番号	5037
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0927118A
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	ループス脳炎

44 歳の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。2013 年 4 月 16 日、被験者はスクリーニングを受け、2013 年 5 月 21 日、無作為に割り付けられた。2013 年 5 月 21 日、治験薬の静脈内投与が開始された。2013 年 5 月 21 日から 2013 年 9 月 11 日までに、計 6 回治験薬が投与された。

併用薬に、prednisone、ラニチジン塩酸塩、炭酸カルシウム及び塩化カリウム徐放錠が含まれていた。

2013 年 9 月 27 日、治験薬の投与開始から 129 日後に、グレード 3 又は重度の浮動性めまい及びグレード 3 又は重度の失神が発現した。被験者は入院した。2013 年 9 月 27 日午前 10 時 30 分に、被験者は失神して床に倒れ、意識がなかったと報告された。身体検査は、被験者にほとんど意識がなく、答えることができないことを示した。両方の瞳孔は同じで、心肺検査は陰性、神経系も陰性であった。血圧 134/70 mmHg、心拍数 98 bpm、ランダム血糖値 3.7 mmol/L であった。被験者の筋緊張は高くなかった。地域の緊急治療室でとられた医学的処置は、酸素の再導入、気道遮断の予防、静脈路確保、及び ECG のモニタリングであった。2013 年 9 月 27 日、30 分後の午前 11 時に、被験者は意識が戻り、ECG は正常であった。血液検査で、WBC 9.09 × 109/L、好中球 59%、リンパ球 30.3%、ヘモグロビン 115 g/L、血中カリウム
2.9 mmol/L、肝機能血液検査は正常であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、浮動性めまい及び失神が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験への参加に起因するかもしれないと判断した。

2013 年 10 月 4 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンとカルシウムで治療された。2013 年 10 月 3 日、被験者は退院した。

2013 年 10 月 4 日に入手した追加情報の追加：
事象用語の浮動性めまいと失神は、SLE ループス脳症の 1 事象に更新された。
2013 年 10 月 3 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2013 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
可能性のある後遺症は失神であると報告された。

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
併用薬にメチルプレドニゾロンも含まれていた。

2014 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
メチルプレドニゾロンの適応症はループス脳症であった。

2014 年 10 月 14 日に入手した追加情報：
炭酸カルシウムと塩化カリウムの適応は、プレドニゾロンの副作用の予防であった。

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、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	1070
無作為化番号	05170
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1033699A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹

27 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的として北東アジアで実施される GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2014 年 8 月 7 日に有効性欠如のための被験者の紹介が明らかになり、治験責任医師が入院治療を提案したと報告された。

2014 年 8 月 18 日、治験薬の投与開始から 180 日後に、グレード 3 又は重度の SLE が発現した。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。被験者は、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン及びトリプテリジウムグリコシドによる治療を受けた。2014 年 8 月 22 日、被験者は退院した。治験責任医師は、SLE が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 2 月 10 日に入手した追加情報：
他の重篤性基準は、GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者はミコフェノール酸モフェチルによる治療も受けた。2014 年 8 月 22 日、SLE の SAE は回復した。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
SLE の SAE は 2014 年 8 月 7 日に発現した。

2015 年 3 月 20 日に入手した追加情報：
被験者はヒドロキシクロロキン、トリプテリジウムグリコシド、メチルプレドニゾロンで治療された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
事象用語が SLE 増悪に更新された。

2015 年 4 月 27 日に入手した追加情報：
事象用語が SLE 皮疹に更新された。

2015 年 5 月 14 日に入手した追加情報：

被験者は、SLE 及び SLE 顔面皮疹増悪に対して、ヒドロキシクロロキン、トリプテリジウムグリコシド、メチルプレドニゾロン、及びミコフェノール酸モフェチルによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了のため盲検解除。

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、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	2503
無作為化番号	6504
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0738091A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	大腿骨頚部骨折

38 歳の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。2011 年 6 月 24 日、2011 年 7 月 8 日、2011 年 7 月 25 日に、治験薬を静脈内投与された。

本事象発現時の病状は、損傷及び骨減少症であった。併用薬に、ブプレノルフィンとメトカルバモールが含まれていた。

2011 年 8 月 1 日、治験薬の投与開始から 38 日後に、被験者は転倒し、グレード 3 の大腿骨頚部骨折が生じた。大腿の X 線写真は、右大腿骨頚部骨折を示した。被験者は地域の診療所で評価を受けた。2011 年 8 月 2 日、被験者は緊急治療部を受診し、報告時、被験者は緊急手術を受けていた。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。

治験責任医師は、大腿骨頚部骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は外傷が原因かもしれないと判断した。

2011 年 9 月 22 日に入手した追加情報：
大腿骨頚部骨折は、漏れたエンジンオイルのために被験者が誤って滑った結果であると報告された。

2011 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
報告時、本事象は軽快、治験薬の次回投与日までに被験者の病状は良くなり治験薬の投与が可能であった。治療として 2011 年 8 月 2 日に非観血的整復と内固定術が実施された。2011 年 8 月 19 日、被験者は退院した。

2011 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
被験者には、2008 年 4 月 29 日からの両側大腿骨頚部骨減少症の病歴があった。X 線写真は、右大腿骨頚部骨折／骨頭下骨折、隣接する筋肉及び脂肪層の血腫又は浮腫、骨折部位に隣接する大腿骨骨頭及び頚部の低 T1 及び高 T2 信号強度の不規則な線形縁を示し、骨壊死は除外された。

2011 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は、当初、本事象は 15:00 に発現したと報告したが、発現時間を 13:00 に訂正した。被験者は塩酸トラマドール、メトカルバモール、セフテゾールナトリウム、塩酸ペチジン、

セフカペンピボキシル塩酸塩、トラマドール／アセトアミノフェン、塩酸エペリゾン及びナブメトンで治療された。治験責任医師は、シクロスポリン治療は 2011 年 8 月 2 日に中止され、2011 年 8 月 19 日に再開されたと報告した。

2011 年 11 月 30 日に入手した追加情報
治験責任医師は、骨折は回復までに数か月要することを確認した。被験者は松葉杖と車椅子を使用している。

シクロスポリンは併用薬で、本事象のために中断され、SAE に対する治療薬ではなかった。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報
被験者は、ダルテパリンナトリウム、HXTEND、血漿溶液 A 輸液バッグ、ハルトマン S 溶液、グリコピロレート、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、0.9%塩化ナトリウムによる治療を受けた。

2014 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 7 月 18 日に回復。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、大腿骨頚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	2507
無作為化番号	6507
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0803522A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	腱鞘炎

29 歳の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。2011 年 7 月 4 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 1 月 20 日、治験薬の投与開始から 200 日後に、グレード 2 又は中等度の左手首腱鞘炎が発現した。2012 年 5 月 21 日、被験者は待機的手術のために入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腱鞘炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 20 日、超音波検査図で左手首の腱鞘炎が確認された。2012 年 5 月 22 日、左手首滑膜組織の切除生検を受けた。結果は、滑膜表層細胞の活性化を伴う絨毛結節性滑膜増殖、慢性炎症性浸潤、変性結節性滑膜（米粒体）を示した。

5 月 22 日、被験者は左手首の伸筋腱鞘炎の待機的腱鞘切除術を受けた。5 月 23 日、被験者は退院し、合併症はなかった。本事象は 2012 年 5 月 23 日に回復。

2012 年 8 月 3 日に入手した追加情報：
併用薬にフロモキセフ、塩酸セフカペンピボキシル、硫酸アトロピン、ミダゾラム、塩酸ペチジン、塩酸ロピバカインが含まれていた。

2012 年 8 月 7 日に入手した追加情報：
被験者は本事象に対する矯正療法として、2012 年 5 月 22 日から 2012 年 5 月 22 日までレミフェンタニル塩酸塩 1 mg 1 日 1 回を静脈内投与された。

2012 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
事象用語が左手首伸筋腱鞘炎に更新された。

2012 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
レミフェンタニル塩酸塩の用量が 1 mg から 0.5 mg に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、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	2560
無作為化番号	6529
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0831097A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	構語障害

57 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2011 年 12 月 7 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、高血圧であった。併用薬に、カンデサルタンシレキセチル、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、及び DicaMax（炭酸カルシウム／コレカルシフェロール）が含まれていた。

2102 年 9 月 4 日、治験薬の投与開始から 272 日後に、グレード 2 又は中等度の構語障害が発現した。2012 年 8 月 13 日、心臓病専門医は血圧が良好にコントロールされていたため、ネビボロールの投与を中止した。被験者は 2012 年 9 月 4 日まで 3～4 日間、仕事と関連したストレスを受けていた。2012 年 9 月 4 日、突然構語障害が一瞬発現し、完全に回復した。被験者は構語障害のために緊急治療部に来院し、2012 年 9 月 5 日に入院した。脳卒中のリスク因子は構音障害の潜在的な原因であったが、入院中、心エコー検査、EMG/NCS 及び脳 MRI は神経学的異常を示さなかった。神経科医の推奨に基づいて 15 日間アスピリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2012 年 9 月 4 日、本事象は回復した。2012 年 9 月 8 日、被験者は退院し、2 週間経過観察された。治験責任医師は、構語障害が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬の DicaMax には、骨粗鬆症の予防のための炭酸カルシウムとコレカルシフェロールが含まれていた。

2012 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
2012 年 9 月 20 日、被験者は外来で神経科医の診察を受けた。構語障害の残存や神経学的所見はなかった。アスピリン 100 mg/日の継続が推奨された。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
脳 CT 及び経頭蓋ドップラー超音波検査は正常であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、構語障害と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2605
無作為化番号	6537
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0801836A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	卵巣腺腫

37 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブとプラセボを比較する盲検試験に組み入れられた。

2012 年 1 月 20 日、治験薬（用量不明）の投与が開始された。

被験者の既往歴は 2005 年の筋腫核出術、及び子宮筋腫であった。

2012 年 4 月 13 日、卵巣嚢腫摘出術を受けた。被験者は入院した。2012 年 4 月 13 日から 2012 年 4 月 14 日までゲンタマイシン硫酸塩 160 mg/日、2012 年 4 月 15 日に 80 mg/日による治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2012 年 4 月 15 日、本事象は回復した。治験責任医師は、卵巣嚢腫摘出術が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験への参加が原因であったかもしれないと判断した。

2012 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
被験者は 2012 年 1 月 20 日から治験薬を投与されていた（卵巣嚢腫摘出術の 84 日前）。

2012 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
事象用語が、良性粘液性嚢胞腺腫に更新され、発現日は 2012 年 4 月 9 日、本事象に対して卵巣嚢腫摘出術が実施された。
被験者は術後感染症の予防のために、ゲンタマイシン硫酸塩を投与された。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、診断用の検査は 2012 年 4 月 9 日に実施された腹部超音波検査であったことを確認した。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、SAE は治験関連活動が原因でないことを確認した。

2012 年 6 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は試験を離脱せず、本事象の最大強度は該当なしであった。

2013 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の強度は、中等度と報告された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、卵巣腺腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2704
無作為化番号	6522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795038A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	全身性浮腫

32 歳の女性被験者は、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。2011 年 9 月 8 日から 2012 年 3 月 22 日まで、被験者は治験薬の静脈内投与を受けた。

2012 年 4 月 1 日、治験薬の投与開始から 206 日後、グレード 3 又は重度の全身性浮腫が発現した。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。2011 年 9 月 8 日（Day 0）に治験薬の 1 回目の投与が行われ、2 回目の投与は 2011 年 9 月 20 日（Day 14）に実施された。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が行われた。被験者は治験実施計画書に従って、4 週間毎の治験薬の投与を継続した。2012 年 2 月 16 日、被験者は脚の浮腫のためにフロセミドによる治療を受けた。2012 年 3 月 6 日、被験者は脚浮腫の悪化のために、予定外の来院を行った。プレドニゾロンの投与が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。治験薬の最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化した。2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日の臨床検査に、アルブミン、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数が含まれ、これらは全て正常範囲よりも低かった。治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。本事象は、報告時未回復。治験責任医師は、全身性浮腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

被験者 002704 は、32 歳女性の SLE 患者で、BEL113750 試験に参加した。スクリーニング時、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 9 で、血尿、補体価低値、DNA 結合増加、白血球減少症が含まれていた。被験者は 2011 年 9 月 8 日（Day 0）にベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与を受け、2011 年 9 月 20 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が実施された。治験責任医師は、顔面及び両脚の浮腫はベリムマブ又はプラセボと関連なしと判断した。そのため被験者 002704 は、治験実施計画書に従って 4 週間ごとに治験薬を投与された。2012 年 2 月 16 日、両脚の浮腫のためにフロセミドが追加されたが、症状は良くならなかった。2012 年 3 月 6 日、被験者は両脚の浮腫の悪化のために予定外の来院を行い、プレドニゾロンの用量が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。

ベリムマブ又はプラセボの最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。

2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化し、2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。

治験責任医師は、重度の浮腫は治験薬と関連なしと判断している。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
日付不明、全身性浮腫は回復と判断された。

2012 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
併用薬に、ブドウ糖、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩化ナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、メスナ、塩酸オンダンセトロンが含まれていた。

被験者 002704 は、32 歳女性の SLE 患者で、BEL113750 試験に参加した。スクリーニング時、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 9 で、血尿、補体価低値、DNA 結合増加、白血球減少症が含まれていた。被験者は 2011 年 9 月 8 日（Day 0）にベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与を受け、2011 年 9 月 20 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が実施された。治験責任医師は、顔面及び両脚の浮腫はベリムマブ又はプラセボと関連なしと判断した。そのため被験者 002704 は、治験実施計画書に従って 4 週間ごとに治験薬を投与された。2012 年 2 月 16 日、両脚の浮腫のためにフロセミドが追加されたが、症状は良くならなかった。2012 年 3 月 6 日、被験者は両脚の浮腫の悪化のために予定外の来院を行い、プレドニゾロンの用量が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。
ベリムマブ又はプラセボの最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。
2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化し、2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。
本 SAE に対して、リツキシマブとシクロホスファミドが投与された。
2012 年 4 月 16 日に被験者は退院し、2012 年 5 月 9 日にリツキシマブとシクロホスファミドの 2 回目の投与のために入院し、2012 年 5 月 12 日に退院した。
治験責任医師は、重度の浮腫は治験薬と関連なしと判断している。

2012 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ブドウ糖、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩化ナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、メスナ、塩酸オンダンセトロンが治療薬であることを確認した（以前には併用薬として報告されていた）。

2012 年 7 月 13 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、報告された「混合リツキシマブ」の主な適応について、ブドウ糖を治療薬から併用薬に変更した。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、全身性浮腫は過敏症、心不全、腎不全の一部ではないことを確認した。

2013 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、2012 年 4 月 14 日と 2012 年 5 月 10 日に SLE 関連全身性浮腫の治療にメチルプレドニゾロンが使用され、2012 年 5 月 11 日にシクロホスファミドが使用され、2012 年 4 月 14 日と 2012 年 5 月 10 日にリツキシマブがループス腎炎に対して使用され、2012 年 5 月 10 日に SLE 腎炎に対して 5%ブドウ糖が使用され、2012 年 5 月 11 日に悪心の予防に対してオンダンセトロンが使用され、2012 年 4 月 15 日に SLE 関連全身性浮腫に対してシクロホスファミドが使用されたと報告した。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
全身性疼痛の予防に併用薬のアセトアミノフェンが投与されたことが報告された。オンダンセトロンは治療薬から併用薬に変えられた。

2013 年 9 月 10 日に入手した追加情報：
SLE 悪化に対してリツキシマブが投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、全身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	2708
無作為化番号	6757
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795315A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

39 歳の女性被験者は、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。

2012 年 1 月 17 日に治験薬の 1 回目の静脈内投与を受け、2012 年 2 月 2 日に 2 回目の投与、2012 年 2 月 15 日に 3 回目の投与を受けた。

本事象発現時の病状は、深部静脈血栓症、間欠熱、白血球減少症、リンパ球減少症、SLE 関節炎であった。併用薬に、エノキサパリン、エペリゾン、シクロホスファミド、プレドニゾロン、塩化ナトリウム、メトクロプラミド、アザチオプリン、シリマリン、ビフェニルジカルボン酸、フロセミド、メチルプレドニゾロン、ヒトアルブミンが含まれていた。

2012 年 2 月 21 日、グレード 2 又は中等度の発熱が生じた。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
SAE の発熱の発現日が 2012 年 2 月 15 日に更新された。

スクリーニング時に、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 18 で、関節炎、脱毛症、口腔潰瘍、蛋白尿、皮疹、C3/C4 価低値、抗二本鎖 DNA 増加が含まれていた。被験者に SLE 関節炎があり、深部静脈血栓症のためにワルファリンナトリウムを服用しており、これは重用な病歴だとみなされた。

2012 年 1 月 17 日（Day 0）に治験薬の 1 回目の投与を受け、2012 年 2 月 2 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。1 回目の投与から 3 日後に、39℃の発熱が生じた。全身性関節痛と左脚の痙攣痛が生じた。2012 年 1 月 20 日にアセトアミノフェンを使用後、症状は軽減した。しかし、2 回目の投与後に、全身性関節痛と 38～38.5℃の発熱が再び生じ、今回もアセトアミノフェン使用後に消失した。治験薬の 3 回目の投与は 2012 年 2 月 15 日（Day 28）に行われた。2012 年 2 月 21 日、全身性筋肉痛及び多発性関節痛と発熱が悪化した。アセトアミノフェンを使用したが、疼痛と発熱が持続した。2012 年 2 月 22 日、被験者は緊急治療室を受診し、入院が必要であった。日付不明、被験者は本治験から離脱した。

治験責任医師は、発熱は治験薬の投与後に生じたため、発熱は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

2012 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬に、等張食塩水、生理食塩水、トラマドール、メトクロプラミドが含まれていた。治療法に、5%ブドウ糖と塩化ナトリウムが含まれていた。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
病状は、間欠熱、白血球減少症、リンパ球減少症、SLE 関節炎であった。エペリゾン塩酸塩が併用薬として追加された。併用薬の等張食塩水、生理食塩水、トラマドール、メトクロプラミドは治療薬に変えられた。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 2 月 15 日から 2012 年 1 月 20 日に修正された。本事象は 2012 年 3 月 31 日に回復した。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与は 2012 年 2 月 14 日であった。2012 年 5 月 10 日、被験者は本治験から離脱した。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：
シクロホスファミドとプレドニゾロンを含めるように併用薬が更新された。被験者は発熱に対してアセトアミノフェンによる治療を受けた。

2012 年 7 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 用語が、発熱から発熱の悪化に更新された。
入院中に、ステロイド誘発性脂肪性肝炎が発現し、被験者は治療を受けた。蛋白尿も増加した。2012 年 3 月 14 日、腎生検が実施され、ループス糸球体腎炎と診断された。

2013 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が更新された。上記参照。治療薬に、ブドウ糖、トラマドール、塩化ナトリウム、アセトアミノフェンが含まれた。

2013 年 6 月 7 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 21 日に治療薬のアセトアミノフェンが発熱に対して 1300 mg の用量で投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、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	2708
無作為化番号	6757
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795315B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	動脈破裂

39 歳の女性被験者は、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。

2012 年 1 月 17 日に治験薬の 1 回目の静脈内投与を受け、2012 年 2 月 2 日に 2 回目の投与、2012 年 2 月 15 日に 3 回目の投与を受けた。

事象発現時の病状は、脚の深部静脈血栓症と SLE 腎炎であった。併用薬に、ワルファリンナトリウムが含まれていた。

2012 年 4 月 1 日、治験薬の投与から 75 日後に、グレード 3 又は重度の動脈破裂が生じた。被験者は突然左下腹部の腹痛を訴えた。被験者は入院した。被験者に便秘があったため浣腸を実施したが、全身状態は悪化した。血圧は低く 60/10 mmHg（正常 100/60～140/90 mmHg）で、精神状態は眠そうであった。ヘモグロビンは 6.7 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、国際標準化比は 2.7（正常範囲：0.85～1.5）であった。腹部骨盤内 CT スキャンは血腫形成を伴う腎外傷を示した。

2012 年 4 月 14 日、蛋白尿増加のために腎生検が行われた。腎生検の前にワルファリンを一時的に中断し、泌尿器の状態を確認後に再開した。血管造影による塞栓術によって治療され、全身状態は改善した。

治験責任医師は、動脈破裂が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 22 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は中断されないままであった。

2012 年 6 月 7 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 5 月 2 日に回復した。

2012 年 7 月 12 日及び 13 日に入手した追加情報：
併用薬に、トラマドール、カンデサルタンシレキセチル、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酒石酸ゾルピデムが含まれていた。

2012 年 4 月 7 日に追跡調査のための腹部骨盤部コンピュータ断層撮影が実施され、2012 年 4 月 9 日に腎臓の超音波検査が実施された。治験責任医師は、腹部骨盤部コンピュータ断層撮影で腎血腫の量が減少していることを確認した。被験者は臭化シメトロピウムで治療された。

2012 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬に、ヒトアルブミン、フロセミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、等張食塩水、ニフェジピン、アセトアミノフェン、ラクツロース、5%ブドウ糖、塩化ナトリウム、パントプラゾール、カンデサルタンシレキセチル、生理食塩水、メトクロプラミド、レノグラスチム、フマル酸クエチアピン、塩酸ブスピロン、エスシタロプラムシュウ酸塩、クロナゼパム、塩酸パロキセチン、葉酸、ニザチジン、オンダンセトロン、メスナ、ハロペリドール、ニモジピン、アミトリプチリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ナブメトン、ベシル酸アムロジピンも含まれていた。被験者は、ハロペリドール、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、ヘモコアグラーゼ、フィトナジオン、乳酸シプロフロキサシンによる治療も受けた。

2013 年 8 月 9 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に事象用語が「遅発性腎動脈分枝破裂」に更新された。

2014 年 5 月 27 日に入手した追加情報：
治験責任医師によると、本被験者は動脈破裂のために不安を感じ神経質になっていたため、落ち着かせるためにハロペリドールが投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、動脈破裂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2717
無作為化番号	6021
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0923616A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	リンパ節結核

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2013 年 3 月 14 日、治験薬の 1 回目の静脈内投与を受けた。2 回目、3 回目、4 回目、5 回目、6 回目の投与は、それぞれ 2013 年 3 月 28 日、2013 年 4 月 9 日、2013 年 5 月 16 日、2013 年 6 月 13 日、2013 年 7 月 11 日に行われた。

スクリーニング時の被験者の SELENA SLEDAI スコアは 8 で、発疹、補体価低値、DNA 結合増加、脱毛症が含まれていた。2013 年 7 月 8 日以降、被験者は間欠熱を訴えていた。2013 年 7 月 11 日、ステロイドが増量され、軽度の発熱は 38℃未満に軽減された。治験責任医師は、ウイルス感染が原因であったと思われ、間欠熱は治験薬と関連なしと判断した。

2013 年 9 月 1 日、治験薬の投与開始から 171 日後に、グレード 2 又は中等度の発熱が生じ、体温は 39℃であった。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はウイルス感染及び SLE 疾患活動性再燃が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 12 月 12 日に入手した追加情報：
病状は、貧血、間欠熱、白血球減少症であった。併用薬に、ヒアルロン酸ナトリウム、無菌等張食塩水液、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、塩酸フェキソフェナジン、注射用水、アザチオプリン、セフトリアキソンナトリウム、5%ブドウ糖、塩酸ヒドロキシジン、ジプロピオン酸ベタメタゾン＋ゲンタマイシン硫酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム及び塩化ナトリウムが含まれていた。被験者は、アレルギー性鼻炎、慢性中心性漿液性網脈絡膜症、眼乾燥症候群、喀痰中エンテロバクター、ピラジナミドに起因する顔面発疹、リファンピシン過敏症、鼻中隔穿孔の有害事象も経験した。被験者は、イソニアジド、エタンブトール、リファンピシン、ピラジナミド、ピリドキシン、硫酸カナマイシン、塩酸モキシフロキサシン、塩酸プロパセタモールによる治療を受けた。

2013 年 12 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 用語がリンパ節結核に更新された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。2013 年 8 月 29 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。2013 年 9 月 1 日以降、39℃を超える中等度の発熱が報告された。168 日目の来院日（2013 年 8 月 29 日）の白血球数の減

少、及びヘモグロビン低値が報告された。2013 年 9 月 12 日、被験者は来院し、入院が必要となった。治験責任医師は、ウイルス感染だけでなく、SLE 疾患活動性再燃も検討した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
2013 年 10 月 25 日、被験者はリンパ節結核から回復した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
感染部位は 2R（傍気管上部）リンパ節であった。
原因物質は免疫抑制薬（アザチオプリン）と報告された。

被験者は、2013 年 9 月 25 日から 2013 年 10 月 8 日までイソニアジド 300 mg、ピリドキシン 50 mg、ピラジナミド 1500 mg、エタンブトール 1200 mg1 日 1 回で治療された（中止理由：白血球減少症）。
イソニアジド 300 m は 10 月 20 日、ピラジナミド 1500 mg は 10 月 17 日、ピリドキシン 50 mg は 10 月 17 日、カナマイシンは 10 月 27 日に投与が再開された。2013 年 9 月 25 日から 2013 年 10 月 22 日までリファンピシンが投与された（中止理由：過敏症）。

血液学的検査：WBC 2.83 $10^3/\mu L$
2013 年 9 月 12 日の培養、喀痰：試料が不十分、血液培養（好気性菌／嫌気性菌）：増殖なし、尿：1,000 CFU/mL 未満（グラム染色：WBC が少ない、微生物なし）。2013 年 9 月 13 日、喀痰（真菌培養）：カンジダ・アルビカンス。2013 年 9 月 15 日、尿：1,000 CFU/mL 未満（グラム染色：わずかなグラム陽性桿菌）、喀痰：試料が不十分、喀痰（真菌培養）：カンジダ・アルビカンス。
2013 年 9 月 15 日、血液：増殖なし。2013 年 9 月 20 日、喀痰：アシネトバクター・バウマンニ、α 溶血レンサ球菌、尿：1,000 CFU/mL 未満。2013 年 9 月 23 日、組織抗酸菌 1+。
2013 年 9 月 12 日の胸部 X 線写真及び胸部 CT は、頚部下部及び腋窩の多発性リンパ節腫脹の大きさがわずかに減少し、縦隔の複数の腫大したリンパ節の間隔に明らかな変化はなく、活動性肺浸潤の徴候がないことを示した。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された用語が、リンパ節結核、右上傍気管リンパ節に更新された。

2014 年 12 月 31 日に入手した追加情報：
2015 年 6 月 30 日の SAE 照合時に、治験薬に対してとられた処置はその時点では更新されなかったことが示された。とられた処置は、変更なしから投与中止に変えられた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。
共被疑薬　アザチオプリン

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、リンパ節結核と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2807
無作為化番号	6013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778940A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	蛋白尿

26 歳の女性被験者は、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。2012 年 1 月 9 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 1 月 25 日、グレード 1 又は軽度の急性胃腸炎が発現した。下痢（1～2 回）、腹痛、浮動性めまいが生じ、2012 年 1 月 25 日以降熱があった。症状の管理のために被験者は入院した。検査結果として、2012 年 1 月 26 日の体温は 38℃であった。治験薬の投与は継続された。本事象は報告時に未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 1 月 31 日に入手した追加情報：

事象用語がグレード 1 又は軽度の SLE 症候群悪化に更新された。報告された実際の事象用語は SLE 再燃（発熱、白血球減少症、蛋白尿）であった。関連検査は、2012 年 1 月 26 日に採取された血液と尿の検査であった。脳の MR スペクトロスコピーは、左大脳基底核の NAA/Cr 比（1.15）の減少を示し、SLE の CNS 病変の可能性が最も高かった。検査で補体価低値、白血球減少症、及び蛋白尿が確認された。被験者は高用量のステロイド療法で治療された。2012 年 1 月 30 日、血液及び尿検査は、白血球減少症と蛋白尿が改善したが、補体価低値は持続していることを示した。体温は 36.4℃であった。治験薬の投与は継続された。下痢、腹痛、浮動性めまいは回復していた。本事象は、報告時に未回復であった。治験責任医師は、SLE 症候群増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は、ステロイド、アセトアミノフェン、メチルプレドニゾロン、塩化ナトリウム、低張電解質輸液、パントプラゾール、スクラルファート、オイパチリン、アセチルシステインによる治療を受けた。2012 年 1 月 1 日の白血球数は 4340 μL（正常範囲：4000～10000）、2012 年 2 月 3 日は 5620 μL であった。白血球減少症及び蛋白尿は 2012 年 2 月 6 日に回復、補体価低値は改善した。2012 年 2 月 6 日、被験者は退院した。

2012 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
被験者の治療にマグネシウム化合物が含まれていた。

2012 年 2 月 14 日に入手した追加情報：
事象用語が蛋白尿に更新された。

治験責任医師は、蛋白尿が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 25 日、治験薬の投与開始から 9 日後に、グレード 2 又は中等度の蛋白尿が発現した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、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	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	帯状疱疹

21 歳の女性被験者は、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。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 3 月 1 日、グレード 2 又は中等度の左頬帯状疱疹が発現した。顔面に疼痛があった。2012 年 3 月 2 日、被験者は左頬帯状疱疹と診断された。コデイン＋アセトアミノフェン、ストレプトドルナーゼ＋ストレプトキナーゼ、トラマドール＋アセトアミノフェン、ファムシクロビル、アシクロビルによる治療を受けた。2012 年 3 月 5 日、病状が改善しなかったため、被験者は入院した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 19 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2012 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬に、ラベプラゾール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロンが追加された。

2012 年 5 月 3 日に入手した追加情報：
被験者は、アンピシリン＋スルバクタム、ドンペリドン、ムピロシンでも治療された。
治験薬の投与は中断された。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 1 日、治験薬の投与開始から 191 日後に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が左頬に発現した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ドンペリドンが併用薬であると報告した。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：
本事象発現前の治験薬の最終投与は 2012 年 2 月 9 日で、2012 年 4 月 3 日に治験薬の投与が再開された。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：

治療薬のスルバシリンとムピロシンカルシウム水和物の主な適応が、二次感染の予防に更新された。

2012 年 6 月 26 日と 28 日に入手した追加情報：
治療薬のアンピシリン＋スルバクタムとムピロシンカルシウム水和物が併用薬に修正された。

2012 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬との関連の理論的根拠を「免疫抑制生物製剤でウイルス感染が報告されている」ためとした。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
治療薬のスルバクタムとムピロシンカルシウム水和物の主な適応が、帯状疱疹後の二次感染の予防に更新された。

2015 年 3 月 10 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された事象用語が左頬帯状疱疹に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、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	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	白血球減少症

21 歳の女性被験者は、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。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 3 月 11 日、グレード 3 又は重度の白血球減少症が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、白血球減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 11 日、治験薬の投与開始から 201 日後に、グレード 3 又は重度の白血球減少症が発現した。

2012 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
本事象の発現日が 2012 年 3 月 10 日に更新された。治験薬は継続中と報告された。報告時、本事象は未回復であった。

2012 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
発現日が 2012 年 2 月 23 日に修正された。本事象は 2012 年 5 月 2 日に回復した。

2012 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
本事象の回復日が 2012 年 5 月 2 日から 2012 年 5 月 16 日に更新された。

2013 年 4 月 16 日と 29 日に入手した追加情報：
発熱に対して被験者が受けた治療は、2012 年 4 月 12 日、2012 年 4 月 13 日～2012 年 5 月 3 日にスルバシリン注射 1500 mg 1 日 2 回、2012 年 4 月 28 日～2012 年 4 月 30 日にエタンブトール 800 mg/日、2012 年 4 月 28 日～2012 年 4 月 30 日にピラジナミド 1000 mg/日、ピリドキシン 25 mg/日、イソニアジド 200 mg/日、リファンピシン 450 mg/日、2012 年 4 月 21 日～2012 年 5 月 14 日にアムホテリシン B 40 mg/日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 4 月 29 日～2012 年 5 月 3 日にロキシスロマイシン 150 mg/日、2012 年 4 月 28 日にシプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回であった。低アルブミン血症に対して、2012 年 4 月 25 日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 5 月 3 日～2012 年 5 月 4 日に、アルブミン 20 g/日を静脈内投与された。低カリウム血症に対して、2012 年 4 月 23 日～2012 年 5 月 8 日に塩化カリウム 40 mL/日を投与された。

治療薬として、SLE に対してプレドニゾロン 45 mg/日を 2012 年 4 月 3 日～2012 年 4 月 11 日、15 mg/日を 2012 年 4 月 12 日～2012 年 4 月 17 日、その後 25 mg/日を 2012 年 4 月 18 日～2012 年 4 月 20 日に投与された。白血球減少症に対しては、2012 年 4 月 12 日に免疫グロブリン 2 g/日、2012 年 4 月 13 日～2012 年 4 月 18 日に 5 g/日を静脈内投与され、2012 年 4 月 20 日、2012 年 4 月 25 日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 5 月 1 日にフィルグラスチム 300 mcg/日を皮下投与された。

2013 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は、2012 年 5 月 2 日～2012 年 5 月 11 日に経口シクロスポリン 25 mg 1 日 2 回による治療を受け、50 mg 1 日 2 回に増量された（白血球減少症に対して）。メチルプレドニゾロン 62.5 mg の静脈内投与が 2012 年 4 月 20 日から 2012 年 4 月 27 日まで行われ、2012 年 4 月 28 日に 40 mg に減量され、2012 年 4 月 29 日から 2012 年 5 月 17 日まで 31.25 mg に減量された。

2012 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、治験薬に対してとられた処置が変更なしから中止に変えられた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、白血球減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064D
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	自殺企図

21 歳の女性被験者は、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。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 4 月 12 日、治験薬の投与開始から 233 日後に、被験者がバルコニーから飛び降りることで、グレード 2 又は中等度の自殺未遂が生じた。被験者は入院した。被験者に顔面発疹の悪化もみられた。病状に起因する抑うつ気分と診断された。アルプラゾラム、アミトリプチリン、ロラゼパム、シタロプラムで治療された。治験薬の投与は継続された。2012 年 4 月 12 日、本事象は回復した。治験責任医師は、自殺未遂が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、自殺企図時に被験者が既に入院していたことを確認した。被験者は改善し退院したと報告された。

2012 年 7 月 26 日に入手した追加情報：
2012 年 4 月 12 日、血管炎と自殺企図の悪化が報告された。被験者はバルコニーから飛び降りようとしたが、母親に止められた。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、既知のリスク因子は反復的な入院だと報告した。追加情報入手時に、更なる情報は確認されなかった。

2012 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者が初めて入院したのは、初回 SAE の帯状疱疹のためであったことを明らかにした（安全性データベース管理番号 B0795064A）。今回の 2 回目の入院は自殺未遂のためで、リスク因子はうつ病であった。

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
治療薬が更新され、主な適応は自殺企図とうつ病であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報
本症例は治験終了のために盲検が解除された。
被験者は入院中に自殺を試みた。2012 年 7 月 22 日時点の既往歴は未報告。

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、自殺企図と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2859
無作為化番号	6010
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0793020A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	貪食細胞性組織球症

20 歳の女性被験者は、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。2011 年 12 月 7 日から 2012 年 2 月 27 日まで治験薬を静脈内投与された。

2012 年 3 月 26 日、被験者に感染の可能性があった。2012 年 3 月 24 日、頭痛が生じた。被験者は頭痛薬を使用した。しかし、2012 年 3 月 26 日、頭痛が悪化し、発熱と悪寒が生じ、被験者は入院した。2012 年 3 月 26 日の臨床検査の結果は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 977 U/L（正常範囲：14～40）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 842 U/L（正常範囲：9～45）、アルカリホスファターゼ 259 U/L（正常範囲：30～120）、γ グルタミン酸転移酵素 251 U/L（正常範囲 9.0～85.0）、C-反応性蛋白 8.27 mg/dL（正常範囲：0.01～0.47）、白血球数 1.50 × 10^9/L（正常範囲：4.0～10.0）、リンパ球 6.0%（正常範囲：20～44）、血小板数 106 × 10^9/L（正常範囲：150～450）であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、感染の可能性が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンで治療された。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
治験責任医師は敗血症を除外すると決め、治験薬の盲検を解除することにした。その後被験者は抗生物質で治療された。発熱は改善した。治験責任医師は、SLE 再燃と血球貪食症候群の診断を確認した。被験者は高用量のステロイドで治療され、病状と臨床検査の結果が改善した。本事象は回復し、被験者は 2012 年 4 月 5 日に退院した。

2012 年 4 月 16 日に入手した追加情報：

被験者の盲検解除が確認された。

地域の検査室から検査結果を入手。AST は 977 に上昇し、これは正常上限の 23 倍で、ALT は 842 に上昇し、これは正常限界のほぼ 19 倍で、アルカリホスファターゼは正常上限の 2.1 倍、GGT は正常上限の 3.0 倍であった。

施設から、LFT 上昇の原因は血球貪食症候群であり、肝炎、ルポイド肝炎、頭痛薬が原因でないことが確認された。

血球貪食症候群の原因はSLEの悪化で、事象用語は血球貪食症候群に更新された。治験責任医師によると、血球貪食症候群がLFT上昇と白血球数減少の両方の原因であった。

2012年4月26日に入手した追加情報：
2012年3月26日、治験薬の投与開始から110日後、最終投与から28日後に、グレード3又は重度の血球貪食症候群が発現した。治験薬の投与は2012年2月27日に中止され、被験者は治験から離脱した。

2012年5月8日に入手した追加情報：
治験実施計画書に従って、肝炎、CMV、EBV、CPK、LDHの検査が実施された。A型、B型、C型肝炎は陰性で、エプスタイン・バーウイルスも陰性であることがわかった。クレアチンホスホキナーゼは11 U/L（正常範囲：26～200）、乳酸脱水素酵素は663 U/L（正常範囲：250～450）であることがわかった。

2012年6月19日に入手した追加情報：

2012年5月の検査結果を地域の検査室から入手。結果は、肝機能検査は正常範囲内であることを示した。

2016年2月26日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、貪食細胞性組織球症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2901
無作為化番号	06006
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0805206A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

29 歳の女性被験者は、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。2011 年 8 月 22 日日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 5 月 28 日、グレード 1 又は軽度の発熱が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日、治験薬の投与開始から 280 日後に、グレード 1 又は軽度の発熱が生じた。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
併用薬に、フロモキセフ、シプロフロキサシン、ブドウ糖＋塩化カリウム＋塩化ナトリウムが含まれていた。2012 年 6 月 1 日、本事象は回復した。

2012 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日の脳の血管造影 CT 及び ECG に特に所見はなかった。臨床検査結果は、血小板数は 2012 年 5 月 28 日は 49 × 10^3/μL（正常範囲：140～360）、2012 年 5 月 29 日は 69 × 10^3/μL、2012 年 5 月 31 日は 76 × 10^3/μL であった。2012 年 5 月 29 日に測定した尿中蛋白は 677 mg/dL（正常範囲：0～20）であった。血小板減少症と蛋白尿が既存の疾患であった。

2012 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
本事象に対する治療薬としてフロモキセフとシプロフロキサシンが確認された。

2012 年 6 月 22 日入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日に実施した脳の血管造影 CT 及び ECG は、正常であった。

2012 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
脳の血管造影 CT を 2012 年 5 月 29 日に実施した（以前には 2012 年 5 月 28 日と報告）。

2012 年 7 月 26 日に入手した追加情報：
治療薬が更新された。

2012 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
治療薬のシプロフロキサシンが更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

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、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	1302
無作為化番号	04137
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1023769A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	感染性腸炎、水腎症、尿管狭窄、膀胱炎、多発性漿膜炎

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

被験者は 2014 年 4 月 21 日から治験薬を投与された。

治験薬投与開始から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の急性胃腸炎が発現した。2014 年 8 月 11 日、被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
5 日前、下痢、腹痛を伴う軟便が生じ、排便回数は 1 日当たり 10 回を超えていた。2014 年 8 月 7 日［削除］で以下の検査を受けた。ルーチンの尿検査は、白血球 55.5（0～25/μL）、赤血球 145.9（0～25/μL）、尿中潜血 2+、尿中蛋白 1+、便中潜血弱陽性及び白血球で、尿路超音波画像で膀胱炎、両水腎症、両側性尿管拡張が認められた。2014 年 8 月 10 日、地域の病院の尿検査で、赤血球 27.93（0～17/μL）、尿路超音波画像で膀胱炎、軽度の両水腎症、腹水が認められた。本日被験者の症状が増加したため、［削除］のリウマチ科で検査が行われた。身体検査の結果、腹部は柔らかく、左上腹部に圧痛と反跳疼痛が認められた。抗生物質の投与、輸液療法、腹部 CT 検査が実施され、検査結果は未入手。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
併用薬にパントプラゾール、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、水腎と尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止された。水腎及び尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎の事象は 2014 年 8 月 29 日に回復した。治験責任医師は、水腎及び尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：

漿膜炎が炎症反応を引き起こし、2014 年 8 月 11 日から 2014 年 8 月 22 日までレボフロキサシン、2014 年 8 月 12 日から 2014 年 8 月 26 日までメロペネム注射、2014 年 8 月 26 日から 2014 年 8 月 29 日までセフォペラゾンの静脈内投与で治療された。

治験責任医師は、集中看護後の臨床検査結果は正常であったと報告した。2014 年 8 月 12 日の腹部及び骨盤 CT で、両側性胸水、腹水、骨盤内水が認められ、小腸／結腸の一部と直腸壁に明らかな浮腫があり、膀胱壁が明らかに不規則に肥厚しており、両尿管末端が狭窄し、腎水瘤と左付属器の嚢胞性病変があることが明らかになった。原疾患の治療、感染予防、輸液、栄養補給に基づき、被験者は摂食を禁じられた。2014 年 8 月 24 日の腹部及び骨盤 CT は、左付属器の嚢胞性病変を示し、卵巣嚢胞と両側尿管拡張があると思われる。左尿管壁の肥厚、直腸壁の肥厚、少量の骨盤内水が認められた。2014 年 8 月 29 日、被験者は回復し、退院した。

2014 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、漿膜炎は骨盤領域の漿液、胸水、腹水を伴う多発性漿膜炎に分類されると報告した。

2014 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
SAE の治療薬としてデキサメタゾンが報告された。治験責任医師は、被験者に 2 つの関連した病状／リスク因子、すなわち胃痛と下痢があると報告した。

2014 年 11 月 24 日に入手した追加情報：
白血球数は、2014 年 8 月 12 日に 2.68 × 10^9/L（正常範囲：3.5～9.5）、2014 年 8 月 23 日に 3.96 × 10^9/L（正常範囲：3.5～9.5）であった。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：
感染についての追跡調査質問表で、胃腸感染症の大腸炎と尿路感染症の膀胱炎が確認された。どちらも 2014 年 8 月 29 日に回復し、治験薬投与前に存在しなかった。血液培養が実施されたが結果は提供されなかった。尿培養は細菌感染陽性であったが、結果は提供されなかった。CT スキャンが実施されたが、結果は提供されなかった。
抗生物質の静脈内投与のために被験者は入院し、抗ウイルス薬や抗真菌薬は投与されなかった。被験者は予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬は投与されていなかった。治験薬の投与前に、被験者に生命を脅かす感染や日和見感染の病歴はなかった。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
レボフロキサシン、デキサメタゾン、セフォペラゾン、メロペネムが急性腸炎の治療薬であった。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：

ベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、多発性漿膜炎が発現した。重篤性基準は、GSK 基準で「医学的に重要」であった。多発性漿膜炎の転帰は不明。

治験責任医師が多発性漿膜炎をベリムマブ又はプラセボと関連ありと判断したか否かは不明。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
2014 年 7 月 2 日、グレード 3 の急性胃腸炎が発現した。報告者は本事象を重篤だと判断した。2014 年 7 月 8 日、本事象は回復した。

2015 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は多発性漿膜炎のために入院した。グレード 2 の多発性漿膜炎は 2014 年 8 月 29 日に回復した。治験薬は本事象のために中止された。治験責任医師は、多発性漿膜が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 4 月 2 日と 2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
報告者は、急性胃腸炎はもはや重篤事象とみなされないことを確認した。本事象は安全性データベースから削除された。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は大腸炎と腹部敗血症を経験した。急性胃腸炎は 2014 年 8 月 29 日に回復した。

2015 年 5 月 26 日に入手した追加情報：
リスク因子に免疫抑制が含まれていた。

2015 年 6 月 2 日に入手した追加情報：
急性腸炎の事象は、急性感染性腸炎に更新された。

2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
胃腸炎は重篤でないことが確認され、従って本事象は安全性データベースから削除された。

2015 年 6 月 30 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、漿膜炎事象（粘膜炎症）は安全性データベースから削除された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、感染性腸炎、水腎症、尿管狭窄、膀胱炎、多発性漿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	338
無作為化番号	4098
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0969199A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	乳房の良性新生物

34 歳の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。2013 年 12 月 20 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は爪甲白斑であった。

2013 年 11 月 15 日、乳房腫瘤が発現した（スクリーニング前）。2013 年 12 月 25 日、症状が悪化し、検査のために来院した。被験者は入院した。入院時の診断は乳腺の炎症性腫瘤であった。被験者は手術を受けた。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、乳房腫瘤が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 2 月 17 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬の初回投与後に病状が悪化したため、本症例は妥当であると判断した。2014 年 1 月 22 日、被験者は退院した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
併用薬に、アンブロキソール、bozhi グリコペプチド、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール、ケトロラクトロメタモール、ピリドキシン塩酸塩、アスコルビン酸、塩化カリウム、エチレンジアミン、セファゾリンナトリウム、レボフロキサシンが含まれていた。

スクリーニング前に、被験者に乳房の不快感があった。2013 年 12 月 25 日、被験者は症状の悪化を感じ、検査のために来院した。治験薬の投与は中断された。臨床検査で、左乳房に 3 cm の腫瘍が明らかになった。地域の病院の診断は乳房の良性腫瘍であった。被験者は画像検査を受け、両乳房の乳腺症及び左乳頭後部の腫瘍と診断された。カラードップラー超音波検査は、両乳房の乳腺症と左乳房の結節を示した。病理学的診断は、乳管内乳頭腫及び線維肉腫を併発した乳腺症、乳管拡張を併発した乳腺症（左乳房）、慢性炎症、感染性壊死、肉芽組織を併発した乳腺症を示した。2013 年 12 月 30 日、腫瘤摘除が行われ、被験者は 2014 年 1 月 4 日に退院した。被験者は手術後に感染し、抗炎症治療などの治療を受けるために 2014 年 1 月 7 日に再入院した。被験者は回復し、2014 年 1 月 22 日に退院した。2014 年 3 月 12 日、本事象は回復した。治験責任医師は、乳房の良性新生物が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
治験責任医師は更なる診断評価と日付を提供した。

本事象発現前の最終投与は2013年12月20日と報告された。その後中断され、2014年2月27日の来院5に再開された。

2014年7月23日に入手した追加情報：
治験責任医師は本事象の発現日を2013年12月25日（悪化日）に更新し、回復日を2014年1月22日に修正した。

2014年7月24日に入手した追加情報：
セファゾリンの投与頻度を1日3回から1日4回に修正した。

2014年8月19日に入手した追加情報：
併用薬に、アンブロキソール塩酸塩／塩化ナトリウム注射が含まれていた。

2014年11月21日に入手した追加情報：
回復の終了時は11.00であった。

2015年6月5日に入手した追加情報：
被験者は2013年12月20日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は2014年11月20日であった。
2014年12月18日、非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、乳房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	393
無作為化番号	05191
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK025565
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス胸膜炎

34 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 29 日、SLE に対してベリムマブ又はプラセボの静脈内投与が開始された。

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 205 日後の 2014 年 11 月 20 日に、重度（グレード 3）の活動性ループスが生じた。重篤性基準は、「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は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。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された。活動性ループスの転帰は未回復であった。

治験責任医師は、活動性ループスがベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：低補体 C3 及び C4 価、低 WBC 値、高二本鎖 DNA 値。胸部 X 線検査で胸水が認められた。

診断結果（他に明記されていない限り正常値は提供されなかった）：

追加情報：
今週、患者に息切れと関節痛が見られた。V10 の血液検査は、低補体 C3 及び C4 価、低 WBC 値、高二本鎖 DNA 値を示した。胸部 X 線検査で胸水が認められた。2014 年 11 月 28 日、被験者は入院した。

2014 年 11 月 28 日に入手した追加情報：
2014 年 11 月 28 日、本事象は回復した。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
事象用語がループス胸膜炎に更新された。併用薬のシクロホスファミドとメチルプレドニゾロンはループス胸膜炎に対して投与された。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
血栓症の予防のために、併用薬の漢方薬が使用された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	421
無作為化番号	04606
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK047476
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	レンサ球菌性蜂巣炎

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 14 日、SLE に対してベリムマブ又はプラセボの投与が開始された。

併存症は SLE であった。

治験薬投与開始から 337 日後の 2015 年 3 月 17 日に、中等度（グレード 2）の SLE 症候群増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。SLE 症候群増悪の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、SLE 症候群増悪がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

追加情報：
被験者は 2014 年 3 月 24 日にスクリーニングを受け、2014 年 4 月 14 日に無作為に割り付けられた。被験者は来院し、2 週間にわたって下肢に疼痛があり、2 日間左下肢の腫脹を感じていると報告した。その間に発疹と脱毛症が見られたため、治験分担医師は被験者に診断のために診療所を受診するよう助言した。2015 年 4 月 3 日、被験者は治験分担医師に電話し、主要な診断後、2015 年 4 月 2 日に入院したことを告げた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
2015 年 3 月 17 日、被験者は SAE、注入に伴う反応を経験した。2015 年 4 月 13 日、被験者は CT スキャンを受け、左下肢の蜂巣炎と診断された。昨日、被験者に発熱がみられた。現在、被験者は治療のために入院中。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。

2015 年 4 月 14 日に入手した追加情報：
2015 年 3 月 17 日、左下肢に蜂巣炎が発現した。2015 年 4 月 4 日、白血球数 3.38、アルブミン 18.7 g/L、血液培養は緑色連鎖球菌を示した。2015 年 4 月 13 日、白血球数は 6.15。2015 年 4 月 4 日、好中球パーセントは 0.772%であった。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報

2015 年 3 月 17 日の下肢の中等度（グレード 2）の蜂巣炎事象が追加され、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、及びその他「報告者が重篤と判断」であった。下肢の蜂巣炎の転帰は軽快。治験責任医師は、下肢の蜂巣炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。下肢の蜂巣炎の他に考えられる原因は、治験参加と関連した活動であった。

2015 年 4 月 20 日に入手した追加情報：
被験者はペニシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム注射、タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン塩酸塩注射、レボフロキサシン／塩化ナトリウム注射、及びメトロニダゾール注射で治療された。左下肢の蜂巣炎は 2015 年 4 月 17 日に回復し、被験者は退院した。

2015 年 4 月 20 日と 22 日に入手した追加情報：
左下肢蜂巣炎は左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に更新された。間質性肺炎は左下肢蜂巣炎の合併症であった。

2015 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬にフロセミド（フロセミド錠）とスピロノラクトン（スピロノラクトン錠）が含まれていた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
安全性データベースの修正　注入に伴う反応は、左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に取って代わられたため、安全性データベースから削除された。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
治験薬に対してとられた処置が、変更なしに更新された。

2015 年 7 月 7 日に入手した追加情報：
治療薬としてスピロノラクトンとフロセミドが追加された。

2015 年 4 月 30 日に入手し、2015 年 7 月 15 日付の SAE 照合で見つかった追加情報：
SAE 照合の一環として、左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に取って代わられたため、SLE 事象は安全性データベースから削除された。

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、レンサ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	107
無作為化番号	5004
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0877791A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	間質性肺疾患

28 歳の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。2013 年 1 月 17 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2013 年 2 月 16 日、グレード 2 又は中等度の間質性肺疾患が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本事象に対する矯正療法としてプレドニゾロンが投与された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、間質性肺疾患が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 19 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンでも治療された。2013 年 4 月 11 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2013 年 7 月 8 日に入手した追加情報：
SLE 再燃が原因の間質性肺炎を完全に回復させることはできなかったが、治療によって安定状態になった。本疾患は安定し、被験者は退院した。

2013 年 7 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の転帰日が 2013 年 6 月 6 日に回復（後遺症あり）に修正された。

2014 年 3 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬（Chuanbei Pipa Goa）でも治療された。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
2013 年 3 月 19 日、被験者はセファクロル懸濁液剤による治療を受けた。

2014 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は、メトロニダゾール、エソメプラゾール、ベナゼプリル、ヒドロキシクロロキンによる治療を受けた。2013 年 3 月 27 日に地域の病院で実施した CT スキャンは、両側性間質性肺疾患の改善を示した。2014 年 4 月 12 日の CT スキャンは、両肺の陰影、両腋窩のリンパ節、心嚢液貯留が 2013 年 3 月 14 日の CT と比較して改善したことを示した。地域の病院で実施した 2013 年 5 月 4 日の CT は、両側性間質性肺疾患が以前よりも良くなり、特に左側が良好であることを示した。

2014 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
病状は、血小板低値と間質性肺疾患であった。

2014 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
病状の発現日が 2013 年 2 月 16 日に更新された。被験者は、SLE に対して 2013 年 6 月 6 日から prednisone 30 mg/日とミコフェノール酸モフェチル 200 mg 1 日 2 回を投与された。

2014 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 4 月 12 日から 2013 年 4 月 18 日までプレドニゾロン 50 mg で治療され、その後 2013 年 4 月 19 日から 2013 年 4 月 25 日まで 45 mg/日に減量され、2013 年 4 月 26 日から 2013 年 5 月 2 日まで 40 mg、2013 年 5 月 3 日から 2013 年 5 月 9 日まで 35 mg、2013 年 5 月 10 日から 2013 年 6 月 6 日まで 30 mg に減量された。被験者は 2013 年 5 月 10 日からミコフェノール酸モフェチル 0.75 g 1 日 2 回を投与された。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
被験者の SLE 再燃性間質性肺疾患がミコフェノール酸モフェチルと prednisone で治療されたことが確認された。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：

併用薬に prednisone とミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。

治験薬投与開始から 40 日後の 2013 年 2 月 26 日に、SLE を原因とするグレード 3 又は重度の血小板減少症が発現した。本事象は「臨床的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。治験薬の投与は継続された。2013 年 7 月 18 日、本事象は回復した。治験責任医師は、SLE を原因とする血小板減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 10 日に入手した追加情報：
SLE が原因のグレード 3 又は重度の血小板減少症が SAE から AE に降格された。報告時、本事象は軽快、治験責任医師は本事象が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
臨床検査の正常範囲が更新された。
2006 年以降、被験者に SLE 再燃性間質性肺疾患があった。無作為化後の 2013 年 2 月 16 日の来院中に咳嗽が発現した。2013 年 3 月 15 日の CT スキャンは本疾患の悪化を示し、被験者は 2013 年 3 月 15 日に入院し、2013 年 3 月 18 日に退院した。

2015 年 5 月 28 日に入手した追加情報：

被験者は、肺炎に対してセファクロルによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、間質性肺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	43
無作為化番号	05189
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1032577A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

33 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 25 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、アルファカルシドールが含まれていた。

治験薬投与開始から 88 日後の 2014 年 7 月 22 日に、グレード 3 又は重度の下肢浮腫が発現した。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、下肢浮腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は SLE の悪化によって引き起こされたと判断した。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 19 日、本事象は回復した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は本治験から離脱した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は、SLE が原因の下肢浮腫に対してマンニトールとトラセミドによる治療を受けた。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：
治療薬としてプレドニゾロンが特定された。

2014 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬にクエン酸カリウム粒剤が含まれていた。被験者は 2014 年 9 月 12 日から 2014 年 9 月 19 日まで、炭酸カルシウム 0.75 g を投与された。被験者は 2014 年 9 月 10 日から 2014 年 9 月 19 日まで、ヒドロキシクロロキンを投与された。被験者は 2014 年 9 月 9 日から 2014 年 9 月 10 日までミコフェノール酸モフェチル 750 mg を 1 日 1 回投与され、2014 年 9 月 11 日から 2014 年 9 月 19 日まで 1 日 2 回投与された。下肢浮腫の発現日が 2014 年 6 月 26 日に更新された。被験者はニフェジピン、ニフェジピン徐放錠、バルサルタン、ランソプラゾール、メチルプレドニゾロンで治療された。

2015 年 1 月 19 日に入手した追加情報：

SAE 用語が、SLE が原因の下肢浮腫からループス腎炎悪化に更新された。ニフェジピンとニフェジピン徐放錠は併用薬とみなされ、以前に報告されたような治療薬ではなかった。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
ループス腎炎悪化事象の発現日が、2014 年 6 月 26 日から 2014 年 7 月 22 日に更新された。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
医薬品の追加：モキシフロキサシン塩酸塩／塩化ナトリウム及びロキソプロフェンナトリウム錠。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
ループス腎炎悪化の SAE の発現日が、2014 年 6 月 19 日に更新された。被験者は、SLE 悪化が原因の下肢浮腫のために入院した。2014 年 9 月 19 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 10 日、ヘモグロビン 90 g/L（正常低値：115、正常高値：150）、好中球数 9.03 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、血小板数 202 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、赤血球数 3.1 × 10^{12}/L 不明（正常低値：3.8、正常高値：5.1）、白血球数 11.4 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）であった。

2015 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 21 日、prednisone の投与が中止となった。被験者は 2014 年 10 月 22 日から 2014 年 11 月 11 日まで prednisone 55 mg を投与され、2014 年 11 月 12 日から 2014 年 11 月 19 日まで 50 mg/日投与され、2014 年 11 月 20 日から 2014 年 12 月 9 日まで 45 mg/日投与され、2014 年 12 月 10 日から 2014 年 12 月 23 日まで 40 mg/日投与され、2014 年 12 月 24 日から 35 mg/日投与された。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 16 日、ヘモグロビン 97 g/L（正常低値：130、正常高値：175）、好中球数 6.63 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、血小板数 193 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、赤血球数 3.38 単位不明（正常低値：3.8、正常高値：5.1）、白血球 9.0 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。

追加情報：被験者は SLE が原因のループス腎炎悪化のために入院した。症状として、2014 年 6 月 19 日の中央検査機関からの検査結果で、尿中蛋白の増加が観察された。2014 年 6 月 26 日に下肢の浮腫が観察され、治療なしで 2014 年 7 月 15 日より前に回復した。尿中蛋白は 2014 年 8 月 11 日の来院中に、依然増加していた。被験者と話し合った後、被験者は 2014 年 8 月 11 日に本治験から離脱した。被験者は 2014 年 9 月 9 日～2014 年 9 月 19 日に入院した。疾患が安定したため、被験者は 2014 年 9 月 19 日に退院した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
日付不明：C3 は 40.5 mg/dL（正常範囲：70～128）、C4 は 12.1 mg/dL（正常範囲：16～47）であった。CRP は 1 mg/dL。腹部超音波検査で、沈渣サンプルの胆石、両腎のびまん性病変、肝血管腫が観察された。心エコー図は左室肥大と大動脈弁肥厚を示した。
2014 年 9 月 10 日：クレアチニンは 2014 年 9 月 10 日に 67 µmol/L（正常範囲：35～106）。C3 は 60.2 mg/dL、C4 は 17.3 mg/dL であった。
2014 年 9 月 16 日：クレアチニン 88.3 µmol/L、CRP 2.77 mg/dL（正常範囲：0.8 未満）、24 時間尿中蛋白定量 4.66 g/24h（正常範囲：0.16 未満）。

2015 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬にゲファルナートが含まれていた。

本事象は 2015 年 3 月 12 日に回復した。

2015 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
2015 年 8 月 20 日の SAE 照合の一環として、2015 年 7 月 24 日に本事象の転帰が回復（後遺症あり）に更新されていなかったことが示された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報
治験終了による盲検解除。

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	163
無作為化番号	05056
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0952287A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

61 歳の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。2013 年 7 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、慢性腎不全、蛋白尿、シェーグレン症候群であった。併用薬にヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、エリスロポエチン、グルコサミン、塩酸ベルバミン及びダナゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 78 日後の 2013 年 10 月 5 日に、グレード 3 又は重度のループス腎炎が発現した。2013 年 11 月 8 日、被験者はループス腎炎の重度再燃のために治験から離脱した。2013 年 12 月 5 日、被験者は腎生検を実施し、腎再燃を更に治療するために入院した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、ループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 11 日に入手した追加情報：
治験薬に対する処置はとられず、投与継続中であった。

2013 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
本事象の発現日が 2013 年 12 月 5 日に更新された。

2014 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
ループス腎炎事象は 2014 年 5 月 30 日 12:00 に回復した。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
2013 年 9 月から蛋白尿が増加したが、治験責任医師は、これは AE/SAE ではないと判断した。その後 2013 年 12 月 5 日に被験者は入院し、腎生検を受けた。結果からループス腎炎が確定され、従って SAE の発現日は 2013 年 12 月 5 日に修正された。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬のヒドロキシクロロキン、エリスロポエチン、グルコサミン、塩酸ベルバミン、及びダナゾールの投与開始日が更新された。

2014 年 7 月 11 日に入手した追加情報：

被験者は、ループス腎炎の治療に、2013 年 12 月 10 日からミコフェノール酸モフェチ 500 mg 1 日 2 回と prednisone 10 mg 1 日 1 回を投与された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
本事象はループス腎炎悪化に更新され、発現日は 2013 年 9 月 13 日に修正された。日付不明、本事象は改善した。

2014 年 11 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬にコハク酸第一鉄も含まれていた。

被験者はロイコゲン（nos）、ロサルタンカリウム、重炭酸ナトリウム、及び漢方薬（Bailingjiaonang）による治療も受けた。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：

併存症は慢性腎不全、蛋白尿、シェーグレン症候群であった。併用薬にヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロン酸、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、エリスロポエチン、グルコサミン、ダナゾール、コハク酸第一鉄、ロイコゲン（nos）、ロサルタンカリウム、重炭酸ナトリウム、prednisone が含まれていた。

2013 年 11 月 8 日、被験者はループス腎炎の重度再燃のために治験から離脱し、腎生検と腎再燃の更なる治療を受けるために 2013 年 12 月 5 日に入院した。

関連検査：低 C3 価、RF：20.01 U/mL 未満、二本鎖 DNA：12.1 IU/mL。2014 年 12 月 5 日に検査した 24 時間尿中蛋白は 2.86 g/日であった。2014 年 12 月 9 日に実施。

診断結果（特に明記していない限り、正常値は提供されなかった）：2013 年 12 月 5 日、血中クレアチニン 178 µmol/L（正常低値：45、正常高値：84）、ヘモグロビン 78 g/L（正常低値：115、正常高値：150）、リンパ球 0.5 × 10^9/L（正常低値：1.1、正常高値：3.2）、血小板数 112 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、白血球数 3.33 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。日付不明、血中免疫グロブリン M は 0.347 g/L。日付不明、C 反応性蛋白 6.86 mg/L。日付不明、尿中蛋白 3.72 g。

2014 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
2013 年 12 月 4 日、併用薬のミコフェノール酸モフェチルの投与が中止され、2013 年 10 月 10 日にロサルタンカリウムの投与が開始された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、本事象の転帰は継続中に更新された。

2015 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
併用薬の投与開始日が更新された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、本事象の転帰が軽快に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	1102
無作為化番号	05515
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0954235A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg、プラセボ注射液
重篤な有害事象	静脈炎、静脈瘤

52 歳の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。2013 年 5 月 3 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 209 日後の 2013 年 11 月 28 日に、下肢静脈瘤と静脈炎が発現した。被験者に入院し、静脈炎を伴う両下肢の静脈瘤と診断された。脊髄麻酔下で両側伏在静脈高位結紮と静脈瘤ストリッピング硬化療法が行われた。治験薬の投与は継続された。2013 年 12 月 2 日、本事象は回復した。治験責任医師は、下肢静脈瘤と静脈炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
診断検査として、大腿静脈と膝窩静脈のカラードップラー超音波検査が行われた。被験者は、ピペラシリン-タゾバクタムとエノキサパリンナトリウムで治療された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
事象用語が下肢の静脈炎に更新された。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
エノキサパリンによる治療は皮下投与であった。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
エノキサパリンの投与が 2013 年 11 月 28 日に開始された。

2015 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬（Dazhuhongjingtian 注射）、セイヨウトチノキ種子抽出物、リバーロキサバンで治療された。

2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
漢方薬、セイヨウトチノキ種子抽出物、リバーロキサバンは静脈瘤の治療に使用された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 3 日に盲検化された治験薬の初回投与が行われ、最終投与は 2014 年 4 月 9 日であった。2014 年 5 月 7 日に、非盲検の治験薬の投与が開始された。

照合の一環として2015年6月8日に入手した追加情報：
2013年11月28日、中等度の両下肢静脈瘤が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。両下肢静脈瘤は2013年12月2日に回復した。治験責任医師は、両下肢静脈瘤が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、静脈炎及び静脈瘤と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	631
無作為化番号	04582
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1036891A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	皮膚感染

25 歳の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。2014 年 1 月 9 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 246 日後の 2014 年 9 月 12 日に、顔面ざ瘡が悪化した。被験者は毎年どのようにざ瘡が増加するかを記述した。2014 年 9 月 24 日、多数の膿疱（グレード 2 薬物性ざ瘡）が発現した。被験者は入院した。被験者はホルモンを含有する局所用クリームで治療された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、薬物性ざ瘡が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は他の関連活動に起因するものではないと判断した。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 251 日後の 2014 年 9 月 17 日に、重度（グレード 3）の皮膚感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、アジスロマイシン、フルコナゾール、硫酸ゲンタマイシンで治療された。皮膚感染の転帰は軽快。

治験責任医師は、皮膚感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断検査（他に明記していない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 9 月 24 日、好中球数 12.5 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、白血球数 15.8 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。

全般的なナラティブコメント：
SAE 名が「皮膚感染」に変更された。

2014 年 9 月 12 日、被験者は顔面ざ瘡が悪化して病院に行き、フシジン酸クリームを処方されたと思われるが、被験者はこの薬を購入せず、酪酸ヒドロコルチゾンクリームを購入した。症状は改善しなかった。顔面にびまん性紅斑が生じ、腫大、膿瘍、化膿性分泌物を伴い、2014 年 9 月 17 日に皮膚感染のために被験者は入院した。2014 年 9 月 30 日に症状が改善し、被験者は退院した。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：

被験者は酪酸ヒドロコルチゾンクリームで治療された。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
皮膚感染発現日が 2014 年 9 月 5 日に更新された。治験薬の投与が中断された。

2015 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
皮膚感染の SAE は 2015 年 1 月 13 日に回復した。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬の投与が中止され、最終投与は 2014 年 9 月 12 日であった。

2015 年 5 月 5 日に入手した追加情報：
アジスロマイシンとフルコナゾールは 2015 年 1 月 13 日に中止された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	632
無作為化番号	4597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折

35 歳の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。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 80 日後の 2014 年 5 月 10 日に、グレード 3 または重度の膝蓋骨骨折が生じた。被験者は入院した。治験責任医師は、膝蓋骨骨折は 2014 年 5 月 10 日に被験者が自転車から転倒したことによって生じたと報告した。膝蓋骨の手術が予定された。治験薬の投与は中断された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、膝蓋骨骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

全般的なナラティブコメント：患者 000632 が膝蓋骨骨折のために地域の病院に入院したことが 2014 年 5 月 19 日に治験責任医師に伝えられた。膝蓋骨骨折は 2014 年 5 月 10 日に患者が自転車から転倒したことにより生じ、患者は膝蓋骨の手術のために地域の病院に入院した。患者が詳細を提供する、あるいは入院記録が得られれば、手術及び治療の詳細が報告されると思われる。

2014 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
患者は膝蓋骨骨折のために地域の病院に入院し、膝蓋骨の観血的整復とキルシュナー鋼線による固定が行われ、2014 年 6 月 6 日に患者は退院したが、患者が入院記録の写しを施設に提供することで実際の手術と治療薬についてわかると思われる。

2014 年 9 月 15 日に入手した追加情報：

被験者の生年月日が 1973 年 2 月 1 日であることが確認された。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：

併用薬が追加された。
被験者は、ossotide 化合物注射、シカ・キュウリポリペプチド、セフミノクスで治療された。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
膝蓋骨骨折事象は 2014 年 11 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、被験者の膝関節の可動は適切で、術後回復は良好だが、キルシュナー鋼線は取り出していないと伝えた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	632
無作為化番号	4597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	肺感染

35 歳の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。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 184 日後の 2014 年 8 月 22 日に、グレード 3 または重度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。臨床検査及び治療の詳細はできるだけ早く更新すると報告された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 22 日、被験者は肺感染のために入院し、治験薬の投与は一時的に中止された。
2014 年 8 月 22 日から 2014 年 9 月 11 日まで、被験者はモキシフロキサシン 0.4 g/日で治療された。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：

本事象の発現日が 2014 年 8 月 15 日に更新された。

2014 年 8 月 23 日、結核抗体検査が実施され、結果は陰性であった。
被験者は 2014 年 8 月 22 日に肺感染として入院し、治験薬の投与は一時的に中止され、被験者に持続的な咳嗽があった。2014 年 11 月 25 日に、治験責任医師は被験者の咳嗽が消散し、呼吸時の雑音はなく、他に不快感もないことを確認した。

2014 年 11 月 30 日に入手した追加情報：
被験者はモキシフロキサシンで治療された。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者が本治験から離脱したことを報告した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	632
無作為化番号	04597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569C
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	肝結核、脾臓結核

35 歳の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。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 189 日後の 2014 年 8 月 27 日に、グレード 3 または重度の腹膜結核感染（肝臓と脾臓）が発現した。2014 年 8 月 22 日、被験者は肺感染のために入院した。結核検査が実施され、検査サンプル中に結核菌に特異的な T 細胞が認められた。治験薬の投与は中止され、被験者は本治験から離脱した。被験者は 2014 年 8 月 28 日から、イソニアジド 0.3 g/日、リファンピシン 0.45 g/日、塩酸エタンブトール 0.75 g/日、グルタチオン 1.8 g/日で治療された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腹膜結核感染（肝臓と脾臓）が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：
治験実施施設は、治験薬の投与が恒久的に中止されたことを確認した。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与日は 2014 年 8 月 1 日であった。

2014 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
イソニアジドとグルタチオンによる治療は 2014 年 9 月 11 日に終了した。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
無作為化番号が追加された。

2014 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
SAE 用語が、肝結核と脾臓結核の可能性に更新され、発現日は 2014 年 8 月 26 日であった。

2014 年 9 月 24 日と 2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
SAE 用語、肝結核と脾臓結核の可能性の発現日が 2014 年 8 月 27 日に更新された。肝生検は実施しておらず、結核の診断は確定していなかった。治験責任医師は、脾臓結核の可能性は治験関連活動によって引き起こされたものでないことを確認した。

2014 年 10 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者に腹膜結核感染がないことを確認した。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 22 日に被験者は肺感染のために入院し、結核検査の結果、検査サンプル中に結核菌に特異的な T 細胞が認められ、治験責任医師は腹膜結核感染の可能性を検討した。治験責任医師は、ミコフェノール酸モフェチルと抗結核薬の相互作用を検討し、ミコフェノール酸モフェチルをタクロリムスに変更した。

2015 年 2 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本 SAE は長期間持続すると思われ、本 SAE を追跡調査すると報告した。

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、肝結核及び脾臓結核と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	632
無作為化番号	04597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK044798
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	低蛋白血症

41 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日、治験薬の投与が開始された。

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 292 日後の 2014 年 12 月 8 日に、中等度（グレード 2）の低蛋白血症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。低蛋白血症の転帰は 2014 年 12 月 21 日に回復であった。

治験責任医師は、低蛋白血症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 4 月 4 日に入手した追加情報：
被験者は胸部絞扼感と息切れのために入院し、入院 1 週目に腫脹が見られた。被験者はアルブミンで治療された。2014 年 12 月 15 日、白血球数 3.98、赤血球数 2.19、アルブミン 21.03 g/L、Cys-c 1.4 mg/L、B2-Mg 8.61 mg/L、GFR 59.21 mL/min、尿中潜血（+++）、尿中蛋白（++）、TP 49.07 g/L。

2015 年 4 月 29 日に入手した追加情報：
併用薬にアルブミンが含まれていた。発現日が 2014 年 12 月に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、低蛋白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	201
無作為化番号	05505
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0923478A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	帯状疱疹

本被験者は、で実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週盲検試験に組み入れられた。

年月日不明、プラセボの投与が開始された。

2013 年 9 月 12 日、帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験への参加が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 10 日に入手した事前情報：
帯状疱疹は、皮膚性であった。他の臓器はかかわっていなかった。罹患部位は右大腿外側 L3 であった。1 つの皮膚分節に限定されていた。これは本被験者における最初の帯状疱疹エピソードであった。本事象にかかわっていたかもしれない併用薬としてガンシクロビルとビタミン B12 が挙げられた。

2014 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
本被験者の人口統計学的データが提供された。ウイルス感染に起因する重度の帯状疱疹が発現した。治験薬の投与は中断された。治験薬の投与開始日は 2013 年 2 月 26 日であった。報告時、本事象の転帰は軽快。被験者は本事象に対する治療を受けたが、治療薬は不明。

2014 年 1 月 15 日に入手した追加情報：
以前に共被疑薬として報告されたガンシクロビルとビタミン B12 は、SAE の治療薬であることが確認された。

関連診断検査結果は、白血球数（3.21 × 10^9/L）、リンパ球（1.16 × 10^9/L）、好中球（1.72 × 10^9/L）。

治療薬に、ガンシクロビル、ビタミン B12、グルコン酸カルシウム、グリチルリジン化合物、セチリジン、ビタミン B1 が含まれていた。

2014 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
2013 年 11 月 12 日に治験薬による治療が再開された。

2014 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
併存症は蕁麻疹であった。治療薬に prednisone とミコフェノール酸モフェチルも含まれていた。年月日不明、本事象は回復した。

2014 年 2 月 27 日と 2014 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
ミコフェノール酸モフェチル、ガンシクロビル、ビタミン B12、グルコン酸カルシウム、グリチルリジン化合物による治療は 2013 年 9 月 16 日に中止された。

臨床検査情報が更新され、補体因子 C3 は 0.62、C4 は 0.169 であった。

2014 年 3 月 7 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象は 2014 年 3 月 3 日に回復した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
併用薬に prednisone が含まれていた。

2014 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
病状の蕁麻疹は 2014 年 1 月 7 日に回復した。

2014 年 3 月 17 日に入手した追加情報：
治験薬の投与再開後に、本事象は再発しなかった。

治験薬の再投与は 2013 年 10 月 11 日に開始された。

2014 年 3 月 24 日に入手した追加情報：
帯状疱疹事象の発現日が 2013 年 9 月 4 日に修正された。入院日は 2013 年 9 月 12 日であった。

2014 年 8 月 28 日に入手した追跡情報：
ミコフェノール酸モフェチルの用量が 1 g に更新された。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
ミコフェノール酸モフェチルの用量が 500 mg 1 日 2 回に更新された。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
prednisone とミコフェノール酸モフェチルの投与が 2014 年 8 月 18 日に中止された。

安全性データベースの修正：
IB が更新されて、帯状疱疹は播種又は再発なしと記載された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	726
無作為化番号	4095
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1029952A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎、肺感染

23 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2013 年 12 月 19 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 244 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の気管支炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 8 月 29 日、被験者に咳嗽、喀痰、蛋白 4+、低補体価が認められた。治験薬の投与は中断された。2014 年 8 月 29 日からアンブロキソール塩酸塩 15 mg 1 日 2 回、セフォジジム 40 mg/日が開始された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 10 日に入手した追加情報：
併用薬に、アルファカルシドールとパントプラゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 244 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 2 又は中等度のループス腎炎とグレード 2 又は中等度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。被験者は酢酸プレドニゾン、バラシクロビル、セフォジジムと塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、メチルプレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩で治療された。2014 年 9 月 9 日、本事象は回復した。治験責任医師は、ループス腎炎及び肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

ナラティブコメント：2014 年 8 月 29 日、患者に咳嗽、喀痰、蛋白 4+、低補体価が認められ、入院が必要であった。最終診断は肺感染とループス腎炎であった。現在、患者は回復し、2014 年 9 月 9 日に退院した。

2014 年 11 月 19 日に入手した追加情報：
肺感染及びループス腎炎は軽快。

2015 年 2 月 3 日に入手した追加情報：
肺感染事象の転帰は 2014 年 9 月 9 日に回復。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は炭酸カルシウム 3 mg で治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、ループス腎炎及び肺感染と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	772
無作為化番号	5098
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1012054A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	蛋白尿

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 11 月 12 日から治験薬の投与が開始された。

2014 年 7 月 4 日、グレード 2 又は中等度の SLE 増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は最近、脱毛症、紅斑、下肢浮腫、蛋白尿、低蛋白血症を経験していた。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬の投与開始日は 2013 年 11 月 12 日であった。被験者は治験から離脱した。

2014 年 8 月 9 日に入手した追加情報：

クレアチニン 433 nmol/L、尿酸 629 nmol/L、腎機能は改善していなかったと報告された。被験者はメチルプレドニゾロンで治療された。被験者と家族は［削除］地域の他院に転院する計画であった。

2014 年 8 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 7 月 15 日、白血球数 5.3 × 10^9/L（3.8～10.8）、血小板数 43 × 10^9/L（100～300）。

被験者の状態は改善した。被験者の治療について利用可能な追加情報はなかった。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：
無作為化番号が追加された。診断検査が更新された。2014 年 7 月 4 日、ヘモグロビン 62 g/L、カリウム 5.63 mmol/L、クレアチニン 415 µmol/L、尿中蛋白 5.684 g/24h。2014 年 7 月 15 日、クレアチニン 455.2、ヘモグロビン 58 g/L、カリウム 4.1 mmol/L、ナトリウム 139 mmol/L、カルシウム 2.03 mmol/L、PT 8.7 秒、APTT 18 秒、フィブリノーゲン 2.616 g/L、INR 0.75、ESR 15 mm/h、クレアチニン 457.5 µmol/L。最新のクレアチニン値は約 250 µmol/L。本事象は更なる投与後に再発した。本事象は、2014 年 9 月 30 日に回復。2014 年 9 月 30 日、被験者は薬草療法を承諾し、28 mg メチルプレドニゾロン錠/日を服用したと報告した。1 週間後に被験者は退院した。

安全性データベース修正：
GSK 受理日が 2014 年 9 月 30 日に修正された。

2014 年 10 月 27 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、2010 年 2 月 3 日に被験者が SLE と診断されたと報告した。

2014 年 10 月 30 日に入手した追加情報：
併用薬に、ケト酸錠、ニフェジピン徐放錠、硫酸ヒドロキシクロロキン錠、ジピリダモール／ラベプラゾールナトリウム腸溶錠が含まれていた。

2014 年 12 月 10 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は、脱毛症、紅斑、下肢浮腫、蛋白尿、低蛋白血症であった。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に事象用語が蛋白尿に更新された。

2015 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
病歴に顔面紅斑が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、蛋白尿と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	251
無作為化番号	05001
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0860150A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

24 歳の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。2012 年 12 月 26 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、エソメプラゾールナトリウム、アルファカルシドール、及びアザチオプリンが含まれていた。

治験薬投与開始から 14 日後の 2013 年 1 月 9 日に、グレード 3 又は重度のループス腎炎増悪が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、ループス腎炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
病状はループス腎炎であった。
被験者は、メチルプレドニゾロン、低分子量ヘパリンカルシウム、アザチオプリン、炭酸カルシウム＋ビタミンで治療された。

2013 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
2013 年 1 月 29 日、本事象は回復した。

2013 年 1 月 31 日に入手した追加情報：
関連診断検査結果は、蛋白／クレアチニン比 1.525 mMG/MG であった。被験者はアレンドロン酸ナトリウムで治療された。
治験責任医師は、「ループス腎炎増悪、本被験者の SLE の主な臨床症状はループス腎炎で、標準的な治療後、症状は改善し、臨床検査指標も改善した」と報告した。

2013 年 1 月 31 日に入手した追加情報：
被験者は、トラセミド注射 20 mg 1 日 2 回を 2013 年 1 月 11 日から 2013 年 1 月 23 日まで投与され、ヒトアルブミン 10 g/日を 2013 年 1 月 11 日から 2013 年 1 月 23 日まで静脈内投与された。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
2013 年 1 月 9 日から投与した経口アレンドロン酸ナトリウム錠 70 mg 週 1 回、経口炭酸カルシウム錠 0.6 g/日は、メチルプレドニゾロンの使用経過における大腿骨骨頭壊死増悪の予

防のためであった。メチルプレドニゾロン 40 mg/日の静脈内投与が 2013 年 1 月 9 日から 2013 年 1 月 28 日まで実施された。

2013 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が追加された（上記参照）。エソメプラゾールナトリウムとアルファカルシドールは併用薬で、当初報告されたように SAE の治療のために投与されたものではなかった。

2013 年 6 月 6 日に入手した追加情報：
併用薬にアレンドロン酸ナトリウムが含まれていた。

2013 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
2012 年 12 月 26 日の診断検査の結果は、24 時間尿中蛋白 1972.2 mg（22～132 mg/24h）と蛋白／クレアチニン比 4.525 mMG/MG であった。

2014 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は 2007 年 11 月に SLE と診断された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
被験者はコルチコステロイドの使用中の大腿骨骨頭壊死増悪の予防にアレンドロン酸ナトリウムを投与された。

2015 年 6 月 30 日に入手した追加情報：
炭酸カルシウムとビタミン D3 咀嚼錠が併用薬として追加された。

2016 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬に、アルファカルシドール、漢方薬（Qingkailing）、フロセミド、カンゾウ（甘草）が含まれていた。

2016 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
本事象はループス腎炎増悪に変更された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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の関連性は否定できると考える。

被験者番号	262
無作為化番号	04067
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0953846A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

本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。2013 年 10 月 7 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

関連のある併用薬や病歴はなかった。

治験薬投与開始から 65 日後の 2013 年 12 月 11 日に、重度又はグレード 3 の発熱が生じた。被験者は入院した。記録された最高体温は 39.2℃であった。関連診断検査結果は提供されなかった。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、発熱源は不明と報告した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 2 月 20 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 1 月 14 日に回復した。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の回復日が 2013 年 12 月 18 日に更新された。治験責任医師は、本事象はループス再発と関連しているかもしれないと報告した。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は本事象のために治験から離脱した。

2014 年 4 月 3 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象時の病状は SLE であると報告した。

2014 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
本事象の結果、被験者が治験から離脱することはなかった。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
関連検査：WBC：1.4 × 10^9/L、PLT：142 × 10^9/L、NEU%：78.1%、PCT：0.06 ng/mL、C3：0.26 g/L、Ig G：18.9 g/L、C-反応性蛋白：12.30 mg/L、ANA：陽性、二本鎖 DNA：314.7 IU/mL。

追加情報

治験責任医師は、原因不明の発熱はSLE悪化と関連ありと判断した。

2015年4月10日に入手した追加情報：
併用薬にprednisoneとシクロスポリンが含まれていた。被験者は、SLE関連発熱に対して、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、硫酸ヒドロキシクロロキン、シクロスポリンで治療された。

2015年4月2日に入手した追加情報：
被験者は2014年12月16日から2014年12月18日までprednisone40 mg/日で治療され、2014年1月13日からは20 mg/日で治療され、2013年12月19日から2013年12月21日までメチルプレドニゾロン200 mg/日、2013年12月22日から2013年12月30日まで120 mg/日、2013年年12月31日から2014年1月9日まで80 mg/日、2015年1月10日から2015年1月12日まで60 mg/日で治療された。

2015年6月9日に入手した追加情報：
併用薬にソルメドロールが含まれていた。

とられた処置：治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。

2016年1月22日に入手した追加情報：
治療薬にセフロキシムアキセチル錠が含まれていた。

2016年1月22日に入手した追加情報：
併用薬に遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子、パントプラゾール、ロイコゲネノール、漢方薬、尿素、カンゾウエキスが含まれていた。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、発熱と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	003006
無作為化番号	7008
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116041
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	汎血球減少症、発熱

28 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週盲検試験に組み入れられた。2011 年 9 月 27 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 57 日後の 2011 年 11 月 23 日に、グレード 2 の SLE 再発が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、SLE 再発は治験薬の投与と関連なしと報告した。

2011 年 12 月 1 日に入手した追加情報：
2011 年 9 月 13 日
被験者が GSK 1550188 の同意書に署名した。
2011 年 9 月 27 日
治験薬 475 mg の 1 回目の投与。
2011 年 10 月 12 日
治験薬 475 mg の 2 回目の投与。
2011 年 10 月 15 日
白血球減少症（2000/mcL）と好中球減少症（760/mcL）。
2011 年 10 月 25 日
治験薬 475 mg の 3 回目の注射。好中球減少症に進行なし。
2011 年 11 月 6 日
微熱、頭痛、咽頭痛が発現し、患者は薬剤を服用した（イブプロフェン錠と感冒用 OTC 薬）。
2011 年 11 月 7 日
被験者は我々の診療所を受診。主訴は咳嗽、疲労、筋肉痛、関節痛、左肘屈側の発疹であった。血小板減少症、肝機能不全、CRP 陽性が臨床検査で確認された。外来の医師は、感冒と診断し、PL 粉末（3 g/3×）を処方した。
2011 年 11 月 11 日
被験者は我々の診療所を再受診。だが、症状は持続しており、胸部 X 線検査に異常所見はなかった。外来の医師は、患者は改善していると評価し、PL 粉末、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、アンブロキソール塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩、アミノフェンを処方した。
2011 年 11 月 18 日

高熱（38.0℃）、咽頭痛、関節痛が発現した。被験者は我々の診療所を受診し、血液とX線の再検査が実施された。細菌感染の徴候はなかった。外来の医師は2011年11月11日に処方されたのと同じ薬剤を処方した。
2011年11月22日
被験者は治験薬の4回目の注射のために我々の診療所を受診した。蝶形皮疹、汎血球減少症、肝機能不全が発現したため、医師は治験薬の投与の中断を決定した。感冒に対する薬剤の投与も中止した。
2011年11月23日
高熱と重度の疲労が再発した。被験者はプレドニゾロン15 mgを静脈内投与された。治療にもかかわらず、発熱と疲労は改善しなかった。我々はループスの再発を疑い、患者は我々の病院を受診した。
2011年11月24日
臨床検査データから、溶血性貧血と骨髄抑制が明らかになった。汎血球減少症の検査のために骨髄穿刺が実施された。
2011年11月25日
血球貪食症候群のエビデンスはなかった。我々は、SAEはループスの再発によって生じたと評価した。プレドニゾロンの用量が60 mgに増量された。
2011年11月30日
発熱及び疲労はすぐに改善し、汎血球減少症は軽度になった。この段階でSAEの転帰は軽快。

最初にSLEが発現したのは2005年8月28日であった。治験責任医師は、SLE再発は最初のSLEが原因であったかもしれないと報告した。

2011年12月6日に入手した追加情報：
治験責任医師は、発熱及び疲労は治療にもかかわらず改善しなかったと報告した。2011年11月22日、新たに蝶形皮疹が発現した。治験責任医師はループスの再発を疑い、被験者は2011年11月23日に入院した。臨床検査結果からループス活動化による溶血性貧血と骨髄抑制が明らかになった。治験責任医師は、本事象はループス再発が原因であり、治験薬又は治験参加とループス再発に相関はないと報告した。治験責任医師は治験参加の継続は理にかなっていると判断した。

2012年2月2日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者はSLE再発（熱性汎血球減少症）に対して2011年11月23日からプレドニゾロンで治療されたと報告した。用量は2011年11月25日に60 mgに増量され、その後漸減され2012年2月2日以降は20 mgであった。。

2012年3月8日に入手した追加情報：

事象用語が SL 再発に修正された（汎血球減少症と発熱）。本 SAE の回復日は 2011 年 12 月 16 日（退院日）であった。2011 年 12 月 22 日に被験者が本治験から離脱したと報告された。

2012 年 3 月 15 日に入手した追加情報：
SLE 事象は 2011 年 12 月 16 日に回復した。

2012 年 4 月 18 日に入手した追情報：
SLE 再発（発熱）を治療するためにアセトアミノフェン 400 mg が 2011 年 11 月 23 日から 2011 年 11 月 24 日まで投与された。

2012 年 3 月 9 日に入手した追加情報：
中間照合の結果から、本事象の発現日が見落とされていることがわかった。本情報の受領日が 2012 年 3 月 9 日であることが確認された。

2013 年 6 月 13 日に入手した追加情報

［治療薬］
SLE 再発（発熱、汎血球減少症）に対して 2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 23 日にプレドニゾロン 20 mg/日の静脈内投与。

SLE 再発（発熱、汎血球減少症）に対して 2011 年 11 月 24 日～2011 年 11 月 24 日にプレドニゾロン 15 mg/日の経口投与、2011 年 11 月 25 日～2011 年 12 月 6 日に 60 mg/日の経口投与、2011 年 12 月 7 日～2011 年 12 月 22 日に 40 mg/日の経口投与。
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に対してアセトアミノフェン 400 mg を必要に応じて経口投与。
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発に起因する脱水の予防にビーフリード輸液 1000 mL/日の静脈内投与。
2011 年 11 月 24 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発に起因する脱水の予防に塩化ナトリウム／グルコース 200 mL/日の静脈内投与。

2013 年 8 月 5 日に入手した追加情報：

［治療薬］塩化ナトリウム／グルコースの適応の更新：
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に起因する脱水の予防に塩化ナトリウム／グルコース 200 mL/日の静脈内投与。

2013 年 8 月 14 日に入手した追加情報：

［治療薬］ビーフリード輸液の適応の更新：

2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に起因する脱水の予防にビーフリード輸液 1000 mL/日の静脈内投与。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、汎血球減少症及び発熱と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	003050
無作為化番号	7530
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201210594
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	SLE 関節炎

22 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の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 2012 年 1 月 6 日から 2012 年 7 月 13 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 161 日後の 2012 年 6 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 関節炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～継続）、及びミゾリビン 150 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 23 日～継続）による治療を受けた。治験薬の投与は 2012 年 7 月 13 日に中止した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、SLE 関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 8 月 3 日に入手した追加情報：
追加の治療薬として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1D（静注、2012 年 8 月 3 日～継続）が報告された。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 1 月 6 日：治験薬（ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボ）の投与を開始。
2012 年 6 月 15 日：SLE 関節炎が悪化していた。
2012 年 7 月 5 日：プレドニゾロンを 8 mg/日から 15 mg/日に増量（経口）。
2012 年 7 月 13 日：SLE 症状の主に関節炎が悪化していたため、プレドニゾロンを 13 mg/日から 20 mg/日に増量（経口）。プレドニゾロンの増量は試験治療の中止基準を満たしたため、被験者は治験から離脱した。
2012 年 7 月 23 日：プレドニゾロンを 20 mg/日から 40 mg/日に増量し（経口）、ミゾリビン 150 mg/日を追加。
2012 年 8 月 1 日：症状が持続していたため、被験者は入院した。
報告時点で、本事象が自然に生じたのか、それとも治験薬によって引き起こされた可能性があるかどうかは不明であった。

2012 年 8 月 6 日に入手した追加情報：

関連のある併用薬が報告された。治療薬の投与情報が次のように更新された：プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～2012 年 8 月 5 日）、25 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 8 月 6 日～継続）。SLE 関節炎悪化に対し、被験者はミゾリビン 150 mg 1 日 1 回の経口投与を受けた（2012 年 7 月 23 日～継続）。SLE 関節炎悪化に対し、被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回の静脈内投与を 2012 年 7 月 23 日から 2012 年 8 月 5 日まで受けた。

2012 年 8 月 20 日に入手した追加情報：
治療薬メチルプレドニゾロンの投与情報を以下のように修正した：
［治療薬］
SLE 関節炎悪化治療のため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回静注、2012 年 8 月 3 日～2012 年 8 月 5 日、及び 2012 年 8 月 17 日～2012 年 8 月 19 日。

2012 年 9 月 12 日及び 14 日に入手した追加情報：
関連のある病歴には、高血圧、骨粗鬆症、シェーグレン症候群、便秘、内痔核、月経痛、及び緊張性頭痛が含まれた。被験者はプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2012 年 9 月 14 日に回復した。事象の因果関係は「あり」から「なし」に更新された。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 8 月 3～5 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 8 月 6 日：プレドニゾロンを 50 mg/日に減量
2012 年 8 月 17～19 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 8 月 20 日：プレドニゾロンを 40 mg/日に減量
2012 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 2 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 9 月 3 日：プレドニゾロンを 35 mg/日に減量
2012 年 9 月 14 日：一般症状が改善したため、被験者は 9 月 16 日に退院する予定。プレドニゾロンを 30 mg/日に減量

本事象は、長い期間をかけて悪化したことに起因する可能性が高いため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 9 月 27 日に入手した追加情報：
治療薬 - SLE 関節炎悪化に対し、プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～2012 年 8 月 5 日）、25 mg 1 日 2 回（経口、2012

年 8 月 6 日～2012 年 8 月 16 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 8 月 20 日～2012 年 8 月 30 日）、17.5 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 9 月 3 日～2012 年 9 月 13 日）、15 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 9 月 14 日～継続）。SLE 関節炎悪化の治療のため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回（静注、2012 年 8 月 3 日～2012 年 8 月 5 日、2012 年 8 月 17 日～2012 年 8 月 19 日、及び 2012 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 2 日）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	003085
無作為化番号	7755
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201314705
投与群	プラセボ注射液 ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肛門性器疣贅

28 歳の女性被験者は、北東アジアでの第 III 相 BEL113750 試験を完了した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を投与する GSK 依頼の非盲検多施設共同継続投与試験に組み入れられた。被験者は治験薬のベリムマブ 10 mg/kg/日の静脈内投与を 2012 年 12 月 27 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

2012 年 11 月 30 日、グレード 2 又は中等度の尖圭コンジローマが発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、尖圭コンジローマは治験薬による治療と関連しておらず、本事象は［その他の要因］によるものであったかもしれないと報告した。

［関連のある治療薬］
尖圭コンジローマのため、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 1 日 3 回（経口、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 20 日）
尖圭コンジローマのため、イミキモド 5% N/A MG 頓用（局所、2013 年 3 月 28 日～2013 年 6 月 9 日）
尖圭コンジローマのため、ジメチルイソプロピルアズレン 33% N/A MG 頓用（局所、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 16 日）
尖圭コンジローマのため、補中益気湯エキス 7.5 g 頓用（経口、2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日）
尖圭コンジローマのため、フルオロウラシル軟膏 -999 APP Q3W（局所、2013 年 7 月 29 ～継続）

［全体的な叙述コメント］
2011 年 12 月 1 日：BEL113750 試験のインフォームドコンセント
2011 年 12 月 28 日：GSK1550188 の投与開始
2012 年 11 月 20 日：尖圭コンジローマが認められた（未治療）
2012 年 12 月 27 日：BEL114333 に移行
2013 年 6 月 10 日：電気メスを使用して焼灼装置によって疣贅の除去を試みたが、完全には除去されなかった。
2013 年 12 月 2 日：被験者は麻酔下でのレーザー焼結のため入院した。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように置き換えた：

尖圭コンジローマのため、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 3D（経口、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 20 日）

尖圭コンジローマのため、イミキモド 5% N/A MG 1 日 1 回（局所、2013 年 3 月 28 日～2013 年 6 月 9 日）

尖圭コンジローマのため、ジメチルイソプロピルアズレン 33% N/A MG 1 日 1 回（局所、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 16 日）

尖圭コンジローマのため、補中益気湯エキス 7.5 g 1 日 3 回（経口、2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日）

尖圭コンジローマのため、フルオロウラシル軟膏 -999 APP Q3W（局所、2013 年 7 月 29 日～継続）

［全体的な叙述コメント］

2013 年 12 月 3 日：被験者はこの病院で尖圭コンジローマに対する外科手術を受けた。

2013 年 12 月 4 日：被験者は退院した。

［追加又は変更された情報］

1) 転帰を更新

2) 叙述を更新

3) 治療の詳細を更新

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように追加された：2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日、Yokuinin（投与量）3 錠（頻度）1 日 3 回（経路）経口（主な適応）尖圭コンジローマ（薬剤の種類）治療薬　［追加又は変更された情報］1）治療薬を更新

2013 年 12 月 26 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように更新された：2013 年 7 月 29 日、5-フルオロウラシル軟膏（投与量）-999APP（頻度）Q3W（経路）局所（主な適応）尖圭コンジローマ（薬剤の種類）治療薬

［追加又は更新された情報］

1）治療薬を更新

2014 年 1 月 9 日に入手した追加情報：

事象発現日が 2012 年 11 月 30 日 12:00 に修正された。また、BEL113750 試験に対する実施医療機関番号は 085370 と報告された（被験者番号及び無作為化番号は BEL114333 試験と同じ）。

2014 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
最大の重症度：中等度（軽度から修正）

2014 年 10 月 22 日に入手した追加情報：

2011 年 12 月 1 日：BEL113750 試験のインフォームドコンセント、2011 年 12 月 28 日：治験薬の投与開始、2012 年 11 月 20 日：尖圭コンジローマが認められた（未治療）、2012 年 12 月 27 日：BEL114333 試験に移行、2013 年 6 月 10 日：電気メスを使用して焼灼装置によって疣贅の除去を試みたが、完全には除去されなかった、2013 年 12 月 2 日：被験者は麻酔下でのレーザー焼結のため入院した。2013 年 12 月 3 日、被験者はこの病院で尖圭コンジローマに対する外科手術を受けた。2013 年 12 月 4 日：被験者は退院した。

2015 年 7 月 1 日に入手した追加情報：
以下の情報が提供されたが、事象の転帰については前回報告からの更新情報はない。
2014 年 10 月 22 日の時点で、「軽快」が最終転帰である。被験者は 2014 年 1 月 23 日に治験から離脱した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：
本事象は盲検試験中に発現したため、治験実施計画書番号を継続投与試験 BEL14333 から BEL113750 試験に更新した。
盲検試験開始から発現までの時間は 338 日間であった。

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、肛門性器疣贅と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003145
無作為化番号	7518
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201208127
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	アレルギー性大腸炎

52 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する、52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のためベリムマブ又はプラセボの非経口投与を 2011 年 9 月 6 日から開始した。

併発疾患には、SLE 及び過敏性腸症候群が含まれていた。併用薬にはベタメタゾンが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2012 年 6 月 2 日に、軽度ではないアレルギー性大腸炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、ベタメタゾン、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、メトクロプラミド、アンブロキソール塩酸塩、電解質 nos、及びビフィズス菌による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。アレルギー性大腸炎の転帰は、2012 年 6 月 29 日に回復であった。

治験責任医師は、アレルギー性大腸炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2012 年 6 月 13 日、好酸球 6.4%（正常下限：2、正常上限：4）。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］
ループス腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、0.5 mg 1 日 1 回、経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 7.5 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 12.5 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 10 日～2012 年 6 月 12 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 13 日～継続

2012 年 6 月 14 日に入手した追加情報：

報告者が使用した事象用語がアレルギー性大腸炎に修正され、また、関連のある診断検査結果を入手した。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
治療薬（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、プレドニゾロン）の適応症がアレルギー性大腸炎に修正された。基礎疾患の過敏性腸症候群の発現日が報告された。

2012 年 6 月 29 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 6 月 29 日に回復した。プレドニゾロンの投与情報が更新された。

［関連のある併用薬／治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日、20 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 23 日～2012 年 6 月 25 日）

2012 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
治療薬の投与情報が更新された。好酸球の RR が提供された。
［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg 1 日 1 回静注、2012 年 6 月 26 日～2012 年 6 月 26 日
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～継続）

2012 年 8 月 24 日に入手した追加情報：
治療薬ベタメタゾンの投与情報が更新された。

［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）。

2012 年 9 月 28 日に入手した追加情報：
治療薬「ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム」が「ベタメタゾン」に修正された。

［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾン 0.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日）、1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
関連のある治療薬プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg が静注から経口に更新され、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 20 mg が静注から経口に更新された。

2013 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
治療薬「プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム」が「プレドニゾロン」に修正された。

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
無作為化番号：07518

更なる投与後の再発：該当なし

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報；

［全体的な叙述コメント］を追加：
入院：2012 年 6 月 8 日、退院：2012 年 6 月 29 日

2014 年 2 月 7 日に入手した追加情報：

［全体的な叙述コメント］2012 年 6 月 14 日に報告された一文が以下のように更新された（「好酸球性大腸炎」を括弧に入れて記載）：
被験者の臨床症状（下腹部痛、下痢、発熱）、超音波検査／CT 所見（腸壁肥厚）、及び末梢血の好酸球増加症（6.4%）から、アレルギー性大腸炎（好酸球性大腸炎）と診断した。

2014 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］を更新：
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日）（薬剤の種類：治療薬）
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロン 6.7 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 6 月 23 日～2012 年 6 月 25 日）、7.5 mg 1 日 2 回（経口）（薬剤の種類：治療薬）
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾン 0.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日）、0.75 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）（薬剤の種類：治療薬）
SLE のため、ベタメタゾン 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）（薬剤の種類：併用薬）

2014 年 3 月 7 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］を修正：
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、12.5 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日）（薬剤の種類：治療薬）

2014 年 3 月 14 日に入手した追加情報：

［関連のある診断検査結果］
腹部 CT でアレルギー性大腸炎が示唆され、腹部エコー検査を 2 回実施（2012 年 6 月 8 日、2012 年 6 月 11 日）。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬を更新：アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 18 日）（薬剤の種類：治療薬）

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
SAE に対する治療薬が追加された。

通知 E メールを 2015 年 4 月 22 日に出したが、新規又は更新情報は入手しなかった。

InForm 通知を 2015 年 6 月 5 日に出したが、新規又は更新情報は入手しなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、アレルギー性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	003284
無作為化番号	7017
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201210652
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	肺炎

53 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の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 2012 年 1 月 25 日から 2012 年 7 月 4 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 186 日後、最終投与から 25 日後の 2012 年 7 月 29 日に、肺炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与を 2012 年 7 月 4 日に中止し、被験者は治験から離脱した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 8 月 10 日に入手した追加情報：

2012 年 7 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。2012 年 7 月 29 日、被験者は息苦しさを感じ、胸痛があった。2012 年 8 月 1 日、胸痛が持続していた。血沈 86 mm/1h、C-反応性蛋白 0.55 mg/dL、白血球 6,500、炎症反応は軽度であった。同日、被験者は胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を受け、肺炎が認められた。被験者は、レボフロキサシン水和物 500 mg 単回投与による治療を受けた。2012 年 8 月 2 日、被験者は肺炎のため入院した。被験者は、アジスロマイシン水和物（500 mg/日、2012 年 8 月 2 日～2012 年 8 月 4 日）、及びアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（1.5 g 1 日 2 回、2012 年 8 月 2 日～2012 年 8 月 7 日）による治療を受けた。2012 年 8 月 6 日、血沈 98 mm/1h、C-反応性蛋白 0.37 mg/dL、白血球 2,700、炎症反応は改善した。胸痛は軽減した。胸部 X 検査にて、肺炎は軽快していた。2012 年 8 月 9 日、胸部 CT にて、肺炎は軽快していることが示された。2012 年 8 月 10 日、被験者は退院した。病因の同定は不明であった。治験責任医師は、「本事象は治験薬投与中に生じたため、肺炎は治験薬と多分関連ありと判断した」と述べた。

2012 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
事象の転帰は、CRP 0.10 mg/dL 未満にて 2012 年 8 月 29 日に回復へと更新された。

2012 年 9 月 5 日に入手した追加情報：

プレドニゾロン及びシクロスポリンが併用被疑薬として報告された。追加の関連のある診断検査結果を入手した。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 8 月 29 日、血沈 74 mm/1h、CRP <0.10 mg/dL、WBC 3,400、炎症性反応が認められないため、肺炎は回復した。

本事象は薬剤投与中に生じたため、肺炎は治験薬、プレドニゾロン、及びシクロスポリンと多分関連ありと判断された。

2012 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
関連のある診断検査結果：
肺炎マイコプラズマ抗原（-）、エンドトキシン 0.4 pg/mL、ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF >4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）、尿中レジオネラ菌抗原（-）、ツベルクリン検査（-）

2012 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
関連のある診断検査結果：
肺炎マイコプラズマ抗原（-）、エンドトキシン 0.4 pg/mL、ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF >4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）、尿中レジオネラ菌抗原（-）、ツベルクリン検査（-）

2012 年 9 月 25 日に入手した追加情報：

更なる投与後の再発：報告時点で不明。

2012 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
検体採取日を入手。関連のある診断検査結果：
検体採取日：2012 年 8 月 1 日
肺炎マイコプラズマ抗原（-）
エンドトキシン 0.4 pg/mL
ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF> 4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）
尿中レジオネラ菌抗原（-）
ツベルクリン検査（-）

［全体的な叙述コメント］誤植「Ndoral」を「Neoral」に訂正：
本事象は薬剤投与中に生じたため、肺炎は治験薬、プレドニゾロン及びシクロスポリン（Neoral）と多分関連ありと判断された。

2012 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2012 年 7 月 4 日の 15:12 に治験薬の最終注入を受けた。
治験責任医師は、感染の型を特定することができなかった。

2013 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
感染の型は、右中葉及び下葉において特定されなかった。
被験者は、予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。
被験者に感染性の既往はなかった。
事象発現前の最終注入日は、2012 年 7 月 4 日の 15:12 であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	1114
無作為化番号	4054
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0914580A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	椎間板突出

27 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

2013 年 8 月 4 日、グレード 3 又は重度の腰椎骨折が発現した。患者は入院した。治験薬の投与は中断した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腰椎骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 17 日及び 25 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 16 日後の 2013 年 8 月 4 日に、グレード 3 又は重度の腰椎椎間板ヘルニアが発現した。被験者は入院した。被験者は、サケカルシトニン及びグルコン酸カルシウム注入剤による治療を受けた。治験薬の投与は中断／延期した（最終投与日：2013 年 8 月 2 日）。本事象は 2013 年 8 月 19 日に回復した。次の治験薬は 2013 年 9 月 16 日に投与された。治験責任医師は、腰椎椎間板ヘルニアが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は CT スキャンを受けた（これ以上の情報は提供されていない）。被験者は「lumbar keyboard highlight」と診断され、腰椎手術を受け、2013 年 8 月 19 日に退院した。

2013 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は 腰椎椎間板ヘルニアと診断された。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
腰椎 L5/S1 において CT を実施した。手術記録によると、麻酔後、4-5 中央縦切開後の中央から、約 12 cm 長の、層状切断、電気焼灼単位血液、脊椎側筋切開で、腰椎 4-5、4、5 に両側インプラントメタルバー固定接続を示し、その後、完全にクリーンな縫合、滅菌包帯、ICU。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、報告事象名は腰椎椎間板ヘルニアに更新された。

2016 年 1 月 6 日に入手した追加情報：

腰椎椎間板ヘルニアの終了日は 2015 年 12 月 30 日に変更された。
併発疾患には SLE が含まれた。発現日は 2009 年 6 月。
2015 年 12 月 9 日の臨床検査には以下が含まれた：
RBC 数 3.68 10x12/L（正常下限：3.8、正常上限：5.1）
リンパ球数 18.6%（正常下限：20、正常上限：50）
リンパ球数 1.02 10x12/L（正常下限：1.1、正常上限：3.2）
単球数 11.3%（正常下限：3、正常上限：10）
単球数 0.62 10x12/L（正常下限：0.1、正常上限：0.6）
好塩基球数 1.2%（正常下限：0、正常上限：1）
好塩基球数 0.07（正常下限：0、正常上限：0.06）
ヘマトクリット 35.5%（正常下限：40、正常上限：50.0）
クレアチン 111 umol/L（正常下限：59、正常上限：104）
尿中ミオグロビン 522 umol/L（正常下限：150、正常上限：440）
腰椎 X 線検査：結果は提供されていない
治験責任医師の文章：
被験者は 2 年前に腰椎手術を受けて固着釘を埋め込んだ。したがって今回、再手術を実施し、本 SAE の場所にある釘を取り出す。被験者は 2015 年 12 月 8 日に入院し、2015 年 12 月 17 日に退院した。被験者は 2015 年 12 月 30 日に完全に回復した。
治療薬には、セフテゾールナトリウム、ossotide、糖質＋電解質 nos＋脂肪＋線維＋ミネラル nos＋蛋白質、複合リン酸二水素カリウムが含まれた。

2016 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
治験責任医師の文章：
被験者は電話で、2013 年 8 月 4 日に腰椎を骨折し、入院したと述べたが、その時私は全ての医療記録を入手しなかった。2013 年 10 月 17 日、私は医療記録を入手し、被験者は腰椎椎間板ヘルニアと診断され、医師は腰椎手術を実施し、被験者は回復して 2013 年 8 月 19 日に退院した。

2016 年 1 月 8 日に入手した追加情報：
手術記録：麻酔後、4-5 中央縦切開後の中央から、約 12 cm 長の、層状切断、電気焼灼単位血液、脊椎側筋切開で、腰椎 4-5、4、5 に両側インプラントメタルバー固定接続を示し、その後、完全にクリーンな縫合、滅菌包帯。

2015 年 1 月 5 日：
これは SAE のフォローアップ症例であり、被験者は 2 年前に腰椎手術を受けて固着釘を埋め込んだ。したがって今回、再手術を実施し、本 SAE の場所にある釘を取り出す。被験者は 2015 年 12 月 8 日に入院し、2015 年 12 月 17 日に退院した。被験者は 2015 年 12 月 30 日に完全に回復した。

2016 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
本事象の重症度を中等度から軽度に更新した。治験薬に対して取られた処置は投与中断であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	153
無作為化番号	5010
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000099
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	血中クレアチニン増加

30 歳の男性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの周期的な静脈内投与を 2013 年 3 月 15 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 87 日後の 2014 年 6 月 10 日に、グレード 3 又は重度のクレアチニン増加が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。クレアチニン増加の転帰は、2014 年 6 月 20 日に回復であった。

治験責任医師は、クレアチニン増加がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
本事象の発現日を 2014 年 6 月 7 日に更新した。本事象の転帰日を 2014 年 8 月 29 日に更新した。

併用薬には、プレドニゾロン酢酸エステル、ミコフェノール酸モフェチル、及びヒドロキシクロロキンが含まれた。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 6 月 11 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 18 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、血中アルブミン 41 g/L（正常下限：35、正常上限：55）、血中クレアチニン 115 umol/L（正常下限：20、正常上限：106）、血中尿素 5.26 mmol/L（正常下限：2.9、正常上限：8.3）、高比重リポ蛋白 142 g/L（正常下限：110、正常上限：160）、血小板数 181 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、尿蛋白 42、尿蛋白 42（単位不明）、白血球数 5.26 x 10^9/L（正常下限：4、正常上限：10）、尿中赤血球 15 u/L、低補体 3。

全体的な叙述コメント：
被験者のクレアチニンは治験中に異常値となった。治験責任医師は、ループス腎炎が原因であると考えた。クレアチニン値上昇が続いたため、被験者はループス腎炎の状態を確認するため腎穿刺を受けることにした。しかし、入院後、クレアチニンは正常値に戻り、腎穿刺

は行われなかった。被験者は 2014 年 6 月 13 日に退院した。その後、クレアチニンは 2014 年 8 月 29 日に正常値に戻った。

2014 年 11 月 22 日に入手した追加情報：
関連検査：2014 年 12 月 9 日、腎生検 - 結果は不明。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 12 月 5 日、血中免疫グロブリン M 0.347 g/L、C-反応性蛋白 6.86 mg/L、カルジオリピン抗体 5.9、補体因子 C3 <20 IU/L。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：
Prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、及びヒドロキシクロロキンを併用薬から治療薬に更新した。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 6 月 11 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 u/L（正常下限：7、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 18 u/L（正常下限：13、正常上限：35）、血中アルブミン 41 g/L（正常下限：40、正常上限：55）、血中クレアチニン 115 umol/L（正常下限：45、正常上限：84）、血中カリウム 4.05 mmol/L（正常下限：2.8、正常上限：6.0）、血中尿素 5.26 mmol/L（正常下限：2.8、正常上限：7.2）、高比重リポ蛋白 142 g/L（正常下限：115、正常上限：150）、血小板数 181 x 10^9/L（正常下限：125、正常上限：350）、尿蛋白 42、尿蛋白 42（単位不明）、白血球数 5.26 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：9.5）。

2014 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
ヒドロキシクロロキンを 2014 年 9 月 26 日に最終投与した。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、本事象の発現日を 2013 年に訂正した。
事象名を、ループス腎炎に起因する血清クレアチニン高値に更新した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2013 年 3 月 15 日に受け、最終投与を 2014 年 2 月 21 日に受けた。被験者は非盲検での治験薬投与を 2014 年 3 月 14 日から開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、血中クレアチニン増加と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	592
無作為化番号	04127
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK009035
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	血管炎

57 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2014 年 2 月 24 日から開始した。

併用薬には、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、及びアムロジピンベシル酸塩が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 300 日後の 2014 年 12 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の血管炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、アルプロスタジル、及びタンジンによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。血管炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、血管炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は左足のつま先に痛みがあり、1 ヵ月間にわたり左足の第 2 趾に皮膚潰瘍形成が認められた。現在、左足の第 2 趾に痂皮がある。左足血管炎と考えられる。被験者は 2015 年 1 月 18 日に、更なる治療のため入院した。身体診察：被験者は正常な状態であった。脛骨正面の皮膚に斑状出血あり。左足の第 2 趾に痂皮が形成されていた。

2015 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は回復し、2015 年 1 月 29 日に退院した。

2015 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は、左足血管炎（SLE 関連）のためメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2810
無作為化番号	06253
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0944888A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	慢性膵炎

27 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 11 月 8 日から開始した。

治験薬投与開始から 368 日後の 2013 年 11 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、慢性膵炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

メディカルモニターを介して 2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
2012 年 10 月 27 日、被験者は膵炎の自覚症状を伴わずにスクリーニングを受けた。
治験責任医師によると、被験者は組み入れられ、スクリーニング来院以降、膵炎の症状はなかった。2013 年 11 月 12 日、被験者は来院し、CT スキャン後に慢性膵炎と最初に診断された。

実施医療機関のスタッフは、カルテを見直した後、被験者はスクリーニング前の 2012 年 6 月に CT 後に膵嚢胞と診断されていたことに気付いた。

2013 年 11 月 29 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 11 月 16 日に回復した。治験薬の投与は中断した。

2013 年 12 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬には、ファモチジン、塩化ナトリウム、パントプラゾール、カモスタットメシル酸塩、チアミン塩酸塩、ベンフォチアミン／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン、レバミピド、塩酸メトクロプラミド、パンクレアチン、pinene／camphene／cineol／menthone／メントール／borneol、スクラルファート、及びラニチジン塩酸塩が含まれた。

被験者はケノデオキシコール酸による治療を受けた。
関連のある臨床検査には以下が含まれた：C-反応性蛋白 2.49 mg/dL（正常範囲：0.00～0.30）（2013 年 11 月 11 日）、2.95 mg/dL（2013 年 11 月 14 日）；好中球 85.6%（正常範囲：40.0～75.0）（2013 年 11 月 11 日）、68.1%で正常範囲内（2013 年 11 月 14 日）。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：
慢性膵炎の事象の転帰を「軽快」に更新した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱したと、治験責任医師は報告した。

2014 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
既往歴には嘔吐が含まれた。事象発現時の医学的状態には心窩部痛が含まれた。

2014 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は 2013 年 12 月 3 日に治験から離脱したことを確認した。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
被験者は治験から離脱しなかった。被験者は 2014 年 9 月 4 日に慢性膵炎から回復した。

2015 年 7 月 20 日に入手した追加情報：
治験薬投与は 10 mg/kg で継続され、事象発現日は 2013 年 11 月 11 日であったと、治験責任医師は報告した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
慢性膵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	003146
無作為化番号	7520
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201115415
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	仙骨骨折

57 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボ（点滴静注）投与を 2011 年 9 月 14 日から開始した。2011 年 9 月 28 日、不明の投与量に変更した。2011 年 10 月 12 日、不明の投与量に変更した。

併用被疑薬には、SLE に対するプレドニゾロン錠が含まれていた。

併発疾患には、SLE 及び恥骨骨折が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2011 年 11 月 4 日に、グレード 3 又は重度の仙骨骨折が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。仙骨骨折の転帰は、2012 年 5 月 10 日に回復であった。

治験責任医師は、仙骨骨折がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2011 年 12 月 20 日に入手した追加情報：
本事象は 2011 年 12 月 19 日に改善し、同日、患者は退院した。

2012 年 5 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は入院し、歩かないようにしていると報告された。股関節は弾性バンドベルトで保護されていた。
本事象は、2012 年 5 月 10 日に回復したと判断された。

2015 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
関連のある医学的状態の恥骨骨折は 2012 年 5 月 10 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、仙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	1401
無作為化番号	05200
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK044415
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹、上腕骨骨折

51 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 5 月 23 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 196 日後の 2014 年 12 月 5 日に、グレード 1 又は軽度の上腕骨骨折が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。追加の事象には、2014 年 12 月 14 日のグレード 1 又は軽度の帯状疱疹が含まれ、重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、ガンシクロビル、アミノ酸 nos＋カルシウム＋リン＋ポリペプチド（nos）（Ossotide）、チアミン塩酸塩（ビタミン B1）、シアノコバラミン（ビタミン B12）、及びガバペンチンによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。上腕骨骨折の転帰は軽快であった。追加事象の転帰には、帯状疱疹（軽快）が含まれていた。

治験責任医師は、上腕骨骨折及び帯状疱疹がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者より電話があり、2014 年 12 月 14 日に、左股関節、左外側大腿、左足及びつま先の帯状疱疹が発現し、治療のため［削除］に滞在したと報告された。使用した薬剤は、ガンシクロビル、アミノ酸 nos＋カルシウム＋リン＋ポリペプチド（nos）（Ossotide）、ビタミン B1、B12、ガバペンチンであった。現在、被験者はまだ入院しており、SAE は治験薬とは関連なしである可能性がある。軽度の SAE であり、医師は本剤が無効になっているかどうか依然として分からず、引き続き被験者を観察して状況を追跡し、追加情報をタイムリーに報告する。

被験者が医師に語ったところによると、被験者は転倒し、その後［削除］に滞在し、左上腕骨頚骨折のため整形外科手術を受けた。被験者は 2014 年 12 月 5 日に退院した。軽度の SAE であり、医師は本剤が無効になっているかどうか依然として分からず、引き続き被験者を観察して状況を追跡し、追加情報をタイムリーに報告する。

2014 年 12 月 30 日に入手した追加情報：

被験者が発現した重篤な有害事象である左上腕骨頚骨折は、2014 年 12 月 30 日に回復した。

治験責任医師の文章：
被験者 001,401 はスクリーニングを受け、2014 年 5 月 21 日に同意説明文書（ICF）に署名し、SLE 治療に対する臨床試験 GSK1550188 に 2014 年 5 月 23 日に組み入れられた。同時に、治験薬を初めて使用した。2014 年 12 月 30 日に患者より連絡があり、帯状疱疹は回復したが、左脚神経痛は残るだろうと私に言った。現在、患者はガバペンチン 0.3 g、1 日 2 回（経口）を使用していた。患者は 2014 年 12 月 30 日に退院した。

2015 年 1 月 4 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象は 2015 年 1 月 4 日に回復した。左上腕骨頚骨折の回復日は 2014 年 12 月 14 日に更新された。

治験責任医師の文章：
2014 年 12 月 5 日、救急にて、左総頚動脈神経叢麻酔、左上腕骨外科頚骨折に対する観血的整復及びチタンプレート固定を入院中に実施。定期的な血液検査にて、リンパ球 0.45 * 10^9/L。2014 年 12 月 14 日に退院、退院時診断は左側の上腕骨外科頚骨折。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：
左上腕骨 AP 及び LAT に対する CT。被験者は 2014 年 12 月 30 日に回復し、退院した。被験者は、セフィキシム及びパントプラゾールナトリウムによる治療を受けた。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬にはセフメノキシム塩酸塩が含まれた。被験者は、伝統的な漢方薬による治療を受けた。

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬のアミノ酸＋カルシウム＋リン＋ポリペプチドは継続していた。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報；
SAE 調整により、報告事象名を右下肢帯状疱疹に更新した。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象の転帰を、回復（後遺症あり）に更新した。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
的を絞った追加情報を入手した。ヘルペス性病変は左下肢及び左足にあった。患部の皮節は提供されていない。帯状疱疹感染は皮膚播種性と考えられた。治験責任医師は、特定の器官系の関与を認識していなかった。関連のある診断的評価は実施されなかった。これは被験

者にとって初めての帯状疱疹エピソードであった。免疫抑制と関連する併用薬には、ガバペンチンカプセル（0.1 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 14 日）、ガバペンチンカプセル（0.2 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 15 日）、及びガバペンチンカプセル（0.3 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 16 日～継続）が含まれた。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
併発疾患には SLE が含まれた。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2014 年 5 月 23 日に受け、最終投与を 2015 年 4 月 20 日に受けた。被験者は、非盲検での治験薬投与を 2015 年 5 月 21 日に開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、帯状疱疹及び上腕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	234
無作為化番号	05155
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0972460A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性中耳炎

35 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2014 年 1 月 26 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には結節性甲状腺腫が含まれていた。

2014 年 2 月 4 日、急性中耳炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 6 日、血沈 8/10 mm/L（26）、ヘモグロビン 124 g/L（115～150）、リンパ球 1.59 x 10^9/L（1.1～3.2）、好中球 3.31 x 10^9/L（1.8～6.3）、血小板数 258 x 10^9/L（100～300）、及び白血球数 5.20 x 10^9/L（3.5～9.5）。被験者は、オフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止した。本事象は 2014 年 2 月 14 日に回復した。治験責任医師は、急性中耳炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
急性中耳炎は重度と報告された。本事象の結果として、治験薬の投与を中断／延期した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報；
被験者は 2014 年 2 月 26 日に治験から離脱した。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は、オフロキサシン 4 滴 1 日 3 回による治療を受けた。

2014 年 9 月 1 日に入手した追加情報；
オフロキサシンの投与開始日は 2014 年 2 月 7 日、投与終了日は 2014 年 2 月 14 日と報告された。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：

関連検査：尿検査：正常範囲内、生化学：正常範囲内（詳細情報は不明）

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 2 月 6 日、血沈 8/10（単位不明）（正常上限：26）、ヘモグロビン 124 g/L（正常下限：115、正常上限：150）、リンパ球 1.59 x 10^9/L（正常下限：1.1、正常上限：3.2）、好中球 3.31 x 10^9/L（正常下限：1.8、正常上限：6.3）、血小板数 258 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、及び白血球数 5.20 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：9.5）。日付不明、血中免疫グロブリン A 472.00 mg/L。日付不明、血中免疫グロブリン G 19.30 g/L。日付不明、血中免疫グロブリン M 1,480 mg/L。日時不明、血沈 87.0（単位不明）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、急性中耳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	716
無作為化番号	04557
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000546
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺高血圧症

20 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2013 年 10 月 25 日から開始した。

併発疾患には、SLE 及びループス腎炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン及びレフルノミドが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 336 日後の 2014 年 9 月 26 日に、グレード 3 又は重度の肺高血圧症が発現した。重篤度基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。肺高血圧症の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、肺高血圧症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：関連のある診断検査結果：軽度の大動脈弁閉鎖不全症、中等度の三尖弁閉鎖不全症

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：

追加情報：
被験者は胸部苦悶が悪化し、薬剤によるコントロールを受けていなかったため、9 月 26 日に入院を要した。治療については不明であり、被験者は引き続き入院中である。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬ヒドロキシクロロキン及びレフルノミドの投与経路は経口に更新された。

2014 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、及びシルデナフィルクエン酸塩による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止した（治験薬の投与中止後に肺高血圧症の改善なし）。ベリムマブ又はプラセボの

再投与に伴う肺高血圧症の再発の有無は「陽性」であった。肺高血圧症の転帰は、2014 年 10 月 10 日に回復であった。

治験責任医師は、肺高血圧症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：関連のある診断検査結果：軽度の大動脈弁閉鎖不全症、中等度の三尖弁閉鎖不全症
C3：0.8348/L、C4：0.0968/L

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：日付不明、血中免疫グロブリン A：1.468 /L。日付不明、血中免疫グロブリン G：3.338 /L。日付不明、血中免疫グロブリン M：0.348 /L

2014 年 11 月 10 日に入手した追加情報：
肺高血圧症治療のためシルデナフィルを使用した。

2014 年 11 月 19 日に入手した追加情報：
被験者は肺高血圧症から回復しつつあった。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
被験者は、メチルプレドニゾロン 40 mg による治療を 2014 年 9 月 28 日から 2014 年 9 月 29 日まで受け、prednisone 50 mg/日による治療を 2014 年 10 月 10 日から受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、肺高血圧症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1208
無作為化番号	05577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1009027A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肝機能異常

28 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の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 2014 年 6 月 4 日から開始した。

既往歴には、上気道感染が含まれていた。

盲検治験薬投与開始から 15 日後の 6 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。被験者は治験から離脱した。盲検治験薬投与開始から 19 日後の 2014 年 6 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。2014 年 6 月 19 日の臨床検査結果には以下が含まれていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ 1,279 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 630 U/L、アルカリホスファターゼ 149 U/L、γ－グルタミルトランスフェラーゼ 217 U/L、乳酸脱水素酵素 307 U/L。被験者は肝臨床検査値上昇のため、無症状ではあったが入院した。被験者は、減量したグルタチオン注射剤 1.8 g/日、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mg/日による治療を受けた。報告時点で、両事象は未回復であった。治験責任医師は、肝機能異常の両事象が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 23/24 日に入手した追加情報：
併用薬には pseudoephedrine HCI が含まれた。臨床検査データを更新した。

2014 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
肝機能異常の 2 事象は単一の事象に統合された。

治験薬投与開始から 15 日後の 2014 年 6 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。治験薬の投与を visit 4 で中断し、離脱はしなかった。肝保護を 9 日間行った後、2014 年 7 月 2 日にインデックスは正常に戻った。本事象は 2014 年 7 月 2 日に回復した。治験責任医師は、肝機能異常が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 16/17 日に入手した追加情報：
併用薬には、上気道感染に対する fang sheng tong ke li（漢方薬）及び luo hua zi zhu jiao nang （漢方薬）も含まれた。

発現日を 2014 年 6 月 20 日に変更した。転帰日を 2014 年 7 月 1 日に変更した。

逐語的文章：
更なる投与後の再発：現時点で不明。
全体的な叙述コメント：2014 年 6 月 13 日、上気道感染が突然発現した。5 日後、肝機能検査の値が上昇していることが判明した（2014 年 6 月 20 日）（SGOT 630 U/L、SGPT 1,279 U/L、AKP 149 U/L、GGT 217 U/L）。肝機能インデックス異常を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院したが、発熱やその他の不快感は伴わなかった。治療は、2014 年 6 月 24 日から 2014 年 7 月 1 日まで、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mL 1 日 1 回、及びグルタチオン 1.8 g 1 日 1 回の静脈内投与を含めて実施した。また、visit 4（V4）の投与を中断した。治療開始から 8 日後、インデックスが正常に戻り、患者は 2014 年 7 月 1 日に退院した。更なる経過観察は退院 1 週間後に実施された。患者は安定しており、WBC 6.8 x 10^9/L、RBC 3.73 x 10^12/L、PLT 278 x 10^9/L、ALT 27 IU/L、AST 28 IU/L であった。退院 2 週間後、患者の臨床検査結果は以下の通りであった：WBC 6.1 x 10^9/L、RBC 3.83 x 10^12/L、PLT 260 x 10^9/L、ALT 22 IU/L、AST 45 IU/L、患者は安定していた。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：
本 SAE は、以前に報告された別の SAE とは関連していなかった。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
発現日：2014 年 6 月 19 日～
回復日：2014 年 7 月 2 日～

更なる投与後の再発：なし～
全体的な叙述コメント：2014 年 6 月 13 日、上気道感染が突然発現した。5 日後、肝機能検査の値が上昇していることが判明した（2014 年 6 月 20 日）（SGOT 630 U/L、SGPT 1,279 U/L、AKP 149 U/L、GGT 217 U/L）。肝機能インデックス異常を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院したが、発熱やその他の不快感は伴わなかった。治療は、2014 年 6 月 24 日から 2014 年 7 月 1 日まで、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mL 1 日 1 回、及びグルタチオン 1.8 g 1 日 1 回の静脈内投与を含めて実施した。また、V4 の投与を中断した。治療開始から 8 日後、インデックスが正常に戻り、患者は 2014 年 7 月 1 日に退院した。更なる経過観察は退院 1 週間後に実施された。患者は安定しており、WBC 6.8 x 10^9/L、RBC 3.73 x 10^12/L、PLT 278 x 10^9/L、ALT 27 IU/L、AST 28 IU/L であった。退院 2 週間後、患者の臨床検査結果は以下の通りであった：WBC 6.1 x 10^9/L、RBC 3.83 x 10^12/L、PLT 260 x 10^9/L、ALT 22 IU/L、AST 45 IU/L、患者は安定していた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、肝機能異常と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	915
無作為化番号	04015
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0940658A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫

46 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 3 月 18 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には子宮類線維症が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、漢方薬、炭酸カルシウム＋ビタミン D3、及びメトプロロール酒石酸塩が含まれていた。

治験薬投与開始から 167 日後の 2013 年 9 月 1 日に、グレード 1 又は軽度の子宮類線維症が発現した。被験者は入院した。腹腔鏡下筋腫子宮摘出術を 2013 年 10 月 10 日に実施した。本事象は 2013 年 10 月 10 日に回復した。治験責任医師は、子宮類線維症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 16 日に入手した追加情報：
調整により、事象名を「子宮類線維症の悪化」更新した。

2014 年 5 月 26 日に入手した追加情報；」
医学的状態の子宮類線維症を、報告時点で継続中へと更新した。

2014 年 9 月 4 日に入手した追加情報：
併用薬 prednisone の終了日は 2014 年 7 月 9 日と報告された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2013 年 3 月 18 日に受け、最終投与を 2014 年 2 月 19 日に受けた。被験者は、非盲検での治験薬の投与を 2014 年 3 月 19 日に開始した。

2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は継続した。

追加情報：
治験責任医師の文章：患者は 4 年前に子宮筋腫（3 cm）を認め、2013 年 9 月 1 日のフォローアップ来院時に、超音波検査にて 6 cm と判明し、10 月 8 日には 8 cm と増大し、2013 年 10 月 10 日に腹腔鏡下筋腫子宮摘出術を実施した。患者は 2013 年 10 月 15 日に退院した。我々は、2013 年 10 月 28 日のフォローアップ来院中に本事象について知らされた。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
回復日を 2013 年 10 月 15 日に更新した。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
被疑者は、シャクヤクの総グリコシド 0.6 g 1 日 2 回の投与を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	1003
無作為化番号	4532
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0922564A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

39 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 27 日から開始した。

併用薬には、ammonium glycyrrhizate、prednisone、ビフィズス菌製剤、チアミン硝化物、ジピリダモール、及び glucosamine potassium sulfate が含まれていた。

2013 年 8 月 14 日に、グレード 3 又は重度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。又、約 38℃の発熱も発現した。治験薬の投与は中断された。被験者は、事象に対する対症療法として、メコバラミン錠及びミゾラスチンの投与を受けた。本事象は 2013 年 9 月 5 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 9 月 16 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹感染は、皮膚性であるとされた。治験責任医師は、具体的にどの臓器に侵襲したのか気づいていなかった。侵襲されたと特定された皮節は、C6、C7、及び C8 であった。全体的に侵襲されていた部分は、左手であった。これは、被験者にとっては初めての帯状疱疹であった。本事象に関与した可能性のある免疫抑制剤、又はその他の薬剤に関連した併用薬は、カルバマゼピン（100 mg、1 日 2 回）及びパントプラゾール（40 mg、静脈投与）であった。

2013 年 9 月 29 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、感染は皮膚症状-隣り合ってはいないが体の同じ側（すなわち、左 T1/L1）の 2 ヵ所以上の皮節、又は体の両側（すなわち、右 T1 及び左 S2）の皮節に限定されていたと報告した。

2013 年 11 月 27 日に追加情報を入手した：
本治験薬継続後に事象が再発したかどうかは不明であった。発現日が 2013 年 7 月 25 日に変更された。

2013 年 7 月 25 日、38℃の発熱を伴う帯状疱疹が発現し、2013 年 8 月 14 日に被験者は入院した。帯状疱疹が回復した後、被験者は退院したが、解熱はしていなかった。被験者は再入院した。この時、臨床検査結果及び体温は正常であった。治験責任医師は、2013 年 9 月 5

日に被験者を退院させることに決めた。帯状疱疹が発現している間は、治験薬の投与は中断された。

2014 年 1 月 14 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹の発現日が 2013 年 7 月 26 日に更新された。

2014 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
SLE 診断日は 2009 年 1 月 20 日であった。

2014 年 1 月 23 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 22 日、治験薬の投与が再開された。

2014 年 3 月 6 日に追加情報を入手した：
2013 年 11 月 26 日午前 9 時、帯状疱疹は回復した。

2014 年 5 月 7 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹の発現日が 2013 年 9 月 26 日に変更された。

2014 年 5 月 16 日に追加情報を入手した：
リコンシリエーションにより、事象用語が皮膚帯状疱疹に更新された。

2014 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
事象の発現日が 2013 年 7 月 26 日に変更され、回復日が 2013 年 9 月 5 日に変更された。

2015 年 12 月 10 日に追加情報を入手した：
治験実施施設は、当初、帯状疱疹のフォローアップフォーム バージョン 2 を提出し、感染皮節が異なる側で隣り合っているかどうかが不明であったため、スポンサーであるメディカルモニターが C6、C7、C8 皮節の場所について明らかにしようと試みた。2015 年 8 月 31 日、治験責任医師は、更新された帯状疱疹のフォローアップフォーム バージョン 3 を提出した。それによると、播種性帯状疱疹の定義では、3 ヵ所以上の隣り合った皮節を要するとのことであった。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
併用薬には、ammonium glycyrrhizate、prednisone、ビフィズス菌製剤 NOS（ビフィズス菌）、チアミン硝化物（ビタミン B1）、ジピリダモール、glucosamine sulfate、カルバマゼピン、パントプラゾール、メコバラミン（メコバラミン錠剤）、meprednisone、メチルプレドニゾン、etoricoxib（etoricoxib 錠剤）、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール（炭酸カルシウム D3 顆粒）、ランソプラゾール、パントプラゾールナトリウム、almagate（almagate 懸濁液）、レボフロキサシン塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、及び不明の薬剤が含まれていた。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した。

事象用語が皮膚帯状疱疹に変更された。

併用薬には、Ammonia Lin barbital 注、thymopentin 注、塩化カリウム持続徐放錠、モンテルカストナトリウム錠、ジピリダモール、CTM、Ferroids、Biphenyl benzyl azole クリームが含まれていた。

治療薬にはミゾラスチンが含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した。

盲検解除した。

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、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	1003
無作為化番号	4532
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0922564B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	不正子宮出血

39 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 27 日から開始した。

治験薬投与開始から 93 日後の 2013 年 9 月 28 日に、グレード 3 又は重度の閉経周辺期不正子宮出血が発現した。被験者は 10 日間入院した。関連する併用薬には、レボフロキサシン、トブラマイシン、赤血球製剤、ornidazole、及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物が含まれていた。治験薬の投与は中止された。本事象は 2014 年 1 月 15 日に回復した。治験責任医師は、不正子宮出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師のメモ：2013 年 9 月 28 日より月経周期が不規則になり始めた。治験責任医師は、被験者に婦人科医を紹介した。2013 年 11 月 7 日、漢方薬の経口投与が開始された。2013 年 11 月 14 日に再受診したが、月経不順は継続していた。治験責任医師は、再度婦人科クリニックを紹介したが、被験者は、漢方薬服薬の継続を望み、これを拒否した。2013 年 12 月 12 日の再受診時にも月経不順は継続していた。被験者はめまい感を訴えたが、婦人科クリニックに行くことは拒否し続けた。医療費の問題により、被験者は 2014 年 1 月に病院を出ることにした。2013 年 12 月 16 日、治験責任医師は、臨床検査実施施設より電話を受け、被験者のヘモグロビンが 79 g/L に低下していることを聞いた。治験責任医師は、被験者に電話をしたが、被験者は医療費返還問題のため、すぐに婦人科クリニックに行くことは拒否した。2014 年 1 月 6 日、被験者は建前上の入院をした。病院での診断は、閉経周辺期不正子宮出血及びヘモグロビン 75 g/L の貧血であった。治療後、臨床検査結果は、ヘモグロビン 116 g/L と正常化した。浮動性めまいの症状は消失した。地元の病院の医師は、2014 年 1 月 15 日に退院許可を出した。閉経周辺期不正子宮出血発現時、治験薬の投与は休止されていた。

2014 年 1 月 23 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 172 日後の 2013 年 12 月 16 日に、グレード 3 の貧血が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は休止された。本事象は、2014 年 1 月 15 日に回復した。治験責任医師は、不正子宮出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：

報告用語が閉経周辺期至急不正出血に更新され、治験責任医師は患者と話をし、その後、転帰日が 2014 年 3 月 11 日に変更された。被験者によれば、月経周期が正常化したとのことであった。

2014 年 3 月 26 日に追加情報を入手した：
貧血はグレード 2 又は中等度であり、前回報告されたように重度ではなかった。

2014 年 4 月 29 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、事象である閉経周辺期不正子宮出血の回復日を 2014 年 1 月 15 日に更新した。
2015 年 2 月 16 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、貧血は非重篤であることが確認され、削除された。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
併用薬には prednisone が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、不正子宮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	1005
無作為化番号	5072
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0938684A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	サルモネラ菌性関節炎

36 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を開始した（投与開始日不明）。

併用薬には、プレドニゾロン、詳細不明の薬剤、炭酸カルシウム＋ビタミン D、及び塩化カリウムが含まれていた。

2013 年 10 月 25 日に、グレード 3 又は重度の感染性関節炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、感染性関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 28 日に追加情報を入手した：
感染性関節炎への処置として薬剤投与は実施されなかったことが確認された。

2013 年 11 月 14 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 22 日に変更された。2013 年 9 月 24 日から左膝関節痛（皮膚の痛み増悪）が発現した。2013 年 10 月 27 日、被験者は入院し、2013 年 11 月 8 日に退院した。症状は回復しなかった。

2013 年 11 月 18 日に追加情報を入手した：
左膝感染、関節液培養の結果、サルモネラであることが報告された。

2013 年 12 月 3 日に追加情報を入手した：
チフス菌に対する培養報告書によると、アンピシリン、ピペラシン、トリメトプリム／sulfonamide、及びナリジクス酸に耐性があることを示していた。

2013 年 12 月 27 日に追加情報を入手した：
被験者は、病院でレボフロキサシン塩酸塩による治療を受けた。膝関節腫脹は回復したが、被験者は関節痛を訴えていた。2013 年 11 月 30 日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。

2013 年 10 月より感染症が発現したため、治験責任医師は、回復するまで治験薬による治療を中断することとしたと報告された。治験薬の投与は 3 回実施されず、現在は 4 回目である。

2013 年 12 月 27 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 22 日から重篤な本有害事象が発現した後、本事象は次第に増悪した。本報告時、事象は軽快している。

2014 年 1 月 7 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 24 日に更新された。

2014 年 1 月 13 日、2014 年 1 月 14 日及び 2014 年 1 月 15 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 10 月 28 日に更新された。

2014 年 1 月 17 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 22 日に更新された。サルモネラ菌性関節炎は 2013 年 12 月 25 日に回復した。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：
サルモネラ菌性関節炎の転帰日が 2014 年 3 月 11 日に変更された。

治験責任医師のメモ：2014 年 3 月に調査員が被験者に電話したところ、左膝関節痛は消失しており、自由に活動できるようになったとのことであった。

2014 年 4 月 29 日に追加情報を入手した：
サルモネラ菌性関節炎の転帰日が 2013 年 12 月 25 日に更新された。

2015 年 6 月 15 日に追加情報を入手した：
併用薬には、塩化カリウム持続徐放錠が含まれていた。

2016 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
併用薬には、プレドニゾロン、炭酸カルシウム＋ビタミン D、漢方薬の Hong hau huang se su、アルマゲート、及びパントプラゾールナトリウムが含まれていた。

被験者は、セフォペラゾンナトリウム、etricoxib、漢方薬 NOS、漢方薬 NOS、及びメチルプレドニゾロンにて治療を受けた。

2016 年 1 月 28 日に追加情報を入手した：
併用薬には合成アンモニウム注が含まれていた。

2016 年 1 月 29 日に追加情報を入手した：
併用薬には、Aminophenazoneco が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：

治験終了時の盲検解除が行われた。

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、サルモネラ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	1008
無作為化番号	4066
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0953880A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	マイコプラズマ性肺炎

22 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 25 日から開始した。

2013 年 11 月 15 日に、グレード 1 又は軽度のマイコプラズマ性肺炎が発現した。咳嗽も発現しており、当初、これに対して 1 週間アジスロマイシンにて治療を受けていた。咳嗽は軽快し始めたが、被験者によると、2013 年 12 月 4 日までに増悪し、2013 年 12 月 6 日にイートン菌抗体テストを受けた結果、陽性であった。2013 年 12 月 10 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、マイコプラズマ性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 26 日に追加情報を入手した：
追跡調査結果を入手した。感染部位は肺で、原因はマイコプラズマ菌であった。関連する臨床検査結果にて、IgM 0.57 であった。被験者は、経口アジスロマイシン 0.5 g 1 日 3 回及びラクトビオン酸アジスロマイシン 0.25 g x2 1 日 4 回の投与を受けた。治療には、塩化カリウム 400 mg/日（6 日間）レボフロキサシン塩酸塩、塩化ナトリウム注 0.6 g/日（5 日間）、及びラクトビオン酸アジスロマイシン注 0.5 g/日が含まれていた。エアロゾル吸入及びアンブロキソール塩酸塩注で改善が認められた。

被験者は、以前罹患した感染症に対してラクトビオン酸アジスロマイシンによる治療を受けたことがあった。アジスロマイシン錠も併用して服用していた。治験薬の最終投与は 2013 年 11 月 22 日であった。アジスロマイシンの最終投与日は 2013 年 11 月 20 日であった。

咳嗽の症状は軽快した。2013 年 12 月 16 日、被験者は退院した。経口アジスロマイシン及びアンブロキソール塩酸塩の投与が開始された。

2013 年 12 月 26 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎は軽快した（日付不明）。治験薬の投与は、重篤は本有害事象のため休止された。

2014 年 1 月 11 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 25 日、治験薬の投与が開始された。

2014 年 1 月 14 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎の発現日が 2013 年 12 月 5 日に更新された。

2014 年 1 月 17 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎は、2013 年 12 月 26 日に回復した。

2014 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 11 月 15 日に更新された。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：
関連する診断結果にはイートン菌抗体テスト（陽性）が含まれていた。
事象の転帰日が 2014 年 3 月 11 日午前 10 時に更新された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、マイコプラズマ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	2753
無作為化番号	6515
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0771789A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

28 歳の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開始した（投与開始日不明）。

本事象発現時の合併症には、全身性浮腫、悪心、及び経口摂取不良が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、フロセミド、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びアルブミンが含まれていた。

2011 年 12 月 15 日に、グレード 3 又は重度の SLE 再燃が発現した。被験者は入院した。被験者は、食欲不振、悪心、及び全身性浮腫を訴えて受診したと報告された。臨床検査では、血中尿素増加、クレアチニン 6.23 mg/dL（正常範囲：0.5～1.2）、カリウム 7.1 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1）が認められた。治験薬の投与は中断された。本報告時、本事象は未回復であった。プレドニゾロンが追加された。治験責任医師は、SLE 再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験下の併発症によるものである可能性があると判断した。

2012 年 1 月 9 日に追加情報を入手した：
被験者はミコフェノール酸モフェチルによる治療を受けていた。

2012 年 1 月 8 日に追加情報を入手した：
臨床検査値及び併用薬が追加された。本当の重篤な本有害事象の報告用語が SLE による腎症状の再燃であると報告された。高用量のステロイド療法にもかかわらず、腎機能の明らかな改善は認められなかった。最終的に、透析が開始された。2011 年 12 月 30 日以降、被験者は気管支炎に対して抗生剤を服用していた。

2012 年 2 月 3 日に追加情報を入手した：
報告用語が SLE 再燃からループス腎炎に更新された。

2012 年 2 月 14 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は中止され、再開はされなかった。

2012 年 2 月 22 日に追加情報を入手した：
本事象は、2012 年 1 月 7 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、本事象が治験参加に関連した活動により引き起こされたと考えた。

2012 年 3 月 2 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与開始日は、2011 年 12 月 14 日であった。治験薬の 0%が投与されたことがわかった。

2012 年 9 月 10 日に追加情報を入手した：
治験薬に対して取られた処置は、「投与量に変更なく継続」であったと報告された。

2012 年 11 月 26 日に追加情報を入手した。
治験薬に対して取られた処置は、「休止」であったと報告された。

2014 年 6 月 24 日に追加情報を入手した。
被験者は治験から脱落したと報告された。

2014 年 7 月 8 日に追加情報を入手した：
本事象の発現時間は不明であると報告された。

2014 年 7 月 21 日に追加情報を入手した：
2012 年 1 月 7 日、ポリスチレンスルホン酸 5 g 1 日 2 回による治療が実施された。

2014 年 9 月 11 日に追加情報を入手した：
被験者は治験から脱落していないと報告された。治験薬の投与量は変更されなかった。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した。
治験終了時の盲検解除が行われた。

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	1265
無作為化番号	05162
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1009020A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腎不全

29 歳の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 2014 年 2 月 17 日から開始した。

治験薬投与開始から 127 日後の 2014 年 6 月 24 日に、グレード 3 又は重度の腎機能不全が発現した。本事象は、医学的に重要なもの（処置を要するもの）であった。2014 年 6 月 24 日のクレアチニン値は 188 umol/L（正常範囲：44～124）であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、腎機能不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 6 月 26 日に追加情報を入手した：
重篤性基準として、「入院／入院延長を要するもの」が報告された。治験薬は 2014 年 2 月 17 日午前 10 時に開始されたと報告された。

2014 年 6 月 30 日に追加情報を入手した：
被験者には重篤な本有害事象に関連する病歴や危険因子はなかったと報告された。

2014 年 7 月 1 日に追加情報を入手した：
2014 年 6 月 16 日に治験薬の最終投与が実施された。

2014 年 7 月 10 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、初回報告時は、本事象の重篤性基準が「医学的に重要であるもの」であったことを確認した。追加情報にて、被験者が入院していたことが分かった。

2014 年 10 月 8 日に追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、中等度又はグレード 2 の両下肢の深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準には、GSK の判断による医学的に重要なものが含まれていた。ベリムマブの投与は、2014 年 6 月 16 日に中止された（治験薬の投与を中止するも有害事象に改善は認められず）。両下肢の深部静脈血栓症の転帰は、回復（転帰日：2014 年 10 月 6 日）であった。治験責任医師が、下肢の深部静脈血栓症とベリムマブが関連していると考えているかどうかは不明であった。

診断学的検査結果（記載がない場合、基準値未提供）：2014 年 9 月 21 日、超音波検査結果では、両下肢の深部静脈血栓症であった（基準値：不明）。2014 年 9 月 30 日、超音波ドップラー検査結果では、両下肢に重大な異常は認められなかった（基準値：不明）。

追加情報を入手した：

2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。2014 年 9 月 21 日、B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められた。2014 年 9 月 30 日のカラードップラー超音波検査による再検では、重大な異常は認められなかった。2014 年 10 月 6 日、被験者は退院した。

2014 年 11 月 25 日に追加情報を入手した：
ワルファリン、及び低分子ヘパリンによる治療が実施された。

2014 年 12 月 18 日に追加情報を入手した：
合併症には、全身性エリテマトーデスが含まれていた。

2015 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
腎不全の転帰が不明に更新された（被験者が治療終了後のフォロー完遂を拒否したため）。

2015 年 1 月 29 日に追加情報を入手した：
重篤な有害事象である腎機能不全は、2014 年 6 月 16 日午前 8 時 30 分に発現した。

2015 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、深部静脈血栓症（DVT）の事象は、症例 No. CN2014GSK000059 にて報告されていたことが確定された。本事象に関する全ての情報は、症例 No. B1009020A から削除し、症例 No. CN2014GSK000059 に追加された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
腎機能不全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	1265
無作為化番号	5162
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000059
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

29 歳の男性被験者は、北東アジア地域の全身性エリテマトーデス（SLE）を有する患者に対して、ベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを 52 週間投与する盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は、全身性エリテマトーデスに対して、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2014 年 2 月 17 日から開始した。

治験薬又はプラセボ投与開始から 216 日後の 2014 年 9 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準には、「入院を要するもの」が含まれていた。ワルファリンナトリウム（ワルファリン）及び低分子重量ヘパリンによる治療が実施された。治験薬又はプラセボに対して取られた処置は不明（治験薬の投与中止後の有害事象の転帰不明）であった。治験薬又はプラセボの再投与に伴う深部静脈血栓症の再発の有無は「不明」であった。深部静脈血栓症の転帰は未回復であった。治験責任医師は、深部静脈血栓症が治験薬又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連する検査：日付不明、B-超音波検査：両下肢の深部静脈血栓症を認める。

追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められたが、診断書は入手できていない。追加情報を入手した場合には、詳細情報が更新され、報告される。

2014 年 10 月 8 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、被験者が腎機能不全の結果、治験から脱落したと報告した。

2015 年 2 月 16 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、報告用語が両下肢の深部静脈血栓症に更新された。

2015 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
本事象は、2014 年 10 月 6 日に回復した。

追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。2014 年 9 月 21 日、B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められた。2014 年 9 月 30 日のカラードップラー超音波検査による再検では、重大な異常は認められなかった。2014 年 10 月 6 日、被験者は退院した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、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	1277
無作為化番号	04613
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1017902A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腎不全

33 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 5 月 21 日から開始した。

治験薬投与開始から 56 日後の 2014 年 7 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の腎機能不全が発現した。本事象は、医学的に重要なもの（処置を要するもの）であった。治験薬の投与は中断され、被験者は試験から脱落した。本事象は 2014 年 7 月 23 日に回復した。治験責任医師は、腎機能不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 28 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は中止された。

2014 年 7 月 28 日に追加情報を入手した。
被験者には明らかに関連する病歴や危険因子はなかった。治験薬の最終投与日は 2014 年 7 月 16 日であった。

2014 年 9 月 18 日に追加情報を入手した：
本事象に対する処置は実施されなかった。

治験依頼者の見解：
腎不全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	2516
無作為化番号	6528
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778033A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎

36 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。

2012 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の蜂巣炎が発現した。症状が増悪したため、被験者は 2012 年 1 月 19 日に入院した。右手背及び手関節に圧痛を伴う紅斑様発疹を呈していた。蜂巣炎と診断された。2012 年 1 月 18 日の関連する診断テストには、赤血球沈降速度（ESR）23 mm/hr（正常範囲：0～20）が含まれていた。セフカペンピボキシル塩酸塩による治療が実施された。治験薬の投与は継続された。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、手の蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 2 日に追加情報を入手した：
蜂巣炎は、2012 年 1 月 26 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、手の蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 4 月 16 日に追加情報を入手した：
被験者は、ムピロシン、propacetamol、Beecom Hexa、アスコルビン酸、セファゾリンナトリウム、及び morniflumate による治療を受けた。

2012 年 4 月 19 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 43 日後で最終投与から 29 日後の 2012 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の手の蜂巣炎が発現した。

2012 年 4 月 24 日に追加情報を入手した：
被験者は SLE に対して 2009 年 11 月 4 日から 2012 年 1 月 2 日まで、シクロスポリン 50 mg/日の投与を受けていた。シクロスポリンの投与量は、2012 年 1 月 3 日に 125 mg 1 日 2 回に増加され、2012 年 1 月 17 日までの 1 日の総投与量は 250 mg となっていた。その後、2012 年 1 月 18 日にシクロスポリンの投与量は 50 mg/日に減量され、そのまま継続された。治験実施施設は、被験者が 2011 年 12 月 6 日に割り付けられたことを確認した。125 mg 1 日 2 回というシクロスポリンの投与量は最大許容用量を超えており、これはプロトコール違反であった。

2012 年 5 月 1 日に追加情報を入手した：

被験者が 2011 年 11 月 16 日に割り付けられ、治験薬の初回投与が 2011 年 12 月 6 日に実施されていたことが確認された。割付時、被験者はシクロスポリン 50 mg/日の投与を受けていたが、これはプロトコールの最大許容用量（4 mg/kg/日）を超えるものではなかった。スクリーニング時の被験者の体重は 42.1 kg であり、168.4 mg までの投与が許されていた。シクロスポリンの投与量は、2012 年 1 月 3 日に 250 mg に増量された。

2012 年 5 月 11 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、重篤な本有害事象の結果、治験薬の投与量は変更されなかったと報告した。

2012 年 6 月 21 日に追加情報を入手した：
被験者は、血管炎が増悪したため、皮膚科医がシクロスポリンの投与量を増量し、2012 年 1 月 3 日から 2012 年 1 月 17 日に高用量のシクロスポリンの投与を受けた。シクロスポリンの投与量は、蜂巣炎のため、250 mg/日から 50 mg/日に減量された。蜂巣炎の原因は不明であった。

2013 年 12 月 24 日に追加情報を入手した：
本事象に対して、経口セフポドキシム プロキセチル 100 mg 1 日 2 回による治療が 2012 年 2 月 3 日から 2012 年 2 月 7 日まで実施された。

2014 年 4 月 2 日に追加情報を入手した：
追跡調査結果を入手した。
被験者は、側腹部の帯状疱疹、爪真菌症、及び足部白癬の感染症歴を有していた。
治験薬の事象発現前最終投与は 2011 年 12 月 20 日に実施された。

感染部位は、右第四指及び右手背であった。原因薬剤は不明である。血液検査は以下の通りであった：2012 年 1 月 20 日、白血球数 5760 /mm^3、ヘモグロビン 8.8 g/dL、血小板数 127 x10^3/mm^3、2012 年 1 月 18 日、ESR 27 mm/hr。2012 年 1 月 20 日の生化学検査では、AST 31 IU/L、ALT 24 IU/L、BUN 20 mg/dL、クレアチニン 0.97 mg/dL であった。培養検査、尿検査、及び免疫グロブリン値測定、X 線検査、CT/MRI スキャン等は実施されなかった。被験者はいかなる予防投与も受けていなかった。本事象に対する処置には、経口セフカペンピボキシル 200 mg 1 日 2 回（2012 年 1 月 18 日～2012 年 1 月 19 日）、セファゾリンナトリウム 1 g/日の静脈投与（2012 年 1 月 19 日から 2012 年 1 月 26 日）、セファゾリンナトリウム 1 g 1 日 2 回の静脈投与（2012 年 1 月 20 日～2012 年 1 月 25 日）、セフカペンピボキシル 1 日 2 回（2012 年 2 月 3 日～2012 年 2 月 7 日）が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、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	2516
無作為化番号	6528
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778033B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性精神病

36 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。

被験者は、2002 年 4 月に SLE と診断された。併用薬にはプレドニゾロンが含まれていた。

2012 年 1 月 26 日に、グレード 3 又は重度の精神病疑いが発現した。被験者は精神病を除外するために入院した。被験者は、攻撃的な態度を取り始め、非論理的な話しをし始めた。2012 年 1 月 27 日、被験者は精査及び精神病に対する治療のため入院した。被験者にはステロイド誘発性精神病の既往があった。しかしながら、被験者は処方された薬剤を定期的に服用していなかった。2012 年 2 月 2 日、プレドニゾロンの投与量が 30 mg/日から 15 mg/日に調整された。治験薬の投与は中断された。日付不明、本事象は軽快した。治験責任医師は、精神病疑いが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、プレドニゾロンによるものである可能性があると判断した。

2012 年 4 月 16 日に追加情報を入手した：
精神病を排除するために、メシル酸ベンツトロピン、ブロナンセリン、ハロペリドール、リスペリドン、及びバルプロ酸ナトリウムによる治療が実施された。

2012 年 4 月 19 日に追加情報を入手した：
被験者には、双極性障害及びステロイド誘発性精神病の病歴があった。被験者は治験薬による治療を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。被験者は重篤な本有害事象のため治験から脱落した。2012 年 3 月 30 日、被験者は地元の病院を退院した。

2012 年 6 月 20 日に追加情報を入手した：
プレドニゾロンの投与開始日が 2012 年 1 月 18 日から 2012 年 1 月 10 日に変更された。

2012 年 7 月 19 日に追加情報を入手した：
事象用語が急性精神病に更新され、回復日は 2012 年 6 月 15 日であった。

2012 年 7 月 28 日に追加情報を入手した：
治験実施施設により、治療薬として報告されていたバルプロ酸ナトリウムがジェネリックのバルプロ酸ナトリウムに更新された。

2012 年 8 月 17 日に追加情報を入手した：

治験責任医師は、治験薬が再開されなかったことを確認した。

2012 年 11 月 13 日に追加情報を入手した：
治療薬には、ハロペリドール、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、及び塩酸フルオキセチンが含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、急性精神病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2522
無作為化番号	6547
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0863159A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

26 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 6 月 26 日から開始した。

併用薬には、ミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾロンが含まれていた。事象発現前の治験薬の最終投与は、2012 年 12 月 14 日の午後 3 時 20 分から午後 4 時 30 分に実施された。

治験薬投与開始から 176 日後の 2012 年 12 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の急性腎盂腎炎が発現した。被験者によれば、発熱しているような感覚（最高 39℃）が始まったとのことであった。翌日の 2012 年 12 月 20 日、被験者は入院した。尿検査や腹部 CT 等を含む精査が実施され、最終診断は右腎の急性腎盂腎炎であった。対症療法としてシプロフロキサシン及びアセトアミノフェンが投与された。併用薬であるミコフェノール酸モフェチルの投与は一時的に中止された。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、急性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 2 日に追加情報を入手した：
症状の種類は、急性腎盂腎炎であることが確認された。関連する臨床検査結果には、ESR 56 mm/hr（正常範囲：0～20）、CRP 5.7 mg/dL（0～0.3）、尿検査：白血球 多数/HPF、尿培養及び感受性テスト：白血球 多数/HPF が含まれていた。腹部 CT スキャンも実施され、右腎の急性腎盂腎炎が認められた。血液培養及び尿培養は陰性であった。いかなる予防的な抗生剤、抗ウイルス剤、及び抗真菌剤投与も実施されていなかった。これまでに罹患したことのある感染症には、感染性大腸炎（2010 年 11 月）が含まれていた。シプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回の静脈内投与が 2012 年 12 月 18 日から 2012 年 12 月 23 日に実施された。続いて、シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回の経口投与が 2012 年 12 月 24 日から 2013 年 1 月 1 日まで実施された。被験者の状態は改善し、2012 年 12 月 25 日に退院した。

2013 年 1 月 30 日に追加情報を入手した：
被験者の生年月日が入手された。
治験実施施設は、関連する病態として 2005 年 5 月に診断された SLE（治験下の疾患）を報告した。

2013 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：

シプロフロキサシンによる治療は 2013 年 1 月 1 日まで継続された。2013 年 1 月 4 日、被験者は受診した。症状が消失していた。関連する臨床検査結果には、ESR 17 mm/hr（正常範囲：0～20）、CRP>0.3 mg/dL（0-0.3）が含まれていた。本事象は 2013 年 1 月 4 日に回復した。2013 年 1 月 11 日、治験薬概要書に基づく投与量は変更なく、ミコフェノール酸モフェチルの投与が再開された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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	2524
無作為化番号	6018
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0903467B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	感染性大腸炎

28 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 12 月 28 日から開始した。被験者は、非盲検の治験薬の投与を 2013 年 12 月 26 日から受けた。

治験薬投与開始から 182 日後の 2013 年 6 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の感染性大腸炎が発現した。腹痛及び下痢が発現した。2013 年 6 月 29 日、体温は 39.0℃であった。被験者は救急医療室を受診し、治療を受けた。しかしながら、腹痛及び下痢は続いた。重度の脱水のため、被験者は 2013 年 7 月 4 日に入院した。治験薬の投与は休止された。治験薬の事象発現前最終投与は 2013 年 6 月 10 日に実施された。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、非感染性大腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 7 月 12 日に追加情報を入手した：
病歴には、気管支炎、元喫煙者、胃炎、及び外耳炎が含まれていた。本事象発現時の合併症には、白内障、角膜擦過傷、ループス腎炎、骨粗鬆症、多嚢胞性卵巣症候群、及び肺高血圧症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、アザチオプリン、クエン酸カルシウム＋コレカルシフェロール、ロサルタンカリウム、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ロキシスロマイシン、retapamulin、gamolenic acid、脱蛋白血、ピメクロリムス、及びランソプラゾールが含まれていた。スクリーニング時、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、高血圧や高脂血症等の既往はなかった。被験者は、SLE に 1995 年 7 月 5 日から罹患している。

2013 年 7 月 17 日に追加情報を入手した：
本事象に対する治療には、combiflexlipidperi 注 1140 mL/日、Tamipool 5 mL/日（2013 年 7 月 4 日）、経口ブチルスコポラミン臭化物 10 mg 1 日 3 回、pinaverium bromide 50 mg 1 日 3 回（経口）、及び経口 Bacillus subtilis/Streptococcus faecium2 カプセル（2013 年 7 月 5 日～2013 年 7 月 12 日）が含まれていた。保存的治療実施後、腹痛及び下痢は改善していった。2013 年 7 月 6 日、被験者は退院した。2013 年 7 月 10 日、便培養にてカンピロバクター・ジェジュニが検出されたため、報告用語を感染性大腸炎に更新し、重症度を重度から軽度へ更新した。

2013 年 7 月 19 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は継続された。本事象は 2013 年 7 月 15 日に回復した。

2013 年 7 月 23 日に追加情報を入手した：

感染部位は、大腸又は腸粘膜であった。腹部単純 X 線検査では、非特定の腸内ガスパターンが認められた。被験者は、水分補給、プロバイオティック、及び超運動促進剤にて治療を受けた。

治験依頼者の見解：

感染性大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	2611
無作為化番号	6554
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0865744A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	発熱

34 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 1 月 16 日から開始した。

治験薬投与開始から 15 日後の 2013 年 1 月 31 日に、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。悪寒及び咳嗽が認められ、感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 2 月 7 日に追加情報を入手した：
発熱は 2013 年 2 月 4 日に回復した。

2013 年 2 月 4 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、重篤な本事象の用語を発熱のままにしており、感染症を特定していなかった。発熱発現前の最終投与は 2013 年 1 月 30 日に実施された。

2013 年 2 月 4 日に追加情報を入手した：
報告用語に関するメモ：
2013 年 2 月 1 日、被験者は発熱のため外来を受診した。悪寒及び咳嗽が認められたため、治験責任医師は、患者を入院させることにした。被験者は救急医療室に入院したと思われる。しかし、被験者は他院にて精査を受けることを希望したため、他院へ搬送された。被験者は入院を希望したが、他院はこれを拒否した。それ故、当病院への入院を勧めたが、被験者はこれを拒否し、休養するために帰宅を希望した。2013 年 2 月 4 日、確認のため被験者に連絡を取ったところ、状態は良好であるとのことであった。被験者には何か問題があったら連絡しなければならないと話した。本事象発現により、ベリムマブの投与は休止されなかった。本報告時、薬剤に関する追加情報は収集されていなかった。治験責任医師は、本事象とベリムマブとは関連あるかもしれないと述べた。

2013 年 2 月 11 日に追加情報を入手した：
2013 年 2 月 1 日から 2013 年 2 月 4 日まで、経口ストレプトキナーゼ 1 錠 1 日 3 回による治療が実施された。

2013 年 2 月 12 日に追加情報を入手した：

2013 年 2 月 1 日、脱水に対して NS 0.9% 205 mL/バッグ/日、抗生剤治療として、アミカシン 250 mg/mL 1 バッグ/日（静脈投与）による治療が実施された。また、2013 年 2 月 1 日から 2013 年 2 月 4 日まで炎症に対して経口レボフロキサシン 100 mg 1 日 3 回、解熱鎮痛に対して経口 dexibuprofen 300 mg 1 日 3 回及び経口アセトアミノフェン 650 mg 1 日 3 回、経口抗潰瘍治療薬 1 日 3 回による治療が実施された。

2013 年 4 月 25 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、薬剤は処方されなかったと報告した。重篤な本有害事象である発熱に対して前回報告された全ての薬剤は削除された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
発熱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	2611
無作為化番号	6554
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0865744B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	レンサ球菌性肺炎、敗血症

34 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 1 月 16 日から開始した。

治験薬投与開始から 24 日後の 2013 年 2 月 9 日に、グレード 3 又は重度の肺炎及びグレード 3 又は重度の敗血症が発現した。被験者は、38.8℃の発熱及び左胸膜炎性胸痛のため救急医療室に入院した。関連する診断検査には全血算及び白血球分画類、通常の生化学検査、心電図、胸部 X 線検査、胸部 X 線検査、電解質パネル、尿顕微鏡検査、及び血液培養が含まれていたが、結果は未入手である。発熱及び疼痛管理［疼痛＜神経障害性疼痛重症度評価ツール（NPSI）5 及び体温 36.0～37.7℃目標］のため、静注輸液、休息、及び抗生剤投与等を含む以下の保存的治療が実施された：
アセトアミノフェン 650 mg/日（解熱鎮痛、2013 年 2 月 9 日から）、
レボクロペラスチンフェンジゾ酸塩 7.08 パック 1 日 3 回（虚痰、2013 年 2 月 10 日）、
クラリスロマイシン 1 錠/日（抗菌、2013 年 2 月 9 日）
propacetamol hydrochloride 1 バイアル/日の静脈投与（解熱鎮痛、2013 年 2 月 9 日）
トラマドール塩酸塩 1 アンプル 1 日 3 回（2013 年 2 月 9 日）、
ketorolac tromethamine 1 アンプル/日（2013 年 2 月 9 日）、
クロルフェニラミンマレイン酸塩 4 mg/2mL/日（2013 年 2 月 11 日から）、
アセチルシステイン 1 アンプル 1 日 3 回/日（2013 年 2 月 10 日から）、
塩酸メトクロプラミド 10 mg/2mL/日（胃腸運動活性化、2013 年 2 月 9 日）、
Tamipool アンプル/日（2013 年 2 月 9 日～2013 年 2 月 11 日）、
5%ブドウ糖−食塩液（DS）1L バッグ/日（2013 年 2 月 9 日～2013 年 2 月 11 日）、
0.9%生理食塩水（NS）1L バッグ（2013 年 2 月 9 日）、
セフトリアキソンナトリウム 2 g/バイアル/日（2013 年 2 月 9 日）、
セフトリアキソンナトリウム 2 g/バイアル 1 日 2 回（2013 年 2 月 10 日から）、
ヒト免疫グロブリン 2.5 g/50mL 1 バイアル/日（2013 年 2 月 11 日）。
被験者は、肺炎、水分貯留、及び敗血症と診断され、2013 年 2 月 10 日、11 日、及び 12 日に保存的治療を受けた。治験薬の投与は休止された。被験者は治験からの脱落を希望していると述べた。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、肺炎及び敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 2 月 21 日に追加情報を入手した：
これらの質問事項はベリムマブ試験における感染症に関する全ての重篤な事象に対して課せられるものである。

2013 年 2 月 9 日の胸部 X 線検査（前後像）では軽度の気管支周囲浸潤及び左肺基底部の亜区域性無気肺、及び軽度の左肺下葉の胸水が認められた。
2013 年 2 月 9 日の血液培養検査では、レンサ球菌性肺炎及びブドウ球菌が認められた。
事象発現時の CRP 値は以下の通りであった（正常範囲：0～0.30 mg/dL）：
2013 年 2 月 9 日：2.14、2013 年 2 月 10 日：23.73、2013 年 2 月 11 日：23.17、2013 年 2 月 12 日：16.15。
肺炎マイコプラズマ IgM 及び肺炎レンサ球菌はいずれも陰性であった。尿中抗体も陰性であった。TSB 及び THIO による血液培養検査：肺炎連鎖球菌、TSB（好気性菌）：ブドウ球菌。地元病院での試験開始前の臨床検査データは得られていなかったため、治験実施施設での値をベースラインとして用いた。2012 年 4 月 19 日の薬剤投与前及び事象発現時の胸部 X 線後前画像及び RT Lat では、前回治験時と比較しても有意な変化は認められなかった。
被験者には感染症の既往があったため、事象発現時には予防的な抗菌／抗ウイルス／抗真菌治療を受けていた。
被験者は、2013 年 2 月 9 日から 2013 年 2 月 17 日までセフトリアキソンナトリウム 2 g の静注投与を 1 日 1 回又は 2 回受けていた。1 日 1 回：2013 年 2 月 9 日、13 日、16 日、1 日 2 回：2013 年 2 月 10 日～2013 年 2 月 12 日。被験者の状態は良好となり、肺炎及び敗血症は回復したため、2013 年 2 月 19 日に退院した。
2013 年 1 月 16 日午後 12 時 40 分より治験薬の投与が開始された。最終投与は、2013 年 1 月 30 日午前 10 時 10 分から午前 11 時 10 分であった。事象は 2013 年 2 月 9 日に発現した。
血液培養は 2013 年 2 月 9 日及び 2013 年 3 月 15 日に実施された。
2013 年 2 月 9 日の結果では、肺炎レンサ球菌及びブドウ球菌が認められた。2013 年 2 月 15 日の結果では、陰性であった（5 日間後に増殖認められず）。

2013 年 3 月 25 日に追加情報を入手した：
本報告時、肺炎及び敗血症は未回復であった。本事象発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、肺炎及び敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 24 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、肺炎及び敗血症が 2013 年 2 月 20 日に回復したと報告さひた。

2013 年 5 月 8 日に追加情報を入手した：
敗血症と治験薬とは関連ありと報告された。治験薬の投与は一時的に休止された。

2013 年 5 月 15 日に追加情報を入手した：
肺炎治療のために以下の薬剤が投与されたことが確認された：アセトアミノフェン、levo-クロペラスチンフェンジゾ酸塩、クラリスロマイシン、propacetamol hydrochloride、トラマドール塩酸塩、及び ketorolac tromethamine。

2013 年 8 月 21 日に追加情報を入手した：
クラリスロマイシン 500 mg による治療は 2013 年 2 月 14 日に実施された。アセチルシステイン 300 mg 1 日 3 回、levo-クロペラスチンフェンジゾ酸塩 70.8 mg、ブドウ糖－食塩水 5%及び生理食塩水 0.9%。

2013 年 12 月 13 日に追加情報を入手した：
事象用語がレンサ球菌性肺炎に更新された。

2013 年 12 月 22 日に追加情報を入手した：
臨床検査結果が追加された。

2014 年 5 月 20 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、レンサ球菌性肺炎に対する因果関係が、関連ありに変更された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
レンサ球菌性肺炎及び敗血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	2653
無作為化番号	6506
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0791466A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

31 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 7 月 1 日から開始した。事象発現前の治験薬の投与予定日は 2012 年 3 月 12 日であった。

被験者の病歴には帯状疱疹が含まれていた。

治験薬投与開始から 259 日後で事象発現前の最終投与の 4 日後の 2012 年 3 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の急性腎盂腎炎が発現した。2012 年 3 月 16 日から腹痛、悪心、嘔吐、及び発熱が発現した。被験者は救急医療室を受診した。腹部 X 線検査、腹部 CT、及び臨床検査が実施された。腹部 CT では、左腎に楔状の部分が認められた。被験者は、2012 年 3 月 17 日に急性腎盂腎炎のため入院し、抗生剤治療を受けた。セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施された。本事象は 2012 年 3 月 22 日に回復した。治験責任医師は、急性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 3 月 22 日に追加情報を入手した：
感染部位、原因菌の詳細、すなわち微生物培養結果を含む感染症のタイプ：
2012 年 3 月 18 日の腹部 CT では、左腎の急性腎盂腎炎が認められた。
潅流低下による低周波減衰の楔状区域を認める。
左腎に尿管壁肥厚を伴う限局的な増強効果欠損が認められ、急性腎盂腎炎である可能性が高い。
2012 年 3 月 19 日の尿培養：大腸菌：＞100,000 コロニー/mL

事象発現時の関連検査：
正常範囲：0～0.5 mg/dL
CRP：0.23（2012 年 3 月 19 日）
CRP：4.28（2012 年 3 月 19 日）
CRP：0.61（2012 年 3 月 21 日）
地元の病院での治験開始前の値は入手していないため、治験実施施設での値をベースラインとした。

治験薬投与前の関連する診断テスト結果：
2003 年 2 月 21 日の腎臓・尿管・膀胱超音波検査

両腎とも中央に位置し、均一な腎実質を認める。高輝度エコー。また、両腎境界は明確である。尿貯留状態の膀胱に壁肥厚や腫瘤病変のエビデンスを認めず。
腹部水分貯留を認めず。
インプレッション：超音波検査での顕著な腹部所見なし。

2004 年 1 月 2 日の腎臓・尿管・膀胱超音波検査
インプレッション：膀胱炎除外

医薬品使用なし
事象発現時の腹部 CT 所見（2012 年 3 月 18 日）：左腎の急性腎盂腎炎
事象発現時の腹部 X 線所見（2012 年 3 月 18 日）：腹部の非特定イレウス
事象発現時の胸部 X 線所見（2012 年 3 月 18 日）：明らかな活動性肺病変のエビデンスなし

被験者は予防的抗菌／抗ウイルス／抗真菌両方を受けていなかった。

2012 年 3 月 16 日、腹痛、悪心、嘔吐、及び発熱が発現した。被験者は救急医療室を受診した。腹部 X 線検査、腹部 CT、及び臨床検査が実施された。腹部 CT では、左腎に楔状の部分が認められた。被験者は、2012 年 3 月 17 日に急性腎盂腎炎のため入院し、抗生剤治療を受けた。セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施された。
被験者の状態は良好となり、2012 年 3 月 22 日午前 9 時 30 分に退院した。

左胸部に帯状疱疹の感染歴があった（2002 年 9 月 30 日）。

本事象に対する治療の詳細及び転帰
2012 年 3 月 18 日の腹部 CT にて左腎の急性腎盂腎炎が認められた。
セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施され、被験者は 2012 年 3 月 22 日に退院した。急性腎盂腎炎は回復した。

血液培養検査結果（コアグラーゼ陽性／陰性ブドウ球菌）を含む培養検査結果：感染部位又はその他の位置に対する相関関係あり。
2012 年 3 月 19 日の尿培養：大腸菌：＞100,000 コロニー/mL
2012 年 3 月 17 日及び 2012 年 3 月 18 日の血系培養検査：陰性

2012 年 3 月 19 日及び 21 日に追加情報を入手した：
併用薬にはプレドニゾロンが含まれていた。
治験責任医師は、2012 年 3 月 18 日に本事象に対してラニチジン塩酸塩 4 mg 頓用、アセチルシステイン 600 mg 頓用、及びエノキサパリンナトリウム 50 mg 頓用による治療を実施したと報告した。

2012 年 4 月 12 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、2012 年 3 月 19 日の尿検査で大腸菌が 100,000 個以上検出され、急性腎盂腎炎と関連があることを確認した。

2012 年 5 月 25 日に追加情報を入手した：
治験薬に対して取られた処置は投与休止／投与保留であった。

2012 年 6 月 22 日に追加情報を入手した：
2012 年 4 月 2 日（Visit 13）、治験薬は投与されなかった。2012 年 5 月 7 日に治験薬の投与は再開された。事象は再発しなかった。

2013 年 4 月 17 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、本事象に対して、臭化シメトロピウム 5 mg 1D、乳酸菌 300 mg 2D、及びセフポドキシムプロキセチル 100 mg 2D による治療を実施したと報告さひた。

2013 年 5 月 6 日に追加情報を入手した：
2012 年 3 月 18 日に投与されたアセチルシステイン 600 mg が治療薬から腹部 CT スキャンの前処置のための併用薬に更新された。

治験依頼者の見解：
急性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	2712
無作為化番号	6553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0862961A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	汎血球減少症、サイトメガロウイルス感染

54 歳の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。被験者は治験薬の初回静脈内投与を 2012 年 12 月 27 日に受け、2 回目を 2013 年 1 月 8 日、3 回目を 2013 年 1 月 22 日に受けた。

スクリーニング時、SELENA SLEDAI スコアは 16 であり、血尿、蛋白尿、脱毛、低補体、DNA 結束増加、血小板減少症、及び白血球減少症を有していた。

治験薬投与開始後の 2012 年 12 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の貧血が発現した。ヘモグロビン値が 2012 年 12 月 5 日から 2013 年 1 月 22 日まで減少し続けた。貧血に対して、硫酸鉄 256.26 mg 及び mucoprotease 80 mg が 2013 年 1 月 8 日に投与されたが、貧血は回復しなかった。2013 年 1 月 22 日、疾病の活性化により、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、貧血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 30 日に追加情報を入手した：
貧血に対する治療薬の硫酸鉄 256.26 mg 及び mucoprotease 80 mg は経口剤で 1 錠 1 日 2 回投与され、継続中である。

2013 年 3 月 3 日及び 2013 年 3 月 4 日に入手した追加情報：
併用薬には、アミノ酸、ラニチジン塩酸塩、amiral、アジスロマイシン、ガンシクロビル、デキストローゼ、セフトリアキソンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルシステイン、ラクツロース、フェキソフェナジン塩酸塩、levodropropizine、フルコナゾール、及び、コデインリン酸塩が含まれていた。
被験者は、レノグラスチム、通常免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、frusemide、及びエノキサパリンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。本事象は、2013 年 2 月 22 日に回復した。

2013 年 3 月 4 日に追加情報を入手した：
併用薬には、ゾルピデム酒石酸塩、肺炎球菌ワクチン、不活性化インフルエンザワクチン、表面抗原（非 GSK 品）、炭酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。本事象に対して投与された対症療法薬には、プレドニゾロン、マイクロエマルジョンシクロスポリン及び centrum 含まれていた。

2013 年 3 月 6 日及び 2013 年 3 月 7 日に追加情報を入手した：

SAE 用語が SLE 再燃と報告された。臨床検査結果では、汎血球減少症及び蛋白尿増悪が認められた。体温は 38℃で、SELENA SLEDAI スコアも上昇していた。

2013 年 3 月 8 日に追加情報を入手した：
被験者は、免疫グロブリンの静脈投与及びステロイド 1 mg/kg による治療を受けた。免疫グロブリンの静脈投与は、2013 年 1 月 23 日から 2013 年 2 月 7 日まで実施された。免疫グロブリンの静脈投与による治療が治験期間中は認められていないため、被験者は治験から脱落した。治験責任医師は、重度の「SLE 再燃」と治験薬とは関連なしと報告した。

2013 年 3 月 18 日に追加情報を入手した：
重篤な有害事象である SLE 再燃の発現日が 2013 年 1 月 22 日に更新された。SLE 再燃には、発熱、汎血球減少症、蛋白尿、及び呼吸困難増悪が含まれていた。

2013 年 3 月 31 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 89 日後の 2013 年 3 月 26 日、サイトメガロウイルウス抗原陽性（CMV 抗原血症）が認められた。被験者は入院した。2013 年 3 月 26 日の臨床検査結果では、CRP 1.71 mg/dL（正常範囲：0～0.5）であった。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、サイトメガロウイルス抗原が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 1 日に追加情報を入手した：
サイトメガロウイルス抗原陽性は 2013 年 4 月 1 日に軽快したと報告された。

2013 年 4 月 3 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、サイトメガロウイルス抗原陽性の事象用語をサイトメガロウイルス（CMV）感染に更新した。

2013 年 4 月 8 日に追加情報を入手した：
被験者にはサイトメガロウイルス肺炎の既往があった。

培養検査や尿検査で細菌の増殖は認められなかったことが確認された。免疫グロブリン値測定、CT/MRI スキャンは実施されなかった。X 線検査は正常であった。ガンシクロビル 250 mg 1 日 2 回の静脈投与による治療が実施された。事象は軽快した。

2013 年 4 月 23 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、2013 年 1 月 22 日に発現した SLE 再燃の汎血球減少症を重篤な有害事象とすると報告した。発熱、蛋白尿、呼吸困難増悪、及び貧血等のその他の事象は非重篤であった。CMV 感染は、2013 年 4 月 16 日の Week 8 の受診日より後の 2013 年 4 月 17 日に回復したと報告された。

2013 年 4 月 22 日に追加情報を入手した：
重篤な本有害事象の治療として、ガンシクロビル、アシクロビル、及びデキストローゼが投与された。併用薬リストが以下の様に更新された：アミノ酸、ラニチジン塩酸塩、不明な薬剤、アジスロマイシン、ガンシクロビル、デキストローゼ、セフトリアキソンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルシステイン、ラクツロース、フェキソフェナジン塩酸塩、levodropropizine、フルコナゾール、コデインリン酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、肺炎球菌ワクチン、不活性化インフルエンザワクチン、表面抗原（非 GSK 品）、炭酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、シクロスポリン、バルサルタン、ニフェジピン、及び centrum。

CMV 感染の転帰は、「軽快」に再度変更された。

2013 年 4 月 30 日に追加情報を入手した。
CMV 感染は、2013 年 4 月 16 日の Week 8 の受診日より後の 2013 年 4 月 17 日には回復しなかった。治験実施施設は、最終受診日に転帰を「未回復／軽快」に変更した。

2013 年 6 月 12 日に追加情報を入手した：
CMV 感染は 2013 年 4 月 17 日に回復した。

2013 年 9 月 16 日に追加情報を入手した：
CMV 感染は 2013 年 4 月 16 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、汎血球減少症及びサイトメガロ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	2759
無作為化番号	6009
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0760794A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛

34 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 9 月 28 日から開始した。

被験者には関連する危険因子や合併症はなく、関連する併用薬の投与も受けていなかった。

治験薬投与開始から 8 日後の 2011 年 10 月 6 日の午前 4 時に、グレード 1 又は軽度の臍周囲腹痛が発現した。被験者は入院し、乳酸菌、ラフチジン、トリメブチン、及び臭化シメトロピウムによる治療を受けた。血液検査、胸部 X 線検査等が実施された（結果未入手）以外に関連する評価はなかった。被験者が入院したため、通常の手順から外れた。急性胃腸炎（AGE）は除外された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 10 月 6 日午前 11 時 2 分に回復した。治験責任医師は、臍周囲腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、食中毒によるものである可能性があると判断した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

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、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	2762
無作為化番号	6534
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0799111A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス膵炎

24 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 18 日から開始した。

2012 年 4 月 26 日、グレード 3 又は重度の腹痛が発現した。2012 年 4 月 26 日の早朝に心窩部痛が発現した。その後、被験者は 2012 年 4 月 28 日に悪心及び嘔吐を患った。被験者は、精密検査及び腹痛の管理のため入院し、メチルプレドニゾロン及び塩酸メトクロプラミドによる治療を受けた。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 99 日後の 2012 年 4 月 26 日に、グレード 3 又は重度の腹痛が発現した。

2012 年 5 月 16 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、事象名を膵炎に更新した。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
膵炎は 2012 年 5 月 9 日に回復した。

治験薬に対して取られた処置は「中断」に更新された。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
併用薬には、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンが含まれた。

被験者は 2012 年 4 月 29 日から 2012 年 5 月 6 日まで、栄養補給のためアミノ酢酸の静脈内投与による治療を受けた。低アルブミン血症の治療のため、2012 年 5 月 4 日から 2012 年 5 月 5 日まで血清アルブミン 20 mg/日の静脈内投与を受けた。2012 年 5 月 14 日に予定されていた治験薬の注入は投与されなかった。

2012 年 6 月 5 日による追加情報：
2012 年 4 月 29 日に含まれた関連診断：CT（腹部及び骨盤）：2012 年 4 月 30 日に膵炎：十二指腸鏡：十二指腸炎、食道炎、及び 2012 年 5 月 9 日：胸部 PA：少量の残存胸水。

2012 年 5 月 6 日の関連臨床検査値：ヘモグロビン 8.4 g/dL（正常範囲 12.6～16.0）、白血球数 3.2 10^g/dL（正常範囲：5.0～10.0）、アルブミン 2.85 g/dL（正常範囲 3.5～5.3）、アミラーゼ 114 IU/L（正常範囲 45～160）。

治験責任医師は、2012 年 4 月 26 日の早朝に心窩部痛が発現し、被験者は 2012 年 4 月 28 日から悪心及び嘔吐を「患った」と報告した。被験者は「精密検査及び腹痛の管理のため」入院した。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：

被験者は絶食（NPO）によって管理された。経鼻胃管が適用され、被験者は疼痛コントロールを受けた。治療後に症状及び検査所見は改善し、被験者は 2012 年 5 月 9 日に退院した。

2012 年 7 月 9 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、被験者には関連のある病歴はないことを確認した。2012 年 4 月 16 日に治験薬の最終投与を受け、総量が投与された。2012 年 6 月 11 日、治験薬の投与を再開した。

2012 年 7 月 16 日に入手した追加情報：

併用薬プレドニゾロンの終了日、2012 年 5 月 13 日が追加された。

2012 年 8 月 8 日に入手した追加情報：

事象名がループス膵炎に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

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	2767
無作為化番号	6556
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0876911A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚感染

27 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 2 月 25 日から開始した。

治験薬投与開始から 11 日後の 2013 年 3 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の皮膚感染が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。被験者は、シプロフロキサシン、nafcillin、及びリファンピシンによる治療を受けた。報告時点で転帰は不明であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。

2013 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
本事象の発現日は 2013 年 2 月 28 日であり、2013 年 3 月 8 日に重篤となった。重篤性基準は、「入院を要するもの」と確認された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 10 日に回復した。治験責任医師は、皮膚感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 3 月 6 日から 2013 年 3 月 9 日までシプロフロキサシン 250 mg 1 日 2 回経口、その後 2013 年 3 月 10 日から 2013 年 3 月 12 日まで 500 mg 1 日 2 回、その後 2013 年 3 月 13 日から 250 mg による治療を受けた。Nafcillin による治療は、2013 年 3 月 8 日に 2 g 1 日 3 回静注、その後 2013 年 3 月 9 日に 1 日 6 回とし、その後 2013 年 3 月 10 日に 1 日 3 回に戻した。経口リファンピシンによる治療は、2013 年 3 月 6 日から 2013 年 3 月 13 日まで 1,200 mg/日にて行った。

2013 年 4 月 4 日に入手した追加情報：
被験者には表層軟部組織感染がある。培養結果は、MSSA（メチシリン耐性）黄色ブドウ球菌に対して陽性であった。原因物質はメトトレキサート（MTX）（免疫抑制剤）と報告された。超音波検査を実施したところ、皮下層の下に異常な液貯留が認められた。被験者は、予防的抗生物質／ウイルス／真菌療法を受けていなかった。行われた治療には、抗生物質、セファクロル、リファンピシン、及びシプロフロキサシンが含まれた。被験者に感染症の既往はなかった。MTX の投与を中止し抗生物質の投与を 2013 年 2 月 28 日に開始した。症状及びフォローアップ超音波検査所見に改善が認められた。注入部位およびその他の膿瘍の場所と関連した更なる培養は実施されなかった。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：

被験者の医学的状態にはSLEが含まれた。

2013年6月5日に入手した追加情報：
皮膚軟部組織感染の発現日は2013年3月8日に変更された。

2013年6月9日に入手した追加情報：
被験者は2013年3月8日に右母指痛及び腫脹を発現し、精密検査及び皮膚軟部組織感染の管理のため入院した。2013年3月8日の関連検査には以下が含まれた：白血球4.63x10^9/L（正常範囲5～10）、好中球81.4%（正常範囲55～75）、リンパ球11.7%（正常範囲20～44）。被験者は、静注nafcillin 2 g/4時間毎による治療を受けた。治療後に症状は改善し、被験者は2013年3月10日に帰宅した。

2013年8月9日に入手した追加情報：
調整後、事象名が皮膚軟部組織感染に更新された。

2013年8月26日に入手した追加情報：
被験者は2013年2月28日から2013年3月6日まで、セファクロル250 mg 1日3回経口投与による治療を受けた。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	2864
無作為化番号	6759
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0893360A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	網膜剥離

40 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 4 月 18 日から開始した。

治験薬投与開始から 390 日後の 2013 年 5 月 13 日に、裂孔原性網膜剥離が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。左眼に浮遊物が認められた。その後、被験者は地元のクリニックを受診し、裂孔原性網膜剥離と診断された。被験者は手術を受ける予定であった。

治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、裂孔原性網膜剥離が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 5 月 22 日に入手した追加情報：
被験者は 2 週間前に左眼に浮遊物を認めたと報告された。2013 年 5 月 13 日、被験者は地元のクリニックを受診し、裂孔原性網膜剥離（左眼）と診断された。強膜内陥があったため外科手術、網膜下液の体外排出、及び冷凍凝固のため入院した。2013 年 5 月 16 日、被験者は改善して退院した。

2013 年 5 月 28 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 5 月 13 日に以下の処置を受けたと報告された：眼底撮影（両眼）、細隙灯生体顕微鏡検査、眼圧測定、強膜内陥術、冷凍凝固、及び網膜下液の体外排出。

2013 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 5 月 16 日に回復した。

2013 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は治療としてジクロフェナク、Vaccinium mytillus ext、セフカペンピボキシル、アセタゾラミド、及び塩化カリウムの投与を受けた。併用薬には、ラニチジン塩酸塩／酸化マグネシウム／magnesium alumino-silicate／magnesium alumino-hydroxide 及び almagate が含まれた。被験者に糖尿病又は外傷の病歴はなかった。

2013 年 7 月 9 日に入手した追加情報：
併用薬にはラニチジン塩酸塩が含まれた。

2013 年 9 月 17 日に入手した追加情報：

被験者に眼科疾患はなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、網膜剥離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2809
無作為化番号	6551
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0910569A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

25 歳の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。

被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 10 月 27 日から 2013 年 4 月 13 日まで受けた。

治験薬投与開始から 263 日後の 2013 年 7 月 17 日に、グレード 3 又は重度の腎炎が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 7 月 31 日に入手した追加情報：
被験者は、cimetropium bromide、ミダゾラム、レボチロキシンナトリウムによる治療を受けた。提供された臨床検査は全て正常範囲内であった。本事象は 2013 年 7 月 30 日に回復した。

2013 年 8 月 12 日に入手した追加情報：
SAE 用語がループス腎炎に更新された。

2013 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	2862
無作為化番号	6531
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0813425A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	甲状腺腺腫

34 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 28 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には甲状腺機能低下症が含まれていた。

2012 年 7 月 1 日、グレード 2 又は中等度の濾胞性腫瘍のため被験者は入院した。被験者は定期健診後、2012 年 6 月 8 日に濾胞性腫瘍と診断されていた。被験者は甲状腺左葉切除術を受けた。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、濾胞性腫瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 7 月 1 日から 2012 年 6 月 8 日に修正された。

2012 年 7 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬には、セフミノクス、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、aceclofenac、ラニチジン、レボチロキシンナトリウム、及び acebrophylline が含まれた。

左甲状腺の生検にて、濾胞性腺腫、結節性過形成が認められた。甲状腺峡部の生検ではコロイド結節が認められた。被験者は 2012 年 7 月 2 日に外科手術を受け、症状の訴えがなかったため 2012 年 7 月 5 日に退院した。本事象は 2012 年 7 月 5 日に回復した。

2012 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
2012 年 6 月 8 日、被験者は甲状腺濾胞性腺腫（以前は濾胞性腫瘍と報告された）と診断された。

2012 年 8 月 23 日に入手した追加情報：
被験者が投与を受け得たその他の併用薬には、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、及び lignocaine hydrochloride が含まれた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、甲状腺腺腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2905
無作為化番号	6014
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795910A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	交通事故

27 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 26 日から開始した。

2012 年 2 月 18 日、グレード 1 又は軽度の交通事故が発現した。被験者は診断及び治療のため入院した。頚部及びウエストの X 線検査を実施した（詳細は未提供）。筋肉痛、頭痛、及び消化不良が発現した。被験者は、ハルトマン溶液、ジクロフェナク、メトカルバモール、アセクロフェナク、スルピリド、streptodornase/streptokinase による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、交通事故が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 4 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は、筋肉痛、頭痛、及び消化不良のため、鎮痛薬及び胃腸薬の服用を開始した。投薬及び状態が観察された。2012 年 3 月 2 日、本事象は回復し、患者に症状はなく、退院した。

2012 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は診断及び治療のため入院したことが確認された。関連する診断評価を 2012 年 2 月 18 日に実施したところ、頚部、ウエスト及び脊椎の急性捻挫／肉離れが認められた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	2905
無作為化番号	6014
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795910B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

27 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 26 日から開始した。

併用薬には、talniflumate 及びシメチジンが含まれていた。

治験薬投与開始から 215 日後の 2012 年 8 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。2012 年 8 月 20 日より、尾骨及び殿部の皮膚病変の疼痛も発現した。2012 年 8 月 29 日、被験者は血液・尿検査及び胸部 X 線検査を受けた。報告時点で結果は提供されていなかった。被験者は、スルファジアジン銀、ファムシクロビル、アシクロビル、クロルフェニラミンマレイン酸塩、及びトラマドール塩酸塩／アセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善し、被験者は 2012 年 8 月 31 日に退院した。

治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
事象発現日が、治験薬投与開始から 207 日後の 2012 年 8 月 20 日に変更された。

2012 年 9 月 10 日に入手した追加情報：

被験者は 2012 年 8 月 28 日に入院した。血液・尿検査及び胸部 X 線検査を 2012 年 8 月 29 日に実施した。胸部 X 線検査は正常であった。
2012 年 8 月 29 日の臨床検査結果には以下が含まれた：WBC 数 6.5x10*3/uL（正常範囲 3～9.3）、赤血球数 3.07x10*6/uL（正常範囲 3.6～4.9）、ヘモグロビン 9.8 g/dL（正常範囲 11～15）、ヘマトクリット 29.8%（正常範囲 33～44）、クレアチニン 1.3 mg/dL（正常範囲 0.7～1）、クレアチニン・クリアランス 52.2 mL/min/1.73m（正常範囲 120～160）、総蛋白 5.5 g/dL（正常範囲 6.6～8.4）、アルブミン 3.3 g/dL（正常範囲 3.8～5.2）。記載のない診断結果：無作為尿中蛋白/クレアチニン比：0.66 g/g（正常範囲 0.15 g/g）。

2012 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
帯状疱疹は尾骨及び殿部にあったことが確認された。複数の皮節が関与していたので、これらは播種性と考えられた。

2012 年 10 月 4 日に入手した追加情報：

胸部 X 線検査の結果は正常であった。尿中蛋白/クレアチニン比は 0.66 g/g（正常範囲：0.15 g/g 未満）であった。アシクロビルの投与を 2012 年 9 月 20 日に中止した。

本事象は 2012 年 10 月 2 日に回復した。

2012 年 12 月 6 日に入手した追加情報：

診断評価には GFR が含まれ、52.2 mL/min/1.73m（正常範囲：120～160）であった。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：

被験者には帯状疱疹の発現歴はなかった。

被験者が発症した感染は皮膚に関するものであり、1 つの皮節に限局していた。

2013 年 11 月 21 日に入手した追加情報：

調整の一環として、事象名を殿部尾骨の皮膚病変（帯状疱疹）に更新した。

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	380
無作為化番号	04091
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0973068A
投与群	ベリムマブ注射液、10 mg/kg
重篤な有害事象	アレルギー性皮膚炎

20 歳の女性被験者は、北東アジアにで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する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 2013 年 12 月 13 日から開始した。

治験薬定期投与の最終投与から 2 週間後の 2014 年 2 月 24 日に、グレード 2 又は中等度のアレルギー性発疹が発現した。被験者は、2014 年 2 月 19 日に発疹が顔面及び背部に現れ、口腔内の歯性潰瘍を伴ったと報告したが、これは重篤とは判断されなかった。2014 年 2 月 19 日から 2014 年 2 月 21 日まで、被験者はエビを食べ、顔面及び背部に発疹が再び現れた。被験者にエビアレルギーの病歴があるとは報告されなかった。治験責任医師が発疹は重篤であると判断したたため、被験者は入院した。治験責任医師は、被験者が治験薬の最終注入を受けてからほぼ 2 週間が経過しており、本事象は遅延型過敏症反応である可能性があると判断した。

治験薬の投与を中断した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、アレルギー性発疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

質問票により 2014 年 2 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬には、SLE 治療用のメチルプレドニゾロン 8 mg 1 日 1 回、及びヒドロキシクロロキン 0.2 g 1 日 2 回経口投与が含まれた。被験者には他剤に対するアレルギー反応歴はなかった。被験者には、事象発現 7～10 日前に併発疾患又は感染はなかった。

被験者は 2013 年 12 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。投与量は 550 mg、投与されたのは 118147、注入速度は 50 滴/分であった。被験者は前投薬を受けなかった。治験薬の直近投与は 2014 年 2 月 7 日の 10:15 であった。

被験者には顔面／喉頭浮腫と、紅斑性で隆起した性質の皮疹が認められた。

被験者はデキサメタゾン 10 mg による治療を受けた。2014 年 2 月 19 日に被験者は治療に反応し、症状は中等度であった。本事象は持続していたが、続く 24 時間内に再発しなかった。

2014 年 2 月 28 日に入手した追加情報：

治験薬の投与開始日は 2013 年 12 月 13 日、被験者の生年月日は 1993 年 8 月 18 日と報告された。

2014 年 3 月 4 日に入手した追加情報：
被験者は、magnesium isoglycyrrhizinate、メチルプレドニゾロン、オメプラゾール、及びロラタジンによる治療を受けた。本事象は 2014 年 3 月 3 日に回復した。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。

2014 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 3 月 3 日に回復した。

2014 年 3 月 4 日、5 日、及び 6 日に入手した追加情報：
事象発現前の治験薬の最終投与日は 2014 年 2 月 7 日と確認された。

被験者は感染予防のため、2014 年 2 月 24 日から 2014 年 3 月 3 日まで抗生物質 cefoperagone sodium 及びタゾバクタムナトリウム 4,000 mg 注射剤の静脈内投与を受けた。被験者には感染はなかったことが確認された。

2014 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
治験下の疾患は 2014 年 2 月 21 日から悪化し、その後 2014 年 2 月 25 日の後に入院となり、血液化学検査、X 線検査を実施したところ、異常、臨床的有意性なしと示されたが、喀痰検査にて、G-低値（2+）、G+、edoam（3+）が認められた。医学的状態にはエビアレルギーが含まれた。

2014 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
併用薬にはシロスタゾールが含まれた。事象発現日は 2014 年 2 月 19 日に変更された。

2014 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、シロスタゾールがアレルギー性発疹の事象を引き起こした可能性があると報告した。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
治験薬の投与を 2014 年 3 月 10 日に中止した。その他の兆候又は症状は発現しなかった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
被験者はチオ硫酸ナトリウムによる治療も受けた。

2014 年 4 月 15 日に入手した追加情報：

被験者は、グルコン酸カルシウム注射、dexamethason acetate 注射、及びデキサメタゾンによる治療を受けた。

2014 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬には、potassium magnesium aspartate needle、メトクロプラミド、トブラマイシン、及びデキサメタゾン懸濁性点眼剤が含まれた。被験者は、塩化セチルピリジニウム及びデキサメタゾンによる治療を受けた。

2014 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
以前に治療薬として報告された塩化セチルピリジニウムも併用薬に含まれた。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：
本事象の一因となった可能性のある詳細不明のリスク因子が 3 つ存在するが、どれなのかは不明であった。

2014 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
本事象の一因となった可能性のある 3 つの詳細不明のリスク因子は、エビ（2014 年 2 月 19 日～2014 年 2 月 23 日）、治験薬（2013 年 12 月 13 日～2014 年 2 月 7 日）、及び化粧（2014 年 2 月 19 日～2014 年 2 月 19 日）であった。

2015 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
治験下の疾患は 2014 年 2 月 21 日から悪化し、その後 2014 年 2 月 25 日の後に入院した。血液化学検査、X 線検査等を実施したところ、異常はみられたが臨床的有意性なしと示されたが、喀痰検査にて、G-低値（2+）、G+、median（3+）が認められた。2014 年 2 月 7 日（V5）、被験者はベリムマブの最終投与を受け、不快感は伴わなかった。被験者は重度の発疹を発現し、入院した。発疹は薬疹のように見えた。本 SAE は、治験責任医師がその他の可能性を除外した後、「治験薬と関連あり」と評価された。しかし、シロスタゾールが 2014 年 2 月 11 日に追加され 2014 年 2 月 21 日に終了されているので、これも SAE と関連している可能性がある。

2015 年 7 月 28 日に入手した追加情報：
本事象を引き起こした 3 つの病歴／リスク因子の 1 つが、化粧から化粧品アレルギーに更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
アレルギー性皮膚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	383
無作為化番号	05140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性上気道感染、帯状疱疹

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の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 2014 年 1 月 9 日から開始した。

2014 年 1 月 19 日、グレード 2 又は中等度の発熱及び関節炎が発現した。被験者は入院し、cefuroxime sodim、ガンシクロビル、メロキシカムによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、発熱及び関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

治験責任医師の文章：2014 年 1 月 19 日以降、患者には右肩及び肘に疼痛があったが、腫脹は認められなかった。患者は上げることが困難である。本日、発熱があり、来院した。咽頭は赤く、うっ血、濾胞、心臓及び肺は正常。右肩及び肘 S-. T + 診断：1. 上気道感染；2. 関節痛。対処。感染のため cefuroxime sodium 注射及びガンシクロビル注射を使用、対症療法のためメロキシカム。もともとの薬剤の変更なし。

2014 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
治験薬の投与を 2014 年 1 月 9 日に開始した。

2014 年 1 月 27 日に入手した追加情報：
グレード 2 又は中等度の上気道感染及びウイルス感染の事象が、以前に報告された発熱に対する診断として追加された。両事象は 2014 年 1 月 27 日に回復した。治験責任医師は、両事象が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、ウイルス感染によるものかもしれないとも判断した。

治験責任医師の文章：患者に発熱なし。制限された関節活動は著明に改善。2014 年 1 月 27 日に退院。服用薬剤 1. もともとの併用薬　2. メコバラミン錠及びセレコキシブ。

2014 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
医学的状態には、発熱、咽頭発赤及びうっ血、重複肺呼吸音が含まれた。本 SAE「上気道感染」の発現日は 2014 年 1 月 22 日に更新された。2014 年 1 月 23 日の好中球は 0.8467（正常範囲：0.5～0.75）及び体温は摂氏 38.1 度であった。被験者は、セフロキシム注射、トラマドール塩酸塩徐放錠、メコバラミン錠、ワクシニアウイルスによって炎症を起こしたウサギの皮膚からの抽出物注射、セレコキシブ、及びランソプラゾールによる治療を受けた。

2014 年 4 月 14 日に入手した追加情報：

併用薬には、トラマドール塩酸塩、セレコキシブ、及びランソプラゾールが含まれた。
上気道感染の発現日は2014年1月19日に更新された。

2014年4月15日に入手した追加情報：
治験責任医師は、関節炎はSAEではないと報告した。

2014年7月11日に入手した追加情報：
ウイルス感染の事象名は帯状疱疹に更新された。
メロキシカム、メコバラミン及び漢方薬（ワクシニアウイルスによって炎症を起こしたウサギの皮膚からの抽出物注射）は併用薬に更新された。

上気道感染に関連して、被験者は熱っぽく感じ、2014年1月23日に入院したと報告された。入院中に血液検査及びX線検査を実施した。

2014年10月29日に入手した追加情報：
医学的状態の咽頭発赤及びうっ血は2014年1月26日に回復した。上気道感染の治療のため cefuroxime sodium 注射を投与し、神経の栄養のためメコバラミン及び漢方薬を投与した。帯状疱疹の疑いは、その他の関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2015年1月6日に入手した追加情報：
トラマドール及びセレコキシブの投与を2014年2月3日に中止した。

治験依頼者の見解：
ウイルス性上気道感染及び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	383
無作為化番号	05140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102C
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	発熱

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の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 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 145 日後の 2014 年 6 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。被験者は入院した。ベリムマブの投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、発熱がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬には、丹参、漢方薬 Zhusheyong Guguatiquwu 及び Zhysheyong Danshenduofensuanyan、アルファカルシドール、セレコキシブ、シンバスタチン、アスピリン、アレンドロン酸ナトリウム、アムロジピンベシル酸塩、リツキシマブ、ジフェンヒドラミン、パラセタモール、及びランソプラゾールが含まれた。

被験者は治験から離脱した。本事象は 2014 年 6 月 9 日に回復した。

2014 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
発熱は、被験者のループスによるものであり、感染によるものではなかった。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は治験から離脱しなかったことが確認された。

2014 年 8 月 6 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は治験から離脱したと報告した。

2014 年 8 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬のシンバスタチンは心血管疾患予防及び高脂血症予防のため投与され、丹参は胸部絞扼感及び心疾患予防のため投与され、Zhusheyong Guguatiquwu は骨粗鬆症予防のため投与され、Zhysheyong Danshenduofensuanyan は胸痛予防のため投与された。

2014 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
ランソプラゾールは胃炎予防のため投与された。Zhysheyong Danshenduofensuanyan 及び丹参は心血管疾患予防のため投与された。

2014 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与日は 2014 年 5 月 7 日であり、被験者は有効性欠如のため治験から離脱した。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
シンバスタチン及びランソプラゾールの投与を 2014 年 6 月 16 日に中止した。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬には、エソメプラゾールマグネシウム腸溶性錠剤が含まれた。

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、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	383
無作為化番号	5140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102B
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	自殺念慮

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の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 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 53 日後の 2014 年 3 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の自殺念慮が発現した。本事象は「生命を脅かすもの」であった。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、自殺念慮が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
自殺念慮は 2014 年 5 月 29 日に回復した。

2014 年 7 月 11 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：被験者は Visit 5 を完了するため 2014 年 3 月 3 日に来院し、自殺念慮が認められ、投薬及び検査は実施せず、医師は被験者に心理的ガイダンスを提供した。

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、自殺念慮と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	383
無作為化番号	5140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102D
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の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 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 165 日後の 2014 年 6 月 23 日に、帯状疱疹が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。被験者は、帯状疱疹の治療のため ganciclovir sodium 注射の投与を受けた。治験責任医師は、特定の臓器系の関与を認識していなかった。罹患している皮節部位は、右大腿裏側であった。被験者には帯状疱疹エピソードの既往歴があった。ベリムマブの投与は継続した。報告時点で転帰は不明であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。

2014 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬には、ヒト免疫グロブリン及びタクロリムスが含まれた。本事象により入院に至った。被験者は ganciclovir sodium による治療を受けた。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬投与と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 6 月 30 日に回復した。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬には、アルファカルシドール、シンバスタチン、及びアスピリンが含まれた。

2014 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
事象名が帯状疱疹皮膚炎に更新された。

2015 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の発現日が 2014 年 6 月 20 日に更新された。

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、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	392
無作為化番号	04139
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK050811
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	緑内障

35 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 5 月 6 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 56 日後の 7 月 1 日に、グレード 3 又は重度の緑内障が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。緑内障の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、緑内障がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は 2015 年 4 月 8 日に線維柱帯形成を受けた。

2015 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
線維柱帯形成は継続していた。

2015 年 5 月 4 日に入手した追加情報；
併用薬には、リドカイン注射、sodium phenoarbital 注射、ジアゼパム錠、estazolamum、アドレナリン注射、tabellae carbaochromi、注射用 gemocoagulase、ラニチジン・カプセル、dexamethason acetate 注射、注射用マイトマイシン、塩化カリウム徐放錠が含まれた。被験者は、トブラマイシン眼軟膏、デキサメタゾン点眼薬、トブラマイシン及びデキサメタゾン懸濁性点眼液、トブラマイシン及びデキサメタゾン眼軟膏、デキサメタゾン眼軟膏、atropine gutta 点眼薬、アトロピン眼軟膏、1%ピロカルピン点眼薬、組換え型ウシ塩基性線維芽細胞増殖因子の眼ジェル、トブラマイシン注射による治療を受けた。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
Dexamethasone acetate は術後腫脹の予防のため投与し、アドレナリンは術後出血の予防のため投与した。

2015 年 5 月 8 日に入手した追加情報：

被験者には、右眼の緑内障の病歴があった。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
本事象は、両眼のグルココルチコイド誘発性緑内障に更新された。

2015 年 6 月 8 日に入手した追加情報：
併発疾患には緑内障が含まれた。

被験者は、ブリンゾラミド（点眼薬）、トラボプロスト、及びジフェンヒドラミン塩酸塩による治療を受けた。

2015 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は、2014 年 9 月 2 日から 2014 年 10 月 16 日まで、ブリンゾラミド点眼薬による治療を受けた。

2015 年 6 月 18 日に入手した追加情報；
治験薬に対して取られた処置はなかった。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
被験者の既往歴には、緑内障及び眼部手術が含まれた。併発疾患には、霧視及び眼圧高値が含まれた。

2015 年 7 月 3 日に入手した追加情報：
緑内障の転帰は、2015 年 7 月 2 日に回復（後遺症あり）であった。

2015 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
ピロカルピン点眼薬、トブラマイシン注射、及び estazolamum の投与頻度は 1 日 1 回であった。

2016 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、緑内障と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	423
無作為化番号	04609
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK038046
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 4 月 28 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 219 日後の 2014 年 12 月 3 日に、グレード 1 又は軽度のループス腎炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。ループス腎炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、ループス腎炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は 2014 年 4 月 3 日に同意説明文書（ICF）に署名し、2014 年 4 月 28 日に本治験に組み入れられた。被験者は、薬剤タクロリムスを増量したため、2014 年 11 月 25 日に治療不成功と確認された。本日、被験者より電話があり、腹水及び下肢腫脹のため 2014 年 12 月 3 日に入院し、ループス腎炎と診断されたことが報告された。

2014 年 12 月 19 日及び 22 日に入手した追加情報：
被験者は、正常ヒト血清アルブミン、正常ヒト免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロン（錠）、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（錠）、タクロリムス（カプセル）、カルシトリオール（軟カプセル）、カルシウム（錠）、フロセミド（錠）、及びスピロノラクトン（錠）による治療を受けた。ループス腎炎の転帰は、2014 年 12 月 18 日に回復へと更新された。

治験責任医師の文章：
入院後、異常な臨床検査データと、少量の心嚢液貯留及び腹膜滲出液を認め、ループス腎炎と診断され、対症療法を行った後、腹水及び心嚢液貯留は吸収され、浮腫は消失した。本 SAE は中等度であり、薬剤を試行することを検討し、11 月 25 日グループに背部に対する計画があり、現在は安定した状態にある。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（錠）、タクロリムス（カプセル）、カルシトリオール（軟カプセル）及びカルシウム（錠）は併用薬として服用されたと報告した（以前は治療薬として報告された）。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
2014 年 12 月 9 日の診断結果：血中アルブミン 25.6 g/L（正常下限：40、正常上限：55）、総蛋白 45.9 g/L（正常下限：40、正常上限：50）。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
臨床検査結果は正常範囲内。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
ヒドロキシクロロキン硫酸塩の投与は 2006 年 10 月に開始した。

2016 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は SLE のため 2014 年 4 月 28 日からベリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた。グレード 2 又は中等度のループス腎炎が発現した。治験責任医師は、ループス腎炎がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

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	111
無作為化番号	5022
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0901858A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	異所性妊娠

女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 4 月 3 日から 2013 年 5 月 30 日まで受けた。

併用薬には、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

治験薬投与開始から不明の期間経過後に、妊娠時の薬物曝露が発現した。被験者は避妊法（コンドーム及び安全期間）を用いていたと報告された。被験者は尿中 HCG 検査を受けた。最終月経期は 2013 年 5 月 24 日と報告された。治験薬の投与は 2013 年 5 月 30 日に中止し、被験者は治験から離脱した。

2013 年 7 月 15 日に入手した追加情報：
被験者は異所性妊娠と診断された。
被験者は選択的妊娠中絶を受け、そのため 2013 年 6 月 17 日にメトトレキサート 70 mg の筋肉内投与を受けた。感染予防のため、2013 年 6 月 14 日に cefaroxim 3.0 g の静脈内投与も受けた。血清 HCG 値は 2013 年 7 月 5 日に正常範囲に下がった。

2013 年 7 月 23 日に入手した追加情報：
異所性妊娠の診断日は 2013 年 6 月 6 日であった。治験責任医師は、異所性妊娠と治験薬とは関連なしと報告した。

2013 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 30 日、被験者は尿中 HCG 陽性であった。これは血中 HCG 検査によって確認された（日付不明）。2013 年 6 月 7 日、超音波検査で異所性妊娠が判明した。治験責任医師は治験薬とは関連なしと考え、被験者は中絶することにした。異所性妊娠は 2013 年 7 月 5 日に回復したと判断された。

2013 年 8 月 15 日に入手した追加情報：
事象名の選択的妊娠中絶は治療的流産に変更された。

2014 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
異所性妊娠は 2013 年 5 月 24 日に診断された。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
異所性妊娠の事象の転帰は、2013 年 6 月 17 日に回復へと更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解徐。

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、異所性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	124
無作為化番号	05049
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0942385A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎

50 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 20 日から開始した。

併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、及びカルシトリオールが含まれていた。

治験薬投与開始から 113 日後の 2013 年 10 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 23 日に入手した追加情報；
肺感染の事象の重症度は、軽度から重度に変更された。

2014 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
事象名が、肺感染から市中感染性肺炎に更新され、発現日は 2013 年 9 月 22 日であった。

被験者には、発熱、悪寒、硬直、軽度の咳嗽、喀出、及び呼吸困難の症状が認められた。呼吸困難は 2013 年 10 月 11 日以降悪化し、被験者は入院した。入院中（2013 年 10 月 11 日～2013 年 10 月 18 日）に実施した CT スキャンにて、肺感染が示された。2013 年 10 月 11 日から 2013 年 10 月 18 日まで、被験者はモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回の投与を受けた。本事象は 2013 年 10 月 18 日に回復した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
Prednisone 及びベリムマブ／プラセボは治験期間中の治療薬であり、免疫抑制効果があるページに記載されている。

2014 年 3 月 26 日に入手した追加情報：
Prednisone 及びベリムマブ／プラセボは、肺感染のリスクを高める可能性がある。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：治験責任医師は、2014 年 11 月 6 日の予定来院について述べた。患者は原始データは最終的に失われたと主張したため、患者記録は回収されなかった。努力を

して原始（データ）を入手できなかった後、2014 年 3 月 6 日に治験責任医師は患者の記憶に基づいて患者と共に情報をチェックした。

2014 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は、アモキシシリン及び小児用アセトアミノフェンによる治療を受けた。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 11 月 13 日まで prednisone 25 mg/日の投与を受けた。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、prednisone の投与終了日は 2013 年 11 月 13 日と報告した。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は小児用パラセタモールによる治療を受けた。転帰日は 2013 年 10 月 17 日へと更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 6 月 20 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 5 月 22 日に最終投与を受けた。
被験者は、2014 年 6 月 19 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	187
無作為化番号	05154
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK005737
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虫垂炎

27 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 1 月 26 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 166 日後の 2014 年 7 月 11 日に、グレード 3 又は重度の慢性虫垂炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した。慢性虫垂炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、慢性虫垂炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：被験者は治験から離脱した。本 SAE は、治験関連の活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 10 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬には prednisone が含まれた。

2014 年 11 月 13 日に入手した追加情報：
事象発現時の医学的状態には、腹部及び発熱が含まれた。被験者は、セフォペラゾンナトリウム及び注射用スルバクタムナトリウムによる治療を受けた。入院は 2014 年 9 月 29 日から 2014 年 10 月 11 日までであった。

2014 年 11 月 28 日に入手した追加情報：
慢性虫垂炎の事象は SAE から AE へと更新された。

2014 年 12 月 1 日に入手した追加情報：
被験者は、慢性虫垂炎のため 2014 年 9 月 29 日に入院し、その後 2014 年 10 月 11 日に退院した。2014 年 6 月 16 日の白血球数測定値は 7.3 g/L であった。2014 年 8 月 6 日に実施した結腸デュアル X 線検査にて虫垂癒着が認められた。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 12 月 12 日に再入院した。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 12 月 12 日に回復した。

2015 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は、2014 年 1 月 26 日の 10:00 から 2014 年 1 月 26 日の 11:40 まで、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	454
無作為化番号	5011
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0936564A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虫垂炎

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 3 月 18 日から開始した。

既往歴には腹痛が含まれていた。

治験薬投与開始から 213 日後の 2013 年 10 月 17 日に、グレード 3 又は重度の急性虫垂炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与を中断した。被験者は、2013 年 10 月 17 日にクリンダマイシン 1.2 g、2013 年 10 月 17 日に ornidazole 注射 0.25 g による治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、急性虫垂炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬には、クリンダマイシン及び ornidazole が含まれた。

2013 年 11 月 1 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 10 月 28 日に回復した。

2013 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
事象回復日が 2013 年 10 月 17 日に変更された。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
身体診察及び好中球白血球の結果は急性虫垂炎を示した。治験責任医師は、本 SAE は治験薬の投与と関連しておらず、被験者は完全に回復したと報告した。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬の頻度は 1 日 1 回であった。治験薬に対して取られた処置を「該当なし」に更新した。

2015 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
事象発現日は 2013 年 10 月 17 日であった。治験薬に対して取られた処置を「投与の変更なし」に更新した。
治療の盲検化は解除されなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	467
無作為化番号	4042
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0954493A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部癌

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 GSK 依頼の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 2013 年 6 月 6 日から開始した。

治験薬投与開始から 190 日後の 2013 年 12 月 13 日に、グレード 3 又は重度の膣出血が発現した。治験薬投与開始から 193 日後の 2013 年 12 月 16 日に、グレード 3 又は重度の子宮頚部癌が発現した。被験者は入院した。報告時点で両事象は未回復であった。治験責任医師は、膣出血及び子宮頚部癌が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象は子宮頚部癌と確認され、膣出血は重度の有害事象と判断された。膣出血は子宮頚部癌の症状であった。被験者は子宮頚部癌のため治験から離脱した。被験者は 2013 年 11 月 22 日に治験薬の最終投与を受けた。被験者は子宮頚部癌治療のため外科手術を受けた。

2014 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
SAE である子宮頚部癌の転帰は不明と報告された。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
治療としてカルボプラチンを使用した。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 2 月 22 日に、子宮摘出、両側子宮付属器切除、及び骨盤リンパ節郭清を受けた。被験者は、2014 年 2 月 18 日から 2014 年 3 月 18 日までパクリタキセル 240 mg 1 日 2 回、2014 年 2 月 18 日にカルボプラチン 600 mg 1 日 2 回による治療を受けた。

本事象は 2014 年 3 月 1 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、子宮頚部癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	471
無作為化番号	4530
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0941492A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

29 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 25 日から開始した。

2013 年 11 月 1 日に、グレード 1 又は軽度の帯状疱疹が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。治験薬の投与を中断した。被験者は 2013 年 11 月 3 日より、ガンシクロビル 0.25 g による治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

2013 年 12 月 19 日に入手した追加情報：
ガンシクロビルによる治療は 2013 年 11 月 18 日に中止した。

的を絞った追跡調査質問票を介して 2013 年 12 月 11 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染は皮膚と判断された。特定の臓器系の関与は認められなかった。罹患した皮節は、右腰部真皮及び右腰部であった。皮膚感染は 1 つの deramtone に限局していると考えられた。これは被験者にとって初めての帯状疱疹エピソードであった。T8 から 10 の皮節が関与しているとも述べられた。

2013 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
日付不明、本事象は回復した。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
2013 年 12 月 12 日に治験薬投与を再開した。

2013 年 12 月 24 日に入手した追加情報；
本事象は 2013 年 12 月 12 日に回復した。治験薬の更なる投与後に本事象が再発したかどうかは不明であった。

2013 年 12 月 25 日及び 26 日に入手した追加情報：
本事象の重症度が軽度から重度に変更された。治験責任医師は、「SLE 患者は帯状疱疹のリスクが高い。本 SAE は治験薬の投与とは関連していない」と述べた。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
事象名が帯状疱疹感染（皮膚炎）に更新された。

2015 年 6 月 9 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染（皮膚炎）は治験薬と関連なしと判断された。

更新された的を絞った追跡調査質問票を介して 2015 年 8 月 11 日に入手した追加情報：
右腰部真皮部位は腰仙部と報告された。更新された質問票にて、帯状疱疹感染は播種性であることが示された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、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	487
無作為化番号	5124
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0984232A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

本被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

年月日不明、治験薬の投与開始後に、SLE、腎症、高血圧、肺感染が発現した。これらの事象は「臨床的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。報告時、転帰は不明であった。報告時、治験薬との因果関係は不明であった。

2014 年 4 月 5 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、高血圧とループス腎炎であった。併用薬に、プレドニゾン、アルプロスタジル、ミコフェノール酸モフェチル、硫酸ヒドロキシクロロキン、カルシウム塩、カルシトリオール、イルベサルタン、ベニジピンが含まれていた。

被験者は浮腫と咳嗽があり、体調がすぐれなかった。被験者は自分の病気が治験薬によってコントロールされていないと感じており、より効果的な治療を望んでいた。治験薬による治療は 2014 年 3 月 19 日に中止され、被験者は本治験から離脱した。

その後、治験薬投与開始から 102 日後の 2014 年 4 月 4 日に、被験者は入院した。報告時、本事象は継続中であった。治験責任医師は、被験者の病状は既存のループス腎炎によって引き起こされたと考えたが、本病状が悪化したか否かについての更なる調査は未決定であった。肺感染も疑われた。治験責任医師は、ループス腎炎の事象は治験薬と関連なしと報告した。

2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
事象用語がループス腎炎性浮腫に更新された。本事象の強度は中等度であった。

2014 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 6 月 5 日に回復した。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
事象用語が浮腫（ループス腎炎の改善なし）からループス腎炎悪化に更新された。被験者は SLE とループス腎炎に対して 2014 年 4 月 22 日から 2014 年 4 月 30 日までプレドニゾンによる治療も受けたと報告された。

2014 年 7 月 31 日に入手した追加情報：

肺感染、SLE、及び高血圧は SAE ではないと判断されたことが治験責任医師によって確認された。被験者は、全身の浮腫、咳嗽、全身の不快感があると述べた。有効性の欠如のために、被験者の治験からの離脱が求められた。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、関連のある診断結果はないと報告した。被験者は治験から早期離脱しなければならなかった。

2015 年 1 月 9 日の事象用語修正：
事象用語がループス腎炎悪化に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	1122
無作為化番号	04553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0985438A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	脳梗塞

43 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 10 月 10 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 162 日後の 2014 年 3 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の脳血栓症が発現した。被験者は右側の身体活動障害も経験した。被験者は 15 日間入院した。治験薬の投与は中断された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、脳血栓症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
グレードがグレード 2 又は中等度からグレード 3 又は重度に修正された。

2014 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
事象用語が脳梗塞に更新された。被験者はナドロパリンカルシウム、マンニトール、エダラボン、オザグレルによって治療された。本事象は 2014 年 6 月 3 日に回復した。

治験責任医師の記述：
被験者が治験来院のために病院を訪れ、右半身の身体活動障害のために 2014 年 3 月 21 日に入院し、その後地域の病院に入院し、脳梗塞と診断され、症状が改善し、2014 年 4 月 4 日に退院したと報告した。

2014 年 6 月 20 日に入手した追加情報：

被験者は左側の腕と脚の運動喪失を経験したと報告された。2014 年 3 月 21 日の CT スキャンで梗塞のエビデンスが明らかになった。最終診断の虚血性脳卒中が確認された。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
本事象はグレード 2 又は中等度の脳梗塞に更新された。D 168 は 4 月 8 日であったが、来院は延期された。従って、治療は延期された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 28 日から、脳梗塞の治療のためにアスピリン 0.1 g/日が経口投与された。

2014 年 7 月 31 日に入手した追加情報：

診断検査が追加された。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
アスピリンによる治療が削除された。

2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、併用薬は投与されなかったことを確認した。

2014 年 11 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はアスピリンで治療された。

2015 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者は、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アデノシン三リン酸、ジナトリウム塩（アデノシン三リン酸二ナトリウム注射）、オザグレル、リン酸デキサメタゾンナトリウム（リン酸デキサメタゾンナトリウム注射）で治療された。

2015 年 5 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 10 日から 2014 年 9 月 15 日まで盲検期であった。被験者は 2014 年 10 月 10 日から非盲検期に入った。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は盲検化された治験薬を 2013 年 10 月 10 日から投与され、最終投与は 2014 年 9 月 15 日であった。2014 年 10 月 10 日に非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	1122
無作為化番号	04553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0985438B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫塞

43 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 10 月 10 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、両側卵管卵巣摘除と子宮全摘であった。

治験薬投与開始から 193 日後の 2014 年 4 月 21 日に、グレード 3 または重度の子宮筋腫が発現した。被験者は入院した。被験者は、セフトリアキソンナトリウム、チニダゾール、乳酸レボフロキサシンで治療された。治験薬による治療は中断された。2014 年 5 月 11 日に本事象は回復した。治験責任医師は、子宮筋腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は 6 月 11 日の来院で、子宮筋腫が診断され、医師が子宮全摘と両側卵管卵巣摘除を行ったことを認めた。被験者は 2014 年 4 月 20 日に下腹部痛を感じ、2014 年 4 月 25 日に入院し、医師が両側卵管卵巣摘除と子宮全摘を実施し、被験者は回復し 2014 年 5 月 11 日に退院した。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
グレード 2 子宮筋腫の発現日が、2014 年 4 月 20 日に更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 10 日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は 2014 年 9 月 15 日であった。2014 年 10 月 10 日から非盲検の治験薬の投与が開始された。

2014 年 7 月 16 日に入手し 2014 年 7 月 31 日に翻訳された追加情報：
2014 年 4 月 26 日の超音波検査は、多発性子宮類線維症、右卵巣嚢胞性腫瘤、左卵巣黄体嚢胞を示した。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
被験者はコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムで治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、子宮平滑筋腫塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1128
無作為化番号	04097
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK026345
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	肩甲骨骨折

25 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2013 年 12 月 20 日、SLE に対して治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始から 337 日後の 2014 年 11 月 22 日に、中等度（グレード 2）の右肩甲骨骨折が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は中断された（投与中止に伴う肩甲骨骨折の再発の有無は「陽性」）。右肩甲骨骨折の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、右肩甲骨骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：

被験者は治験責任医師に電話し、2014 年 11 月 24 日の朝交通事故にあい、その結果入院したと伝えた。被験者は右肩甲骨骨折と診断された。本 SAE のために、原計画に従って 2014 年 11 月 25 日に IP の投与を受けることができなかった。現在、被験者は軽快。

2014 年 12 月 6 日に入手した追加情報：
施設番号と無作為化番号が追加された。被験者は依然入院中で、転帰は軽快。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
事象用語が右肩甲骨烏口突起骨折に更新された。被験者は ossotide、マムシ毒液、オキシコドンとアセトアミノフェン、及び漢方薬で治療された。被験者は 2015 年 1 月 20 日に病院に行った。強度はグレード 1 に更新された。当初の計画に従い、被験者は本事象のために、2014 年 11 月 25 日に IP を投与されなかった。本事象は 2015 年 1 月 13 日に回復した。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬の Jin yao gao を投与された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された事象用語が右肩甲骨烏口突起骨折に更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：

被験者は 2013 年 12 月 20 日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は 2014 年 9 月 26 日であった。
2014 年 12 月 23 日に、非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、肩甲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	571
無作為化番号	04577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1014698A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	滑液嚢腫

33 歳の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。2013 年 12 月 24 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬にプレドニゾン、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、アルファカルシドールが含まれていた。

治験薬投与開始から 114 日後の 2014 年 4 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の膝窩嚢腫が発現した。被験者は、2014 年 4 月 16 日の過労後に左膝関節の関節痛が悪化したと報告した。疼痛と局所的な腫脹があった。年月日不明、MRI スキャンが実施され、左膝の膝窩嚢胞が示された。安静にし、抗炎症鎮痛薬のジクロフェナクナトリウムを経口投与後、症状が改善した。その後 2014 年 7 月上旬に関節痛の症状が再び悪化した。

2014 年 7 月 9 日、被験者は関節鏡下膝窩嚢胞切除術を受けるために入院した。本処置に合併症はなく、病状は改善し、2014 年 7 月 11 日に退院した。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、膝窩嚢胞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 3 日に入手した追加情報：

2014 年 4 月 17 日、MRI 検査は、左膝の膝窩嚢胞を示した。2014 年 9 月 3 日に被験者と連絡をとったと報告された。被験者は左膝関節の関節痛が消失し、後遺症はないことを確証した。

2014 年 12 月 29 日に入手した追加情報：
関節鏡下膝窩嚢胞切除の発現日が 2014 年 4 月 16 日であることが確認された。

2015 年 1 月 3 日に入手した追加情報：
本ナラティブの更新が要求され、安全性データベース番号 CN2014GSK005714 に結核事象が追加されている。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
2015 年 9 月 8 日、プレドニゾンの投与が中止された。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
左膝窩嚢胞を治療するために、ジクロフェナクナトリウムが投与された。

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、滑液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	571
無作為化番号	4577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK005714
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	播種性結核、ループス脳炎、結核性髄膜炎

33 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 24 日から SLE の治療のために治験薬の投与が開始された。

併用薬に、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、アルファカルシドール、ジクロフェナク（ジクロフェナクナトリウム）が含まれていた。

治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度のグレード 3 のループス脳症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は抗生物質で治療された。治験薬の投与は中止された（投与中止に伴うループス脳症の再発の有無は「陰性」）。ループス脳症の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、ループス脳症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：昏蒙が認められ、両肺の呼吸音は粗かった。
左下肢の病理学的徴候は恐らく陽性であった。CTTIS はループス肺臓炎の可能性を示した。頭蓋 CT は、両側側脳室前角の白質変性及び脳幹ラクナ梗塞を示した。

診断検査結果（他に明記されていない限り、正常値は提供されていなかった）：年月日不明、頭部コンピュータ断層撮影法。年月日不明、心拍数は 90 拍/min。

追加情報：被験者は頭痛に苦しみ、2014 年 10 月 1 日に発熱があった。現在、被験者は抗生物質治療を受けており、関連検査後に更なる治療計画が決定される予定。

2014 年 10 月 10 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度（グレード 3）の肺感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は抗生物質で治療された。治験薬の投与は中止された（投与中止に伴う肺感染の再発の有無は「陰性」）。肺感染の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 1 月 3 日に入手した追加情報は、安全性データベース管理番号 B1014698A に含まれている情報でナラティブを更新するよう要求した。

結核の事象に関する全ての追加情報は、この安全性データベース管理番号 CN2014GSK005714 に追加される。

2014 年 10 月 16 日、17 日、20 日、及び 21 日に入手した追加情報：
SAE の肺感染は、グレード 3 又は重度の血行性粟粒結核に更新された。被験者は入院し、本事象は「生命を脅かすもの」であった。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連なしと報告した。被験者は本治験から離脱した。

ナラティブコメント：
被験者は頭痛に苦しみ、2014 年 10 月 1 日に発熱があった。2014 年 10 月 10 日、被験者は入院した。昏蒙が認められ、両肺の呼吸音は粗く、HR は 90/min であった。左下肢の病理学的徴候は恐らく陽性であった。CTTIS はループス肺臓炎の可能性を示した。頭蓋 CT は、両側側脳室前角の白質変性及び脳幹ラクナ梗塞を示した。現在、被験者は抗生物質治療を受けており、更なる治療計画は関連検査後に決定される。

身体検査結果：BP 125/80 mmHg、HR 100～120/min、BR 25～35/min、体温 38.0～39.0、瞳孔は等しく、光に反応。両肺の呼吸音は粗いが、ラ音や低音性連続性ラ音はない。心拍は規則正しく、心雑音はなし、腹部は平らで、下肢の浮腫はなし。被験者は四肢の筋力及び筋緊張テストの実施に非協力的。下肢の病理学的徴候は陽性。被験者は祖母と一緒に暮らしており、祖母は TB を罹患している。一方、被験者は SLE の治療に長期間グルココルチコイドを使用しており、2013 年 12 月 24 日以降 BEL113750 治験に参加していた。肺専門病院の相談医の意見を考慮して、診断は血行性粟粒結核だと思われる。SLE の病状として被験者に血管炎があり、CT は大脳の大領域に梗塞があることを示しており、したがって脳結核の診断を除外することはできない。被験者の病状は増加し致死的である。

白血球数 GI/L 3.8～10.8 7.2 4.7 4.4 6.3 6.4 5.3 7.3 10.0 7.7 9.2 7.6
好中球絶対数 GI/L 1.80-8.00 6.16 3.80 3.13 5.04 4.49 3.69 8.19 に 5.58 H 8.02 に 6.24 H 6.27
補体 C3 G/L 0.90～1.80 1.18 1.19 1.02 1.10 1.07 1.04 1.26 1.24 0.90 1.02
補体 C4 G/L 0.10～0.40 0.19 0.24 0.18 0.19 0.22 0.20 0.27 0.25 0.21 0.24
IGG、血清 G/L 6.94～16.18 15.70 14.60 12.60 11.70 9.27

抗カルジオリピン IgM は 19 に上昇し、正常値は 12 未満で、IgA 及び IgM 抗カルジオリピン抗体は正常。B 型肝炎表面抗体陽性、おそらくワクチン接種によるもので、B 型肝炎及び C 型肝炎は陰性。

2014 年 12 月 28 日に入手した追加情報：

被験者は抗生物質、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド、デキサメタゾン、丹参（サルビアノリン）、ヘパリン分画（低分子量ヘパリン）、マンニトール、人参（Xue Shuan Tong）で治療された。
被験者の病状は増加し、致死的であった。

2015 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
被験者は死亡していないが、状況は極めてきびしく、意味のある改善はなかった。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬にメチルプレドニゾロンが含まれていた。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は死亡しておらず、生存を確認した。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 11 日に、メチルプレドニゾロンの投与が開始された。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬にモキシフロキサシンが含まれていた。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

被験者は 2014 年 9 月 28 日に治験薬の最終投与を受け、2014 年 10 月 10 日に治験から離脱した。

2015 年 6 月 3 日に入手した追加情報：
SAE 照合で、事象用語が血行性粟粒結核と SLE 事象用語のループス脳症に更新された。

2015 年 6 月 18 日及び 19 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度、グレード 3 の肺結核と結核性髄膜炎が発現した。重篤性基準は、「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、イトラコナゾール、モキシフロキサシン、リネゾリド、デキサメタゾン、ピラジナミド、エタンブトール、リファンピシンで治療された。肺結核及び結核性髄膜炎の転帰は未回復であった。治験責任医師は、肺結核及び結核性髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
付加的な被験者記録に、被験者が血行性粟粒結核に感染したことが含まれていた。

治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度（グレード 3）の粟粒結核が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」であった。2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の SLE 脳症、重篤性基準は「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」、2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の結核性髄膜炎、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の肺結核、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、及び 2014 年 12 月 3 日の重度（グレード 3）の結核性髄膜炎、重篤性基準は GSK 基準で「医学的に重要」及びその他「報告者が重篤と判断」の事象が追加された。

治験責任医師は、粟粒結核、SLE 脳症、結核性髄膜炎、肺結核及び結核性髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

追加情報：
頭部 MRI は基底核領域の結節性陰影を示し、医師は結核だと判断した。血行性粟粒結核後に、被験者は脳脊髄液の検査を受け、その結果は被験者が結核性髄膜炎に感染していると思われることを反映していた。被験者は抗結核治療を受けた。頭部 MRI は基底核領域の結節性陰影を示した。被験者は治療に同じ薬物を使用した。医師は被験者の家族と連絡をとった。結核性髄膜炎が回復したことがわかった。被験者は現在、血行性粟粒結核の治療のために抗結核治療を継続している。治験責任医師は、被験者が現在安定していると考えている。

2015 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師によると、肺結核の事象は削除された。結核性髄膜炎の発現日が 2014 年 10 月 31 日、転帰は 2015 年 6 月 18 日に回復に更新された。

2015 年 6 月 30 日に SAE 照合の一環として入手した追加情報：
結核性髄膜炎の転帰が回復（後遺症あり）に更新された。
ループス脳症が「生命を脅かすもの」に更新された。
血行性粟粒結核事象の転帰が軽快に更新された。

2015 年 7 月 7 日に入手した追加情報：

関連検査：
2014 年 10 月 17 日：無色透明、PRO+。

診断検査（他に明記してない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 10 月 17 日、アデノシンデアミナーゼが増加し 5.0 μ/L（正常低値：0、正常高値：3）、血中クロール 123 mmol/L（正常低値：120、正常高値：132）、血中ブドウ糖 4.4 mmol/L（正常低値：2.5、正常高値：4.5）、総蛋白 0.75 g/L（正常低値：0.15、正常高値：0.45）、白血球数 5×106/L（正常低値：0、正常高値：8）。

治験責任医師の記述：

身体検査：
2014 年 10 月 10 日　傾眠状態；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル IV、左下肢レベル III、右下肢レベル IV。バビンスキー試験：左（+）。
2014 年 10 月 11 日　傾眠状態；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル IV、左下肢レベル III、右下肢レベル IV。バビンスキー試験：左（+）。
2014 年 12 月 8 日　意識消失；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル 0、左下肢レベル 0、右下肢レベル 0。バビンスキー試験：陰性。

TB 検査：
2014 年 10 月 28 日　TB 抗体検査：陰性
2014 年 10 月 29 日　T-スポット：陽性
2014 年 11 月 29 日　喀痰スミア：TB 陰性
2015 年 1 月 14 日　喀痰スミア：TB 陰性
2015 年 2 月 28 日　T-スポット：陽性
CSF 検査：

2014 年 10 月 17 日　CSF 生化学検査
ブドウ糖：4.4 mmol/L、CL：123 mmol/L、総蛋白：0.75 g/L、ADA5.0 U/L；無色透明、PRO+、総細胞：8×106/L、WBC 5×106/L
2014 年 10 月 17 日　CSF スミア　クリプトコッカス：なし、TB：なし
2014 年 10 月 20 日　CSF 培養　細菌の増殖なし

2014 年 10 月 31 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：4.4 mmol/L、CL：119 mmol/L、総蛋白：0.776 g/L、ADA：2.10 U/L、LDH：53 U/L。

2014 年 11 月 29 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：2.4 mmol/L、CL：118 mmol/L、総蛋白：1.484 g/L、ADA：8.0 U/L、LDH：42 U/L、無色透明、PRO +、WBC 5×106/L
2015 年 1 月 14 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：2.9 mmol/L、CL：117 mmol/L、総蛋白：2.345 g/L、ADA：3.4 U/L、LDH：10 U/L、透明、PRO 3+、WBC 5×106/L

2015 年 2 月 28 日　ブドウ糖：2.8 mmol/L、CL：121 mmol/L、総蛋白：1.692 g/L、ADA：3.0 U/L、LDH：5 U/L、無色透明、PRO 2+、WBC 5×106/L

CT 検査：

2014 年 10 月 20 日　肺 CT　両側性肺炎、TB の疑い
2014 年 10 月 11 日　頭部 CT　脳幹及び脳基底核ラクナ梗塞
2014 年 10 月 6 日　肺 CT　両側性肺炎、HRCT で多くの粟粒結節が認められる。
2014 年 11 月 18 日　肺 CT　HRCT で多くの粟粒結節が認められ、血行性を意味している。

肺結核
2014 年 12 月 3 日　肺 CT　HRCT で多くの粟粒結節と新しい両側性胸水が認められる。
2015 年 1 月 14 日　肺 CT　HRCT で依然多くの粟粒結節と両側性胸水が認められるが、
2014 年 12 月 3 日の画像よりも改善している。
2015 年 2 月 27 日　肺 CT　HRCT で依然多くの粟粒結節が認められるが、2015 年 1 月 14 日の画像よりも改善している。

MRI 検査：
2014 年 10 月 11 日　頭部 MRI で、右視床、右脳幹、両側脳基底核の急性梗塞が認められる。
2014 年 12 月 3 日　頭部 MRI　両側基底核の結節、TB 感染？
2015 年 1 月 16 日　頭部 MRI　両側基底核の結節、臨床症状に基づいて TB 感染の可能性
2015 年 1 月 16 日　頭部 MRI　右側頭葉、後頭葉の脳結核腫。TB 髄膜炎。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。
本症例は順次盲検解除された。

治験依頼者の見解：
播種性結核、ループス脳炎、結核性髄膜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	214
無作為化番号	05524
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0981858A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虚血性壊死

26 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 6 月 18 日に治験薬の投与が開始された。

併用薬に、メドロール、アザチオプリン、イルベサルタン、ランソプラゾール、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、及びアスピリンであった。

2013 年 10 月 8 日、グレード 3 又は重度の左大腿骨骨頭の虚血性壊死が発現した。被験者は入院した。股関節置換術が実施された。被験者は、リバーロキサバン、セファゾリン、エノキサパリンナトリウム、エソメプラゾールで治療された。治験薬の投与は中断された。本事象は 2014 年 3 月 22 日に回復した。治験責任医師は、左大腿骨骨頭の虚血性壊死が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：2013 年 10 月 8 日から左大腿骨骨頭の虚血性壊死が発現し、既に AE として記録され、本症例のために特別な処置はとられなかった。2014 年 3 月 22 日、被験者は入院し、股関節置換術が実施された。

2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
エノキサパリンナトリウム、リバーロキサバン、セファゾリン、エソメプラゾールは併用薬として報告された。

2014 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 7 日、リバーロキサバン療法が終了した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬のメドロールの投与が 2014 年 5 月 26 日に中止された。治験薬の投与開始日が 2013 年 6 月 18 日に更新された。盲検化された治験薬投与開始から 112 日後の 2013 年 10 月 8 日に、グレード 3 の跛行が生じた。本事象は 2014 年 3 月 22 日に回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、跛行が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。被験者は本治験から離脱しなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、虚血性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	653
無作為化番号	04013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0891276A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	高カリウム血症

43 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 3 月 9 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 58 日後の 2013 年 5 月 6 日に、グレード 1 又は軽度の高カリウム血症が発現した。被験者は入院した。被験者は、炭酸カルシウムとフロセミドで治療された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、高カリウム血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 5 月 15 日に入手した追加情報：
高カリウム血症の発現日が、2013 年 3 月 25 日に更新された。カリウム値は 2013 年 3 月 25 日に 5.6 mmol/L（正常範囲 3.5～5.3）、2013 年 4 月 9 日に 5.7 mmol/L であった。2013 年 5 月 9 日に被験者は本事象から回復した。

2014 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、高尿酸血症、白血球減少症、肺感染、腎性高血圧、腎不全であった。併用薬に、漢方薬（Yi Gang Ling）、thymomodulin が含まれていた。

2013 年 10 月 21 日から、結核性胸膜炎の治療にイソニアジド 0.3 g/日、エタンブトール 0.75 g/日、ピラジナミド 0.5 g/日の投与（全て経口）が開始された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 5 月 7 日から 2013 年 5 月 8 日まで 50%ブドウ糖 60 mL/日を静脈内投与、2013 年 5 月 6 日から 2013 年 5 月 8 日までレギュラーインスリン 12 IU/日を静脈内投与された。

2014 年 8 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬にレギュラーインスリンが含まれていた。

2014 年 8 月 20 日に入手した追加情報：
併用薬にグルコン酸カルシウムが含まれていた。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

併用薬にアスピリン、シンバスタチン、オメプラゾール、プレドニゾン、ベシル酸アムロジピン、ヒドロキシクロロキン、塩酸ベナゼプリルが含まれていた。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
蛋白尿を減少させるために、併用薬の塩酸ベナゼプリルが使用された。カリウムは現在正常範囲内。

2014 年 10 月 7 日に入手した追加情報：
併用薬及び治療薬の中止日が追加された。
治験責任医師は、被験者はグルコン酸カルシウム、フロセミド、レギュラーインスリンで治療されたと報告した。

2014 年 12 月 17 日に入手された追加情報：
2013 年 5 月 9 日のカリウム値は 3.9 mmol/L（正常範囲：3.5～5.3）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	653
無作為化番号	4013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0891276B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	結核性胸膜炎

43 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 3 月 9 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、ループス腎炎、SLE、及び感染症であった。併用薬にアシクロビル、ビタミン B、シアノコバラミン、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、フロセミド、クロニジン、塩酸ベナゼプリル、ベシル酸アムロジピン、アスピリン、及びシンバスタチンが含まれていた。

治験薬投与開始から 155 日後の 2013 年 8 月 11 日に、グレード 3 又は重度の胸水が発現した。被験者は入院した。診断を確定するために胸部 X 線検査が実施された。2013 年 8 月 26 日、好中球 76.96%（46～76.5）、リンパ球 14.36%（18.7～47）、赤血球 3.4×1012/L（4.09～5.74）、ヘモグロビン 108.2 G/I（131～172）であった。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、胸水が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験参加が原因かもしれないと判断した。

2013 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
被験者はオメプラゾールとレボフロキサシン乳酸、及び塩化ナトリウム注射で治療された。被験者は 2013 年 8 月 11 日から体調がすぐれず、発熱、咳嗽、胸部絞扼感が見られ、息を詰まらせていた。2013 年 8 月 26 日に、被験者は治験薬の 8 回目の投与のために施設を訪れ、胸部 X 線検査で胸水が認められ、被験者は入院し、治験薬の投与は一時中止となった。胸水（TB？）と診断され、9 月 3 日に被験者は更なる治療のために胸部専門病院に転院した。被験者の病歴に TB はなかった。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は本 SAE のために 2013 年 9 月 9 日に治験から離脱した。

2013 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は退院し、胸水の正確な原因が見つかっていなかったため、更なる検査を受けた。病院では利用可能なエビデンスに基づき、結核は診断されなかった。

2013 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

微生物について胸水を試験したが、微生物は検出されなかった。被験者に肺炎は認められなかった。被験者に TB の病歴はなかった。被験者に感染症歴はなかった。TB が疑われたため胸水の治療に抗生物質が投与された。過去に胸水が発現したことはなかった。

2013 年 9 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬に、レボフロキサシン乳酸、炭酸カルシウム、オメプラゾール、プレドニゾンが含まれていた。被験者は 2013 年 9 月 9 日に本治験から離脱した。

2013 年 9 月 30 日に入手した追加情報。
併用薬にエタンブトールも含まれていた。
被験者はプレドニゾン、イソニアジド、リファンピシン、及び Yi Gan Ling で治療された。被験者は 2013 年 3 月 1 日に BEL113750 治験のスクリーニングを受け、2013 年 3 月 9 日に無作為に割り付けられ、2013 年 3 月 9 日に治験薬（IP）の 1 回目の投与を受け、2013 年 3 月 9 日から 2013 年 7 月 3 日までに計 6 回投与され、IP の 7 回目の投与が 2013 年 7 月 27 日に予定されていたが帯状疱疹のために中止された。被験者は 2013 年 8 月 11 日から体調がすぐれず、発熱、咳嗽、胸部絞扼感が見られ、息を詰まらせていた。被験者は 2013 年 8 月 26 日に 8 回目の IP 投与のために施設を訪れた。胸部 X 線検査で胸水が認められ、2013 年 8 月 26 日に更なる治療のために入院し、8 回目の IP 投与は中止となった。2013 年 9 月 3 日に胸水（TB？）が診断され、被験者に TB の既往歴はなかった。2013 年 9 月 3 日に被験者は更なる治療のために移され、2013 年 9 月 17 日に被験者の決定で退院した。被験者は 2013 年 9 月 17 日に臨床診断のために別の病院を受診した。2013 年 9 月 29 日 21:40、治験責任医師は被験者が胸水のために再入院したことを電話で知らされた。安全性データベースの診断情報が更新された。

SAE 用語が結核性胸膜炎に更新された。

2013 年 10 月 17 日に更新された追加情報：
治験責任医師は、胸水が発見されたときにループス活動性が低く、安定していたことを確認した。SS スコアは Day 0 に 9、Day 112 にはわずか 2 であった。腎炎症候群は回復していた。

胸水は右側のみで、右胸膜炎性胸痛を伴った。胸水検査で浸出物が認められ、ブドウ糖の検査は行われず、単核球が顕著で、ADA は 40 であった。血清 T スポットは強陽性であった（A-抗原 38、B-抗原 110、陰性対照 7）。胸水スミア及び培養で TB が認められた。抗結核治療と胸腔ドレナージで胸水は回復した。

2013 年 10 月 23 日に入手した追加情報：

被験者は 2013 年 9 月 27 日から 2013 年 10 月 21 日まで入院した。被験者は抗結核療法として、イソニアジド／リファンピシン／ピラジナミド／エタンブトールを投与された。右胸部の胸腔ドレナージが行われた。カルテを入手していないため、これらの治療の詳細は不明。

2013 年 10 月 11 日にマイコバクテリウムが検出されたため、本事象は結核性胸膜炎であることが確認された。

治験責任医師は、2013 年 10 月 21 日に被験者が安定した状態で退院したことを 2013 年 10 月 23 日に知らされた。

治験責任医師は、本事象は軽快であると報告した。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
2013 年 9 月 3 日の胸水サンプルの検査で、マイコバクテリウムが培養され、抗生物質に対する薬物感受性試験は継続中。

2014 年 7 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬の使用開始日と投与レジメンが更新された。

2014 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はリファンピシン 0.45 g で治療された。

治験依頼者の見解：
結核性胸膜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	673
無作為化番号	05130
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0988555A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	血尿

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 27 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、アスピリン、カルシウム＋ビタミン D、アルギン酸、ビタミン E、及びアスコルビン酸が含まれていた。

治験薬投与開始から 85 日後の 2014 年 3 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の血尿が発現した。尿の色も変化していた（肉を洗った水の様な色）。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロンで治療された。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、血尿が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験参加が原因かもしれないと判断した。

2014 年 4 月 24 日、治験薬の盲検が解除された。

2014 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、ループス腎炎であった。

併用薬にプレドニゾン、ピリドキシン塩酸塩、フロセミド、デキサメタゾン、オメプラゾール、抗うつ薬、シクロホスファミド、メトクロプラミド、漢方薬、及びカルシトリオールが含まれていた。

被験者は、2014 年 4 月 21 日から 2014 年 4 月 25 日まで IVI ビタミン K1 30 mg/日とエタンシラート 3 g/日、2014 年 4 月 23 日から 2014 年 4 月 28 日までデキサメタゾン 10 mg 1 日 2 回で治療された。

被験者は 2014 年 4 月 29 日に本治験から離脱した。血尿は肉眼では確認されなかった。本事象は改善し、被験者は 2014 年 4 月 29 日に退院した。尿の顕微鏡検査で赤血球が依然認められたため、SLE 及びループス腎炎について被験者を経過観察することになった。

2014 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬に shen shuai ning が含まれていた。

2014 年 7 月 8 日に入手した追加情報：

治験責任医師は 2014 年 4 月 29 日に血尿が回復したと報告した。

2014 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬のビタミン B6 が治療薬に更新された。

2014 年 7 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬のフロセミドが血尿の治療薬に更新された。

2014 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、腹水、胆嚢結石症、腎不全であった。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬の shen shaui ning（漢方薬）が追加された。

2014 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬のカルシウム＋ビタミン D 錠が投与された。

2015 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が更新された。ビタミン E は軟カプセル剤として投与され、2013 年 12 月 8 日に開始された。アルギン酸は 2013 年 12 月 7 日に開始された。ビタミン C は 2013 年 12 月 8 日に開始された。

治験依頼者の見解：
血尿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	680
無作為化番号	05163
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1011872A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス膀胱炎

本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。2014 年 2 月 10 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

被験者の既往歴に血尿が含まれていた。本事象発現時の病状は、ループス腎炎であった。併用薬にプレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アルファカルシドール、オメプラゾールが含まれていた。

盲検化された治験薬の投与開始から 112 日後の 2014 年 6 月 2 日に、グレード 3 又は重度のループス出血性膀胱炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。2014 年 6 月 28 日、本事象は回復した。治験責任医師は、出血性膀胱炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：被験者は 2014 年 1 月 7 日に BEL113750 治験のスクリーニングを受け、2014 年 2 月 10 日に無作為に割り付けられ、同日 IP の初回投与を受け、2014 年 5 月 29 日までに計 6 回 IP が投与され、2014 年 7 月 3 日に 7 回目の IP 投与のために被験者は治験実施施設に来た。治験責任医師は、被験者が 2014 年 6 月 4 日から 2014 年 6 月 28 日まで、血尿のため［削除］医科大学の第 1 関連病院に入院していたことを知らされた。被験者によって 2008 年の血尿の病歴が確認された。本来院では被験者に対して IP 投与が継続された。2014 年 6 月 2 日、被験者の尿に血液が現れ、2014 年 6 月 4 日に入院し、ループス出血性膀胱炎と診断され、2014 年 6 月 28 日に肉眼で血尿が完全に消失し、被験者は 2014 年 6 月 28 日に退院した。被験者は 2014 年 7 月 3 日の来院中に治験責任医師に本事象について告げた。最初及び最後の SAE がこの日に報告された。

2014 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 6 月 19 日から 2014 年 6 月 21 日まで、ループス出血性膀胱炎の治療にエタンシラート 2 /日 g を登用された。

2015 年 4 月 15 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンでも治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	264
無作為化番号	04096
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0994471A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	顎の骨折

本被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。年月日不明、治験薬の静脈内投与が開始された。

2014 年 4 月 21 日、06 時 45 分、交通事故に起因するグレード 3 又は重度の骨折が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 11 月 20 日に入手した追加情報：
被験者の病歴に交通事故が含まれていた。

治験薬投与開始から 123 日後の 2014 年 4 月 21 日、06 時 45 分に、重度（グレード 3）の骨折が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。骨折の転帰は 2014 年 5 月 13 日に回復であった。

追加情報：
本 SAE は自動車事故が原因で、被験者は 2014 年 4 月 21 日から 2014 年 5 月 5 日まで入院し、被験者は 2014 年 4 月 25 日に右下顎骨折の切断固定術を受けた。

2015 年 1 月 9 日に安全性データベースの修正：
事象用語が骨折から下顎の骨折に修正されたことが 2014 年 11 月 20 日に報告された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合で、事象用語が右下顎の骨折に更新されたことが報告された。

2015 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬に漢方薬が含まれていた。被験者は漢方薬と組換えヒト上皮増殖因子で治療された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
組換えヒト上皮増殖因子は局所的に投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、顎の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	266
無作為化番号	04120
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0990982A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛

本女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2014 年 1 月 27 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

関連のある病状又は併用薬はなかった。

2014 年 4 月 24 日、虫垂炎が発現した。被験者は入院した。被験者は腹痛と嘔吐を経験した。被験者は抗生物質で治療された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、虫垂炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 8 日に入手した追加情報：
事象用語が腹痛、発現日が 2014 年 5 月 5 日に更新された。

2014 年 5 月 15 日に入手した追加情報：
病状は 2011 年からの突発性肝臓出血であった。被験者は、2014 年 4 月 24 日（発現日は以前は 2014 年 5 月 5 日と報告されていた）から 2014 年 5 月 8 日まで、突発性の腹痛（重度）を経験し、不特定の抗生物質で治療後に回復した。診断結果が更新された。2014 年 5 月 6 日、被験者は B タイプ超音波検査と腹部コンピュータ断層撮影スキャンを受け、どちらも陰性であった。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
依然として腹痛の最終診断はなかった。被験者は 2014 年 4 月 24 日から腹痛を経験した。入院中に、B モード超音波検査で虫垂炎が疑われた。いくつか抗生物質を投与した後、被験者は症状が緩和し、退院した。
2014 年 5 月 5 日、被験者は更なる検査のために再入院し、B モード超音波検査、腹部 CT が実施され、結果は全て正常であった。2014 年 5 月 8 日、症状が緩和し、被験者は退院した。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 1 月 27 日から治験薬を静脈内投与された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
被験者の体重は 41.1 kg、誕生日は 1991 年 6 月 23 日であった。2011 年から SLE があった。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

SLE は 2012 年に診断された。無作為化番号が追加された。
腹痛は他の関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 26 日、C3：0.58 g/L、C4：0.12 g/L、2014 年 5 月 6 日の B タイプ超音波検査は陰性。被験者はレボフロキサシンとメトロニダゾールで治療された。突発的な腹痛、特定の抗生物質を投与後に緩和された。

2016 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬にスクラルファート、モキシフロキサシン、及びフルコナゾールが含まれていた。

被験者はレボフロキサシン、メトロニダゾール及び塩化カリウムで治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	833
無作為化番号	5560
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0982093A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス血管炎

22 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2014 年 1 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 60 日後の 2014 年 3 月 24 日、グレード 3 又は重度の SLE 悪化が生じた。被験者は入院した。治験薬の投与は中断され、被験者は治験から離脱した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験への参加が原因かもしれないと判断した。

治験責任医師の記述：有効性の欠如、治験から離脱。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
因果関係は、「SLE 増悪」事象について「あり」に更新され、本治験への参加との関連は「なし」に変更されている。治療盲検化は解除されていない。

治験薬の詳細が更新された。

2014 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は、エスタゾラム、アルプラゾラム、トリアムシノロンアセトニドエコナゾールクリーム、及びヒルドイドで治療された。治験責任医師は、本事象は治験関連活動によって引き起こされたと報告した。SLE 悪化事象は 2014 年 4 月 1 日に回復した。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬に、カルシトリオール、グリチルリチン酸、及びランソプラゾールが含まれていた。

被験者は、プレドニゾン、エバスチン、及びアザチオプリンでも治療された。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
被験者はコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムでも治療された。

2014 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 用語が血管炎の悪化に更新された。

2014 年 6 月 17 日に入手した追加情報：
事象用語が皮膚血管炎に更新された。治験薬の投与が中止された。

2014 年 9 月 28 日に入手した追加情報：
薬物の詳細が、以下の併用薬及び治療薬で更新された：
トリアムシノロンアセトニド、硝酸エコナゾール、メチルプレドニゾロン、ソルメドロール、アザチオプリン、エバスチン、プレドニゾン。

2014 年 10 月 22 日に更新された追加情報：
治験責任医師は、本事象は治験関連活動が原因ではないと報告した。

2014 年 12 月 15 日に入手した追加情報：
被験者は breviscapine でも治療された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合は、本事象が SLE 悪化：皮膚血管炎に更新されたと報告した。

照合後の更新：
本事象の基本語がループス血管炎に更新された。

2015 年 9 月 14 日に入手した追加情報：
診断検査結果：
2014 年 3 月 25 日：
アルブミン 41.3 g/L（正常低値：35、正常高値：55）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 20 U/L（正常低値：6、正常高値：37）
直接ビリルビン 10.19 mmol/L（正常低値：6、正常高値：22）
アルカリホスファターゼ 55 U/L（正常低値 36、正常高値：93）
カルシウム 2.1 mmol/L（正常低値：2.25、正常高値：2.25）
クロール 109.2 mmol/L（正常低値：96、正常高値：108）
総コレステロール 4.61 mmol/L（正常低値：3.1、正常高値：5.17）
血中尿素窒素 2.88 mmol/L（正常低値：2.86、正常高値：7.14）
C-反応性蛋白 0.1 IU/mL（正常低値：0、正常高値：8）

治験依頼者の見解：
ループス血管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	841
無作為化番号	4598
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK006122
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	肝機能異常

44 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボ 10 mg/kg の投与を 2014 年 2 月 21 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 287 日後の 2014 年 12 月 5 日に、グレード 3 又は重度の肝機能低下が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した。肝機能低下の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、肝機能低下がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：ALT は 3 日間にわたり 1,000 U/L 超に上昇した。診断検査結果：2014 年 12 月 5 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1,185 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1,252 u/L（正常下限：0、正常上限：40）。

2014 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
日付不明、GGT 1,139 u/L（0～48）。

2014 年 12 月 9 日、AST 84.0 u/L（13～35）、ALT 381 u/L（3～35）、S/L 0.22（0.91～2.25）、総蛋白 57.4 g（61.0～82.0）、グロブリン 19.9 g/L（25.0～35.0）、LDH 284.0 u/L（71～231）、HBDH 238 u/L（71～200）。アルブミン、A/G、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ - MB、LDH-1 及び MGB は全て正常範囲内であった。2014 年 12 月 12 日、AST 34.0 u/L（13～35）、ALT 152 u/L（3～35）及び S/L 0.22（0.91～2.25）。BUN 及びクレアチニンは正常範囲内であった。

被験者に対する画像診断検査及び生検は実施されなかった。A 型、B 型、及び C 型肝炎に対する血清検査は行われなかった。被験者には、肝疾患（A 型、B 型、及び C 型肝炎、肝不全、肝硬変）、ジルベール病、その他の自己免疫疾患の既往歴はなかった。被験者には、発展途上国への最近の旅行歴はなかった。

追加情報：
実施医療機関 086534 からの被験者 000841 は、いくつかの検査を受け、被験者は ALT：152 u/L であったが体調に問題なし。治験責任医師は被験者が帰宅したときに ALT を検査す

る必要があると求め、結果を入手次第送付する；この ALT 増加は治験薬又は SLE 活動が原因である可能性があると判断したが、確信はなく、ALT が正常値になるまで被験者を観察し続けて理由を見つける。治験責任医師は、本事象は 2014 年 12 月 16 日に回復したと報告した。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：

併用薬にはメチルプレドニゾロンが含まれた。

被験者は、magnesium isoglycyrrhizinate（注射剤）、glutathione sodium、glycyrrhizic acid、及び glucurolactone による治療を受けた。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：
被験者の ALT 値は 2014 年 12 月 6 日に上昇したと報告された。ALT 値の再検査を行い、2014 年 12 月 8 日に 559 U/L と同等であった。同日、被験者は入院し、肝機能を改善するための薬剤を服用した。肝障害は治験薬と関連している可能性があったため、2014 年 12 月 8 日に重度の有害事象が報告された。ALT 値は 152 U/L へと下降し、患者は 2014 年 12 月 15 日に退院した。

2015 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
肝機能障害の SAE の回復日が 2015 年 1 月 6 日に更新された。

治験依頼者の見解：
肝機能異常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	003026
無作為化番号	7514
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201198
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	脳幹梗塞

44 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2011 年 8 月 31 日から 2011 年 8 月 31 日まで受けた。2011 年 9 月 14 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 9 月 29 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 10 月 26 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 11 月 24 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 12 月 28 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 1 月 19 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 2 月 22 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 3 月 14 日、投与量が不明の投与量へと変更された。

併発疾患には、SLE、抗リン脂質抗体症候群、及び高コレステロール血症が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、タクロリムス、サルポグレラート塩酸塩、ベラプロストナトリウム、アセチルサリチル酸、ワルファリンカリウム、及びアトルバスタチンカルシウムが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 152 日後の 2012 年 1 月 30 日に、軽度ではない脳幹梗塞が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。被験者は、エダラボン、シチコリン、チアミン＋ピリドキシン＋ヒドロキソコバラミン、metoclopramide chorhydrate、及び炭酸水素ナトリウムによる治療を受けた。脳幹梗塞の転帰は、2012 年 3 月 21 日に回復（後遺症あり）であった。

治験責任医師は、脳幹梗塞がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬に関する情報が更新された。

2015 年 10 月 2 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬に関する情報が更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、脳幹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	003149
無作為化番号	07016
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201213865
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg　1 日 1 回
重篤な有害事象	白内障

47 歳の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 10 mg/kg/日の投与を 2011 年 12 月 29 日、2012 年 1 月 12 日、2012 年 1 月 26 日、2012 年 2 月 23 日、2012 年 3 月 22 日、2012 年 4 月 19 日、2012 年 5 月 17 日、2012 年 6 月 14 日、2012 年 7 月 12 日、2012 年 8 月 9 日、2012 年 9 月 13 日、及び 2012 年 10 月 11 日に受けた。

治験薬投与開始から 291 日後、直近投与から 4 日後の 2012 年 10 月 15 日に、白内障増悪が発現した。被験者は入院した。治験薬に対する処置は取られなかった。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、白内障増悪と治験薬投与とは関連なしと報告した。

2012 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
被験者の白内障は治験薬とは関連しておらず、長期間使用しているコルチコステロイドのメチルプレドニゾロンと関連していた。被験者は 2012 年 10 月 15 日に右眼白内障手術を受け、2012 年 10 月 22 日に左眼白内障手術を受けた。本事象は 2012 年 10 月 23 日に回復したと報告された。

2012 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
報告者が使用した事象名が「進行性ステロイド白内障」（ステロイド誘発性白内障）に変更された。本事象は 2012 年 10 月 23 日に回復した。

2013 年 1 月 17 日に入手した追加情報：

［関連のある医学的状態／リスク因子］
具体的な状態の名称：メチルプレドニゾロン～
発現日：2011 年 4 月 14 日～～～
継続しているか：はい

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
関連のある医学的状態／リスク因子が変更された。
具体的な状態の名称：メチルプレドニゾロン～白内障
発現日：2011 年 4 月 21 日から 1992 年 11 月 1 日まで

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
無作為化番号：07016

全体的な叙述コメント：右眼白内障手術のため 2012 年 10 月 15 日に入院し、2012 年 10 月 16 日に退院。左眼白内障手術のため 2012 年 10 月 22 日に入院、2012 年 10 月 23 日に退院。

医師を介して 2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：
47 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの（非経口）投与 1 日 1 回を 2011 年 12 月 29 日から開始した。2012 年 1 月 12 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 1 月 26 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 2 月 23 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 3 月 22 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 4 月 19 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 5 月 17 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 6 月 14 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 7 月 12 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 8 月 9 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 9 月 13 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 10 月 11 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。

併用被疑薬には、SLE のためのメチルプレドニゾロン（経口薬、剤形不明）が含まれていた。

併発疾患には SLE が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2012 年 10 月 15 日に、軽度ではないステロイド誘発性白内障が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれた（治験薬の投与中止後の有害事象の改善の有無は不明である）。ベリムマブ又はプラセボの再投与に伴うステロイド誘発性白内障の再発の有無は不明である。ステロイド誘発性白内障の転帰は、2012 年 10 月 23 日に回復であった。

治験責任医師は、ステロイド誘発性白内障がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 12 月 29 日に入手した追加情報：
医学的状態、リスク因子、及び併用療法が更新された。

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
以前に報告された関連のある医学的状態、「ステロイド白内障」が「ステロイド誘発性白内障」に修正された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、白内障と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003163
無作為化番号	7516
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201845
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

40 歳の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。被験者は治験薬の投与を 2011 年 9 月 2 日、2011 年 9 月 16 日、2011 年 10 月 1 日、2011 年 10 月 28 日、2011 年 11 月 25 日、2011 年 12 月 24 日、及び 2012 年 1 月 20 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 159 日後の 2012 年 2 月 8 日に、帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

治験薬投与開始から 159 日後、最終投与から 19 日後の 2012 年 2 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は 2012 年 2 月 10 日に入院した。被験者は、塩化カリウム、アシクロビル、リドカイン塩酸塩、ビダラビン、メコバラミン、及びプレガバリンによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。報告時点で本事象は未回復であった。

2012 年 2 月 24 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 24 日、本事象は回復した。

全体的な叙述コメント：2012 年 2 月 10 日来院。同日入院。2012 年 2 月 8 日　部位：右膝右股関節　退院：2012 年 2 月 14 日　仕事のスケジュールのため。関連性：あり　帯状疱疹感染が生じた。治験薬投与後。

2012 年 2 月 27 日に入手した追加情報：
SAE 用語：帯状疱疹感染（皮膚）。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染（皮膚）に対する治療薬は、ビダラビン、メコバラミン、プレガバリン、potassium shloride、クロルヘキシジングルコン酸塩。

- 治験責任医師は、感染は皮膚、播種性、又は両方と考えているか？ -> 皮膚感染
- 治験責任医師は、特定の臓器系の関与を認識しているか -> いいえ

- 治験責任医師が罹患した具体的な皮節を正確に指摘できる場合は、ここで指摘してください：右 S2 領域
- 感染が皮膚症状に限られている場合、治験責任医師は：1 つの皮節に限局していると考える

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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	003302
無作為化番号	7006
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201207598
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	挫傷

51 歳の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。被験者は治験薬の投与を 2011 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。併用薬にはレバミピドが含まれていた。

治験薬投与開始から 255 日後の 2012 年 5 月 24 日、グレード 3 又は重度の殿部の挫傷が発現した。2012 年 5 月 24 日、被験者はオートバイから落ちた時に右殿部に挫傷を負った。被験者は疼痛のため歩くことができなかったので入院した。2012 年 5 月 27 日、X 線検査を実施したところ、骨折は認められなかった。治療には、スリンダク 100 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 29 日）、レバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 29 日）、塩酸ペンタゾシン 15 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 31 日）、及びジアゼパム 10 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 31 日）が含まれた。治験薬の投与は継続した。2012 年 5 月 29 日、被験者はリハビリテーションを開始した。経過は良好で、退院した。本事象は 2012 年 6 月 2 日に回復した。治験責任医師は、殿部挫傷は治験薬投与とは関連しておらず、本事象はオートバイから落ちたことによって生じた偶発的事象によるものかもしれないと報告した。

2012 年 5 月 24 日
オートバイから落ちた時に右殿部に挫傷を負った。
2012 年 5 月 27 日
X 線検査で骨折なし。2012 年 5 月 27 日、右殿部の疼痛で歩くことができなかったため入院。
2012 年 5 月 29 日
リハビリテーションを開始した。
2012 年 6 月 2 日
経過良好であったため、退院。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
レバミピドの薬剤の種類を（殿部の挫傷のための）治療薬から（胃炎予防のための）併用薬に修正された。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：

X 線検査日は 2012 年 5 月 27 日と確認された。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
事象発現／回復までの期間は「不明」と報告された。

2012 年 11 月 6 日に入手した追加情報：
事象名が、殿部の挫傷に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、挫傷と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003303
無作為化番号	7521
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116769
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	靭帯断裂

44 歳の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 10 mg/kg/日の投与を 2011 年 9 月 21 日、2011 年 10 月 5 日、2011 年 10 月 19 日、及び 2011 年 11 月 16 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 73 日後、最終投与から 17 日後の 2011 年 12 月 3 日に、被験者は階段から落ちて膝靭帯損傷を負った。被験者は右膝の疼痛のため病院を受診した。2011 年 12 月 5 日に実施した X 線検査にて骨折は認められなかった。2011 年 12 月 9 日に実施した MRI にて、膝蓋靭帯断裂が認められた。患者は外科手術を受けるため 2011 年 12 月 13 日に入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、膝靭帯損傷は治験薬投与と関連なしと報告した。

2012 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬にはロルノキシカムが含まれた。

本事象は転倒によって生じた偶発的事象と判断されるため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 2 月 7 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 2 月 7 日に回復した。治験薬の投与を中断し、2012 年 2 月に再開した。被験者は術後疼痛のため、ロルノキシカム 4 mg による治療を 2011 年 12 月 16 日から 2011 年 12 月 23 日まで受けた。

2012 年 4 月 19 日に入手した追加情報：

2011 年 12 月 14 日、外科手術のため治験薬（84 日目）の投与を中断した。2011 年 12 月 15 日、被験者は膝蓋腱の縫合を受けた。

2012 年 2 月 27 日、被験者は経過良好であったため退院した。本事象は転倒によって生じた偶発的事象と判断されるため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
2011 年 12 月 5 日の X 線検査の所見が「骨折」から「骨折なし」に修正された。

2012 年 7 月 11 日に入手した追加情報：
ロルノキシカムが併用薬として報告された。

2012 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
退院日が 2012 年 2 月 7 日に修正された。ロルノキシカムの薬剤の種類を併用薬から治療薬に修正した。

治験薬投与を中止した場合、報告された事象は更に治験薬を投与した後に再発したか？：いいえ。

［治療薬］
術後疼痛緩和のため、ロルノキシカム 4 mg 1 日 3 回を 2011 年 12 月 16 日から 2011 年 12 月 23 日まで投与。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 2 月 7 日（以前の報告では 2012 年 2 月 27 日）、患者は経過良好であったため退院した。

2012 年 10 月 26 日に入手した追加情報：
調整の一環として、事象名が靭帯断裂に更新された。

2014 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
無作為化番号 07521 が確認された。
関連のある治療薬が追加された：
膝蓋靭帯断裂のため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 50 mg 1 日 1 回海綿体内投与（2011 年 12 月 15 日～2011 年 12 月 15 日）。

2014 年 6 月 6 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］投与経路が修正された：
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 50 mg 1 日 1 回静脈内投与（2011 年 12 月 15 日～2011 年 12 月 15 日）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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、靭帯断裂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003304
無作為化番号	7523
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116310
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	痔出血

55 歳の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。被験者は治験薬の静脈内投与（1 日当たり）を、2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 12 日、2011 年 10 月 26 日、及び 2011 年 11 月 22 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 63 日後の 2011 年 11 月 30 日に、胃腸出血が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、胃腸出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2011 年 11 月 11 日　1:30
被験者は血性便を 3 回認めたため、病院を受診した。血圧 130/81 mmHg、心拍数 156 bpm、体温 36.7℃、ヘモグロビン 6.9 g/dL。医師は胃腸出血を疑い、濃厚赤血球 2E、カルバゾクロム 25 mgx2、トラネキサム酸注射 250 mgx2 を投与し、被験者は入院した。
2011 年 12 月 1 日
結腸内視鏡検査は正常であった。
2011 年 12 月 3 日
胃内視鏡検査は正常であった。
2011 年 12 月 5 日
患者は出血を再発していないため、ヘモグロビンは 8.8 g/dL であった。
2011 年 12 月 5 日　11:30
AM 11:00 に退院。

2011 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
病歴には内痔核が含まれた。

本事象は、胃腸出血から痔出血に変更された。被験者は、濃厚赤血球、カルバゾクロム、及びトラネキサム酸による治療を受けた。本事象は 2011 年 12 月 5 日に回復した。治験責任医師は、痔出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は医学的状態の内痔核が原因であったかもしれないと報告した。

2011 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
事象名が「痔出血」から「内痔核」に更新された。

2011 年 12 月 8 日に入手した追加情報：

治験責任医師の報告によると、被験者は血性便を 3 回認めたため、2011 年 11 月 11 日に病院を受診した。血圧 130/81 mmHg、心拍数 156 bpm、体温 36.7℃、ヘモグロビン 6.9 g/dL であった。医師は胃腸出血を疑い、被験者は入院した。2011 年 12 月 1 日の結腸内視鏡検査は正常、2011 年 12 月 3 日の胃内視鏡検査の結果も正常であった。2011 年 12 月 5 日、出血は再発せず、ヘモグロビン 8.8 g/dL であった。

2012 年 1 月 24 日に入手した追加情報：

2011 年 11 月 30 日、血小板数 10.8 x10^4/mcL（正常範囲 13-36.6）、赤血球数 2.26 x10^6/mcL（正常範囲：3.76～5）。2011 年 12 月 3 日、血小板数 5 x 10^4/mcL、赤血球数 2.95 x10^6/mcL。

2012 年 5 月 23 日に入手した追加情報：

事象名が痔出血に更新された。治験薬に対する処置は取られなかった。

2015 年 5 月 19 日に入手した追加情報：

SAE 調整により、事象名が痔出血に更新され記録された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

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、痔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	003305
無作為化番号	7531
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201208172
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性尿路感染

40 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2012 年 1 月 25 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 136 日後の 2012 年 6 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の尿路感染が発現した。2012 年 6 月 4 日から排尿困難があり、2012 年 6 月 9 日から発熱が生じた。2012 年 6 月 10 日、被験者は入院した。被験者は、静注セフォチアム塩酸塩 1 g 1 日 3 回（2012 年 6 月 10 日～）による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。治験責任医師は、本事象は治験参加と関連していると報告した。

2012 年 6 月 15 日に入手した追加情報：

2012 年 6 月 15 日、被験者は経過良好であり、本事象は回復していた。被験者は退院した。

尿路感染のため、静注セフォチアム塩酸塩 1 g 1 日 3 回を 2012 年 6 月 10 日から 2012 年 6 月 14 日まで投与した。

2012 年 6 月 18 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置が「投与の変更なし」から「投与中断」に更新された。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 6 月 15 日の 10:00 に回復した。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
日付不明、治験薬の投与を中止した。関連のある診断検査結果が報告された：2012 年 6 月 9 日、11 日、及び 14 日の C-反応性蛋白は、3.81、4.03、及び 0.44 mg（正常範囲 0～0.3）という値を示した。本事象は治験参加に関連した活動によって引き起こされたものではないと報告された。治験責任医師は、尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

治療薬の投与情報が以下の通り修正された：

［関連のある治療薬］
尿路感染治療のため、セフォチアム塩酸塩を、2012 年 6 月 10 日に 1.25 g 1 日 4 回静注、2012 年 6 月 11 日に 1 g QTID 静注、及び、2012 年 6 月 12 日から 2012 年 6 月 14 日まで 1 g 1 日 3 回

2012 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
被験者は、2012 年 6 月 10 日から 6 月 14 日までセフォチアムによる治療を受け、経過良好と報告された。2012 年 6 月 15 日、被験者は退院した。
被験者は今回の入院の前に治験薬及び免疫抑制剤の投与を受けていたため、尿路感染は SLE 及びステロイドと関連していると判断された。

クエリーを介して 2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、事象発現前の治験薬の最終投与日は 2012 年 5 月 16 日と確認した。

2012 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
プレドニゾロン及びタクロリムスが SAE の原因として報告された。

2012 年 8 月 17 日に再び入手した追加情報：
報告された事象は、治験薬の更なる投与後に再発しなかったことが確認された。プレドニゾロン及びタクロリムス（両剤とも SAE の原因として報告された）に対して取られた処置は「継続」に修正された。

［全体的な叙述コメント］
本事象は、SLE、ステロイド、免疫抑制剤、及び治験薬と多分関連ありと判断された。被験者は入院前にこれらの薬剤による治療を受けていたためである。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
2012 年 6 月 9 日、腹部エコーにて、腎盂腎炎の可能性が示された。以前の感染の既往はなかった。最終注入は 2012 年 5 月 16 日の 16:35～17:50。

血液培養結果を含む、培養結果（コアグラーゼ陽性又は陰性ブドウ球菌）：注入部位とその他のアクセス部位との相関関係調査は行われなかった。

臨床検査結果：
2012 年 1 月 25 日：
C-反応性蛋白 0.06 mg/dL（0～0.3）、eGFR 111.8 mL/min（正常結果 50）、WBC 6.0 x10E3/uL（3.5～9.1）、RBC 3.3 x10E3/uL（3.76～5.00）

2012 年 6 月 9 日：

C-反応性蛋白 3.81 mg/dL（0～0.3）、eGFR 139.3 mL/min（正常結果 50）、WBC 8.7 x10E3/uL（3.5～9.1）、RBC 2.83 x10E3/uL（3.76～5.00）

2012 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はアモキシシリンの予防的投与を受けていた。尿中大腸菌の培養及び感受性検査を完了し、セフォチアムの投与を開始した。

2014 年 4 月 15 日に入手した追加情報。無作為化番号 07531 が確認された。事象名が「大腸菌性尿路感染」に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報」
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
大腸菌性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	1066
無作為化番号	05145
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0976790A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎

46 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）とプラセボを比較する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2014 年 1 月 14 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は高血圧であった。

治験薬投与開始から 56 日後の 2014 年 3 月 11 日に、グレード 2 または中等度の肺感染が発現した。被験者は入院した。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 26 日に入手した追加事象：
事象用語が市中肺炎に更新され、2014 年 3 月 11 日から 3 月 16 日まで、ピペラシリンとスルバクタムで治療された。治験薬の投与は中断された。本事象は 2014 年 3 月 17 日に回復した。

2014 年 5 月 27 日に入手した追加情報：
治験薬に対してとられた処置が、変更なしに更新された。臨床検査が実施された。CT スキャンは肺感染を示し、心臓影が大きくなり、胸腔の両側で少量の胸水が認められた。2014 年 3 月 17 日被験者は退院し、診断は市中肺炎であった。治験責任医師は、市中肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
ピペラシリンとスルバクタムが静脈内経路で投与された。

2014 年 7 月 21 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与が、SAE 発現前の 2014 年 3 月 10 日であったことが報告された。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
ピペラシリンとスルバクタムは 1 日 2 回投与された。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
肺 CT は肺感染を示し、肺に少量の液体が充満していた。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
市中肺炎の発現日が 2014 年 3 月 4 日に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除

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	1066
無作為化番号	5145
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK009738
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス肺臓炎、心筋症、ループス腎炎

47 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 1 月 14 日、SLE の治療に治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始から 349 日後の 2014 年 12 月 29 日に、中等度（グレード 2）のループス肺臓炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。付加的な事象は、2014 年 12 月 29 日の中等度（グレード 2）のエリテマトーデス、重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」、及び 2014 年 12 月 29 日の中等度（グレード 2）の心筋症、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。ループス肺臓炎の転帰は軽快であった。付加的な事象のエリテマトーデスの転帰は軽快、心筋症の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、ループス肺臓炎、エリテマトーデス、及び心筋症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
SAE 用語はエリテマトーデス心筋症。
関連診断検査結は記載なし：不明
更なる投与後の再発：該当なし
全般的なナラティブコメント：治験責任医師は 2015 年 1 月 23 日に、被験者はループス肺炎とエリテマトーデス心筋症で入院し、入院日は 2014 年 12 月 29 日で、退院日は 2015 年 1 月 10 日であると伝えた。特異的な薬物及び特異的な治療については不明。

2015 年 4 月 27 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与は 2014 年 10 月 23 日であった。

治験薬投与開始から 349 日後の 2014 年 12 月 29 日に、中等度（グレード 2）のループス腎炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。ループス腎炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、ループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

SAE 用語エリテマトーデス心筋症がループス心筋症に更新された。

追加情報：
治験責任医師は患者及びその家族と繰り返し連絡をとろうとした。連絡を取ることができなかったため、治験責任医師は更なる情報を得ることができなかった。

患者が追跡不能となった。被験者は連続 3 回の来院と未使用の IP を有しており、治験要件に従って治験から脱落となった。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
ループス腎炎の事象重症度が重度に変えられた。

2015 年 5 月 8 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ループス肺臓炎、心筋症、及びループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2015 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ループス肺臓炎、心筋症、及びループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除

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、ループス肺臓炎、心筋症、及び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	2570
無作為化番号	06760
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0885077A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性腎盂腎炎

29 歳の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。2012 年 9 月 24 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬にタクロリムスとプレドニゾロンが含まれていた。病歴には細菌尿路感染が含まれていた。

治験薬投与開始から 193 日後及び直近投与から 25 日後の 2013 年 4 月 5 日に、グレード 3 又は重度の細菌性腎盂腎炎が発現した。被験者は入院した。報告時、本事象は未回復であった。2013 年 4 月 10 日までに、発熱及び右腹部疼痛の症状は軽減されつつあった。被験者はシプロフロキサシンとセフトリアキソンで治療された。治験責任医師は、細菌性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断：感染部位：上部尿路、腎臓。病原菌：尿培養：WBC は少数（1～5）、EP は稀（,1）、桿菌は多数（> 10）。血液培養：増殖なし。2013 年 4 月 8 日：血液学的検査：WBC > $14.8\times10^3/\mu L$。CRP 4.49（正常範囲：0～0.5 mg/dL）。2013 年 4 月 8 日の X 線検査：両腎の多発性石灰化病変。2013 年 4 月 5 日：腎臓の CT：右近位の尿管結石と L3VB レベルの軽度の水腎症。根底にある両腎の髄質性腎石灰化症。
尿検査：2013 年 4 月 8 日：アルブミン 2+、WBC 3+、RBC 30～49、WBC > 100。

2013 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
病歴には体外衝撃波結石破砕術も含まれていた。併存症に腎結石が含まれていた。

被験者は本事象の治療にシプロフロキサシン、セフォタキシム、及びセフトリアキソンを投与された。

治験責任医師の記述：
2012 年 12 月 17 日、KUB 検査で複数の腎結石が認められた。
2013 年 3 月 11 日、被験者は、細菌尿路感染と診断され、膿尿及び血尿を伴っていた。シプロフロキサシンを 5 日間経口投与した後、被験者は改善した。
2013 年 4 月 1 日、右側腹部痛が生じた。
2013 年 4 月 5 日、右尿管結石と診断された。
被験者は体外衝撃波結石破砕術を受け、その後夕方に熱が出た。

2013 年 4 月 9 日、被験者は ER を受診、APN と診断された。発熱、右側腹部痛、及び膿尿があった。
セフトリアキソンの静脈内投与後、発熱及び症状が改善した。
UTI 及び APN の発現は IP と多分関連している。

診断：
2013 年 4 月 3 日の腎臓、尿管、膀胱 X 線検査：両腎に多発性の石灰化病変。
右近位尿管に尿路結石の疑い。

CT 尿路造影（3P）＋3D（造影剤）：灌流の減少と RKLP の腎周囲の脂肪のより。
APN の悪化、可能性が高い。
膀胱に新たに発現した石、おそらく流れた石。
根底にある髄質性腎石灰化症、BK、膀胱に新たに発現した石、おそらく移動した石。
根底にある髄質性腎石灰化症、BK
–臨床相関が必要
BK に水腎症なし。
両尿管の拡張なし。
［結論］：予備診断と一致
右の水腎症の消失、尿管結石が膀胱に移動。
右腎臓の多巣性の灌流低下小領域。-d/t 閉塞症又は重感染。

尿培養：微生物は分離されなかった。

2013 年 4 月 19 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は、腎盂腎炎のために中断された。被験者は抗生物質を投与されていたため、2013 年 4 月 10 日に予定されていた治験薬の投与を受けなかった。

2013 年 4 月 10 日に発熱と症状が改善した。2013 年 4 月 11 日に被験者は退院した。退院後、被験者は経口抗生物質（セフィキシム）を 12 日間使用していた。2013 年 4 月 15 日、被験者は外来を受診し、急性細菌性腎盂腎炎は改善していた。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：
2013 年 4 月 5 日の腎 CT（造影剤なし）：右近位尿管結石と L3VB レベルの軽度の水腎症、根底にある髄質性腎石灰化症、BK–臨床相関が必要。腹水収集なし。
2013 年 4 月 8 日の KUB X 線写真：両腎の多発性石灰化病変。右中腹部の放射線不透過性病変は消失。
治験責任医師は、更なる診断は入手されなかったと報告した。細菌性腎盂腎炎の事象は 2013 年 4 月 19 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除

治験依頼者の見解：
　細菌性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	003103
無作為化番号	7754
治験実施計画書番号	114333
安全性データベース管理番号	A201216639
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎

37 歳の男性被験者は、北東アジアの BEL113750 第 III 相試験を完了した全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象としたベリムマブの非盲検多施設継続試験に組み入れられた。BEL113750 に登録中に、被験者は 2011 年 12 月 15 日から 2012 年 11 月 20 日まで盲検化された治験治療を受けた。

被験者は 2012 年 12 月 13 日から 4 週毎にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内に注入された。

本事象発現時の病状は SLE であった。

2012 年 12 月 13 日、ベリムマブの投与開始と同じ日に、グレード 3 又は重度の急性胃腸炎が発現した。被験者は入院した。ベリムマブの投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎はベリムマブの投与と関連なしと報告した。

2012 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
2012 年 12 月 13 日に、被験者は非盲検の治験薬の初回投与を受けた。注入から 3 時間後に問題はなかった。午後 8 時以降に、悪寒、腹痛、嘔吐、軟便が生じ始めた。被験者は入院した。

2012 年 12 月 14 日、腹部 CT スキャンは腸浮腫を示した。ノロウイルス検査が依頼された。
2012 年 12 月 17 日、ノロウイルス検査は陰性であった。
2012 年 12 月 13 日、被験者は夕食にしめサバを食べていたため、本事象は食中毒が原因であった。
本事象は、治験薬や臨床試験への参加と関連していなかった。

2012 年 12 月 18 日、重篤感染症追跡調査質問表に対する回答を治験責任医師から入手した。
本事象の転帰は軽快に更新された。本事象発現時及びベースラインの臨床検査値が提供された。

［臨床検査結果の追加］
2012 年 12 月 17 日　ESR 値（mm/hr）：2/30-min、7/1-hr、15/2-hr
サンプルについてのコメント：脂肪血症+ −、溶血+ −、黄疸指数 1+

［治療薬］

ブスコパン注射 20 mg 1 日 1 回、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日に注射
ロピオン 50 mg 1 日 1 回、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日に注射
維持液（グルアセト 35 注）500 mL BID、急性胃炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
点滴静注用セフメタゾールナトリウム 1 g BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
酢酸リンゲル液 500 mL BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
複合ビタミン B 剤注 2 mL QD、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 16 日に注射
プレドニゾロン 9 mg QD、SLE に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 16 日に注射
entomol 1 g BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に経口投与
ベルベリン塩化物水和物／ゲンノショウコエキス配合錠 1 錠 BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 17 日に経口投与

2012 年 12 月 20 日に入手した追加情報：
本事象の発現日は 2012 年 12 月 13 日で、回復日は 2012 年 12 月 19 日であった。

2013 年 1 月 11 日に入手した追加情報：
［治療薬］投与頻度が更新された。
維持液（グルアセト 35 注）：BID から Q3D
セフメタゾール：BID から Q3D
酢酸リンゲル液注射：BID から Q3D
複合ビタミン B 剤注：QD から PRN
プレドニゾロン：QD から PRN
entomol：BID から PRN
ベルベリン塩化物水和物／ゲンノショウコエキス配合錠：BID から 1D

［関連病状リスク因子］
食中毒（しめサバ）2012 年 12 月 13 日～2012 年 12 月 19 日

2013 年 1 月 16 日に入手した追加情報：

［治療薬］頻度及び経路が更新された。
セフメタゾール：Q3D から 2D
酢酸リンゲル液注：Q3D から 2D
複合ビタミン B 剤注：PRN から 2D
プレドニゾロン：PRN から 1D、経路：注射から静脈内投与
entomol：PRN から 2D

2013 年 4 月 5 日に入手した追加情報：

［治療薬］頻度が以下のとおり更新された
維持液（グルアセト 35 注）：Q3D から 4D

2013 年 4 月 8 日に入手した追加情報：

［治療薬］経路が以下のとおり更新された
ブスコパン注射：筋肉内投与（以前は注射として報告された）
ロピオン：静脈内投与（以前は注射として報告された）

2013 年 4 月 25 日に入手した追加情報：
［治療薬］経路が以下のとおり更新された
維持液（グルアセト 35 注）：静脈内（以前は注射として報告された）
点滴静注用セフメタゾールナトリウム：静脈内投与（以前は注射として報告された）
酢酸リンゲル液：静脈内投与（以前は注射として報告された）

2013 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
［治療薬］：情報が以下のとおり更新された
薬物名「点滴静注用セフメタゾールナトリウム」が「点滴静注用セフメタゾールナトリウム（リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン）」に修正された。
複合ビタミン B 剤注：経路が注射から静脈内投与に修正された
プレドニゾロン：投与中止日が 2012 年 12 月 17 日（以前は 2012 年 12 月 16 日と報告）に修正された
entomol：投与開始日が 2012 年 12 月 17 日（以前は 2012 年 12 月 14 日と報告）に修正された

2013 年 4 月 27 日に入手した追加情報：

［治療薬］情報が以下のとおり更新された
薬物名の「ブスコパン注」が「ブチルスコポラミン臭化物」に置きかけられた。
薬物名の「ロピオン」が「フルルビプロフェンアキセチル」に置き換えられた。
薬物名の「点滴静注用セフメタゾールナトリウム」が「セフメタゾールナトリウム（リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン）」に置き換えられた。
複合ビタミン B 剤の用量が 2 mL 2D（1 日 2 回）から 1 バイアル 2D に修正された。

2013 年 5 月 1 日に入手した追加情報
しめサバが急性胃腸炎事象の関連リスク因子として報告された。

関連病状／リスク因子に 2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 19 日のしめサバが含まれていた。

治療薬の点滴静注用セフメタゾールナトリウムがセフメタゾールに置き換えられた。
被験者は急性胃腸炎に対して、2012 年 12 月 14 日から 2012 年 12 月 14 日まで維持液（グルアセト 35 注）500mL/日の静脈内投与、2012 年 12 月 15 日に 500 mL 1 日 2 回の静脈内投与、2012 年 12 月 16 日から 2012 年 12 月 17 日まで 500 mL/日の静脈内投与で治療された。

2013 年 6 月 10 日と 11 日に入手した追加情報：

関連病状／リスク因子が以下のとおり修正された

2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 19 日までの食中毒（以前に報告されたしめサバが修正された）

2013 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 14 日に修正された。

2014 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 12 月 13 日に修正された。

BEL113750試験オープンラベル期及びBEL114333試験

BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合

BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者のうち、日本と韓国の被験者は BEL114333 試験に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、中国の被験者は BEL113750 試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、BEL114333 試験には BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115、皮下投与）を完了した日本人の被験者も移行可能であった。

現時点では、これらの試験の結果は得られていない。本項では安全性データベースのデータを元に、2016 年 3 月 8 日までに BEL113750 試験のオープンラベル期又は BEL114333 試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の情報を記載する。

BEL114333 試験と BEL113750 試験のオープンラベル期の目的、治験方法、主要な組入れ基準、治療及び投与、評価基準は同じであった。

1. 治験の標題

BEL114333 試験

BEL114333, a multicenter, continuation study of belimumab in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) who completed the phase III study BEL113750 in Northeast Asia or completed the open-label extension of HGS1006-C1115 in Japan

BEL113750 試験

GSK1550188.　A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia

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（日本：18 施設、韓国：9 施設、中国：24 施設）

4. 公表文献

なし

5. 治験期間

2012 年 6 月 11 日～実施中

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的

北東アジアの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長期投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

北東アジアの SLE の被験者を対象にベリムマブ長期投与の有効性を評価する。

8. 治験方法

BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期は標準的な SLE 治療にベリムマブを追加投与する多施設共同の継続投与試験であり、北東アジアで実施した第 III 相の BEL113750 試験（静脈内投与）を完了した被験者及び BEL112341 試験（皮下投与）のオープンラベル期を完了した日本人被験者を対象とした。BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では、被験者の安全性及び有効性の観察を継続した。

BEL113750 試験二重盲検期の 48 週間の投与又は BEL112341 試験の 6 ヵ月間のオープンラベル期を完了し、BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期の適格性基準に合致して同意が取得できた被験者を組み入れた。初回投与は、BEL113750 試験二重盲検期からの移行被験者の場合はその最終の静脈内投与（48 週時）の 4 週間後、BEL112341 試験からの移行被験者の場合はその最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後とした。BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では全例が 28 日間隔でベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した。

治験責任医師が先行試験で決定した SLE 治療を、被験者全員が継続することとした。治験責任医師は、試験期間の臨床症状の改善又は悪化により併用薬を調整（追加、中止、投与用量／頻度の変更）することが可能であった。ただし、試験期間中に併用禁止薬及び療法を併用した被験者はベリムマブの投与を中止し、フォローアップ期に移行することとした。

被験者は、以下に該当するまでベリムマブの静脈内投与を継続して受けることが可能であった。

- 被験者が在住する国でベリムマブの静脈内投与製剤が市販される
- ベリムマブの SLE 被験者を対象とした別の臨床試験に移行する
- 治験責任医師がベリムマブの投与中止を決定する
- 治験実施者が SLE を対象としたベリムマブの開発中止を決定する

ベリムマブの投与を終了／中止した被験者は、最終投与の 4 週間後に来院し、更に最終投与の 16 週間後にフォローアップ来院をすることとした。16 週後のフォローアップ来院で抗ベリムマブ抗体反応が確認された被験者は、最終投与の少なくとも 6 ヵ月以上後に抗ベリムマブ抗体検査のための血清検体採取を試みることとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準を以下に示す。

- 北東アジアで実施した BEL113750 試験の二重盲検期の 48 週時までを完了した被験者、又は BEL112341 試験のオープンラベル期を完了した日本人被験者
- 以下の規定通り、本試験での初回投与を受けることができる被験者
  - BEL113750 試験二重盲検期から移行した被験者は、その最終の静脈内投与（48 週時）の 4 週間後（最短で 2 週間後、最長で 8 週間後）
  - BEL112341 試験から移行した被験者は、その最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後（最長で 2 週間後）

除外基準を以下に示す。

- 重大で不安定又はコントロール不良の急性又は慢性疾患の臨床症状（SLE に起因するものを除く）が認められる被験者
- 第 III 相の先行試験で発現した有害事象が被験者にリスクを与える可能性があると治験責任医師が判断した場合
- 他の内科的疾患（心肺疾患など）、臨床検査値異常、又は状態（静脈内投与が困難）により本試験への組入れが適切でないと治験責任医師が判断した場合

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 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解して 80 mg/mL とし、1 時間かけて静脈内投与することとした。ベリムマブは 10 mg/kg を SLE の標準治療に追加して 28 日間隔で投与することとした。

併用薬

治験責任医師が先行試験で決定した SLE 治療を、被験者全員が継続することとした。治験責任医師は、試験期間の臨床症状の改善又は悪化により併用薬を調整（追加、中止、投与用量／頻度の変更）することが可能であった。ただし、試験期間に併用禁止薬及び療法を併用した被験者はベリムマブの投与を中止し、フォローアップ期に移行することとした。併用禁止薬及び療法は、他の治験薬、抗腫瘍壊死因子療法（抗 TNF 療法）又は抗インターロイキン-6 療法（抗 IL-6 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、IL-1 受容体拮抗薬（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、白血球除去法とした。

また、試験期間中の生ワクチンの投与は禁止した。

11. 評価基準

有効性の主要評価項目は各評価時点（各年の 24 週時及び 48 週時）における SRI レスポンダー率とした。SRI レスポンダーは、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と定義した。

- Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアが 4 点以上改善（減少）
- 医師による全般的評価（PGA）の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- British Isles Lupus Assessment Group Index（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

その他の有効性評価項目は SELENA SLEDAI、PGA、BILAG、modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index（SLE Flare Index）、ステロイド投与量、腎症 Flare、尿蛋白を評価した。バイオマーカーは、免疫グロブリン（IgG）、補体、抗二本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）を評価し、一部の施設では B 細胞サブセットも評価した。安全性評価［免疫原性、有害事象、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）］、ベリムマブ血漿中濃度の評価も行った。

12. 統計手法

重篤な有害事象と妊婦使用例の一覧表を作成した。一覧表には 2016 年 3 月 8 日までに治験依頼者に報告された事象を含めた。BEL113750 試験の二重盲検期にプラセボ群に無作為化された被験者では両方の薬剤名（ベリムマブ又はプラセボ）を示した。発現日（初回投与からの期間）は被験者が無作為化された群、ベリムマブの初回投与を受けた期にかかわらず、ベリムマブの初回投与からの期間を示した。

13. 結果

13.1. 治験薬の曝露

2016 年 2 月 24 日現在で合計 564 例が BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期でベリムマブの投与を受けた。このうち 382 例（68%）が試験実施中であり、182 例（32%）が中止した。総曝露期間は 758.7 人年であった。

13.2. 重篤な有害事象

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の一覧を付録表 1 に示す。

2016 年 3 月 8 日現在、重篤な有害事象は 77 例（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（24 件）であり、次いで「腎および尿路障害」（13 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（12 件）であった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 1 に示す。被験者の 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（1.2%）と骨壊死（1.1%）であった。

表 1　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期）

PT	ベリムマブ N=564 n (%)
ループス腎炎	7 (1.2)
骨壊死	6 (1.1)
挫傷	3 (0.5)
発熱	3 (0.5)
心内膜炎	2 (0.4)
肺炎	2 (0.4)
自然流産	2 (0.4)
腎結石症	2 (0.4)
関節内遊離体	2 (0.4)
尿管結石症	2 (0.4)

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 Safety Report Table 1
MedDRA 18.1/J 18.1

転帰及び因果関係

110 件の重篤な有害事象の転帰は、回復が 88 件、回復（後遺症あり）が 10 件、報告時点で軽快が 8 件、報告時点で未回復が 2 件、死亡（感染性の心内膜炎、偶発的な転倒）が 2 件であった。

83 件は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。また、27 件は因果関係があると判定された。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象で最も多かったのはループス腎炎（2 例）と肺炎（2 例）であり、この他はすべて 1 例のみの発現であった。

死亡

死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で報告された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

- 被験者 3304（57 歳女性、日本人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 281 日後に感染性の心内膜炎により死亡した。本被験者はタクロリムスを併用していた。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。
- 被験者 613（32 歳女性、中国人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 411 日後に、偶発的な転倒により死亡した。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。

注目すべき事象

- 感染症：重篤な日和見感染が 1 件報告された（被験者 602、皮膚結核）。重篤な日和見性の帯状疱疹の報告はなかった。重篤なヘルペス性皮膚炎、単純ヘルペス性咽頭炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、陰部帯状疱疹の報告があったが、いずれも治験依頼者により非日和見性と判定された。

- 悪性新生物：重篤な悪性新生物が 1 件報告された。本被験者は 26 歳の女性であり（被験者 114）、ベリムマブの投与開始から 497 日後に乳頭様甲状腺癌が発現した。本事象は後遺症を残して回復し、ベリムマブとの因果関係はなしと判定された。
- 注入後全身性反応：重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）の報告はなかった。
- 自殺／自傷：重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

13.3. 妊婦使用例

データロックまでに合計 14 件の妊娠が報告された。妊娠の転帰は 10 件が妊娠中絶、3 件が自然流産（1 件の生化学的妊娠を含む）であった。残り 1 件の妊娠の転帰は報告時点で不明であった。

13.4. 日本で組み入れられた被験者における重篤な有害事象及び妊婦使用例

BEL114333 試験に日本から組み入れられた被験者は 72 例であり、うち 71 例の人種が日本人であった。

日本で組み入れられた被験者で発現した重篤な有害事象及び妊婦使用例を表 2 に示す。

日本で組み入れられた被験者では 23 件の重篤な有害事象が発現した。死亡に至ったのは 1 例であった（心内膜炎、治験薬との因果関係なし）。その他の重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係はないと判定され、ほとんどが回復又は軽快した。

また、1 件の妊娠が報告された。

表 2　日本人における重篤な有害事象及び妊婦使用例

被験者番号	年齢 性別	有害事象	発現日 [1]	転帰	重症度	治験薬との因果関係
009005	46 歳 女性	回転性めまい	1 日	軽快	重度/ Grade 3	あり
003027	26 歳 女性	尿崩症	1130 日	未回復	中等度/ Grade 2	あり
003203	59 歳 男性	大腸ポリープ	765 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
003302	50 歳 男性	発熱	34 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
009011	44 歳 女性	顎膿瘍	288 日	軽快	中等度/ Grade 2	なし
003028	30 歳 男性	異型肺炎	8 日	回復	軽度以外	あり
		ループス心膜炎	369 日	回復	軽度以外	なし
		胸膜炎	335 日	回復	軽度以外	なし
003064	34 歳 女性	骨盤内炎症性疾患	210 日	回復	軽度以外	なし
003303	46 歳 女性	蜂巣炎	645 日	回復	中等度/ Grade 2	あり
		皮膚エリテマトーデス	648 日	回復	重度/ Grade 3	あり
	47 歳 女性	サルモネラ菌性胃腸炎	1345 日	回復	重度/ Grade 3	あり

被験者番号	年齢 性別	有害事象	発現日 [1]	転帰	重症度	治験薬との 因果関係
003304	57 歳 女性	全身性エリテマトーデス皮疹	226 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
		心内膜炎	280 日	死亡	軽度以外	なし
003222	39 歳 女性	尿中蛋白陽性	112 日	回復	中等度/ Grade 2	あり
003221	34 歳 女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 日	回復	軽度以外	あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 日	回復	軽度以外	あり
003306	59 歳 女性	被殻出血	173 日	軽快	軽度以外	なし 不明
003182	37 歳 女性	自然流産	784 日	回復	－	なし
		妊娠時曝露 [2]	－	回復	－	該当せず
003145	53 歳 女性	腎結石症	－	軽快	軽度/ Grade 1	なし
		急性腎盂腎炎	－	回復	軽度以外	なし
	52 歳 女性	尿管結石症	99 日	回復	軽度以外	なし
	55 歳 女性	尿管結石	1372 日	回復	重度/ Grade 3	なし

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 Safety Report Appendix 1
MedDRA 18.1/J 18.1
1. ベリムマブ初回投与からの日数
2. 非重篤

14. 結論

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象を検討した結果、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の徴候は認められなかった。SLE 治療薬としてのベリムマブのベネフィットーリスクプロファイルは依然として良好であった。

BEL112626試験（旧番号：LBSL99）

BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）

1. 治験の標題

A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 2 Protocol LBSL02

2. 報告書番号

2014N212069_00
2016N297603_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同治験（米国 57 施設、カナダ 1 施設）

4. 公表文献

Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3364-73.
Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41(2):300-9.

5. 治験期間

試験開始：2005 年 1 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）
承認申請のための中間解析時データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了：2016 年 2 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

6. 開発のフェーズ

第 IIB 相

7. 目的

- LBSL02 試験で十分な反応性が得られた全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者に継続して治療を提供する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、第 II 相の LBSL02 試験で十分な反応性が得られた SLE の被験者におけるベリムマブの多施設共同、非盲検、継続投与試験であった。本試験はベリムマブの継続投与を提供し、SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性を評価するためにデザインされた。本

継続投与試験への組入れに同意した適格な被験者に、SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を 28 日ごとに 1～2 時間かけて静脈内投与した。

本試験でのベリムマブの初回投与は先行の LBSL02 試験の Day 532（76 週時）の最終投与時から 4±2 週間後とした。本 BEL112626 試験は最終被験者の組入れから 10 年間、又は参加被験者数が 100 例以下になるまで（いずれか早い方）継続することとした。被験者が試験中止となるまで、又は本試験が中止されるまでベリムマブの投与を継続することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

LBSL02 試験で Day 532（76 週時）までを完了した被験者のみを本試験への組入れに適格とし、更に LBSL02 試験継続投与期の Day 532 又は 476 の医師による全般的評価（PGA）で Day 364 又はベースライン（ベリムマブ初回投与日：Day 0）からの改善が認められていることとした。LBSL02 試験の最後の 30 日間～本試験の初回投与日の間に SLE flare［SLE Flare Index（SFI）による軽度／中等度又は重度の flare］が認められた被験者は除外することとした。しかし、この期間に軽度／中等度の flare が認められた被験者で、Day 364 又は 0 と比較した Day 532 又は 476 の全体的な効果が flare の影響よりも明らかに大きいと治験責任医師が判断した場合は、本試験への組入れを可能とした。

10. 治療及び投与

治験薬（ベリムマブ）は 28 日ごとに 10 mg/kg を静脈内投与することとした。

ベリムマブは無菌の単回投与バイアルに充てんされた静脈内投与用の凍結乾燥製剤として提供した。10 mg/kg 投与用として、ベリムマブの凍結乾燥製剤 100 mg（注射用滅菌水にて溶解し 20 mg/mL とする）又は 400 mg（注射用滅菌水にて溶解し 80 mg/mL とする）を 20 mL バイアルにて提供した。

100 mg 製剤は 5 種類、400 mg 製剤は 13 種類のロットを使用した。

被験者は、先行試験で使用していた併用薬を本試験でも継続することが可能であった。また、他の治験薬、生物学的製剤（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、リツキシマブ）、シクロホスファミド（静脈内投与）、100 mg/日（prednisone 換算）超のステロイド（重度の SLE flare のための投与を除く）は併用禁止とし、投与した場合は試験を中止することとした。

11. 評価基準

有効性：有効性の評価項目は Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、PGA、SFI、Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）、SLE Responder Index（SRI）、ステロイド

の減量、バイオマーカー（免疫グロブリン、補体 C3、C4）、自己抗体［抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗 Smith 抗体（抗 Sm 抗体）、抗 RNP 抗体等］とした。

安全性：安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgE、IgM）、免疫原性］、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）とした。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本長期継続投与試験への組入れ被験者数は、先行試験である無作為化、プラセボ対照試験の LBSL02 試験を完了し、十分な反応性が得られた被験者数に左右される。本試験への組入れは随意的なものであるため、被験者数の算出はしなかった。また、本試験では要約統計量による集計のみを行うため、検出力の算出は必須ではなかった。

12.2. 中間解析及び最終解析

本試験の中間解析は既に実施されているが、この解析では正式なデータ固定は行わなかった（データカットオフ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。ベリムマブの製造承認申請のために、[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフとし、安全性の中間解析を行った。今回、すべての被験者が試験を終了したため、有効性を含むすべての解析を行った。

12.3. 解析対象集団

全被験者集団は先行試験に組み入れられたすべての被験者とし、BEL112626 試験に組み入れられたかどうかは問わないものとした。全被験者集団は被験者の組入れ状況の集計に用いた。

全組入れ集団は BEL112626 試験に組み入れられたすべての被験者とし、治験薬の投与を受けたかどうかは問わないものとした。全組入れ集団は被験者の内訳の集計に用いた。

Modified Intention-to-Treat（MITT）集団は BEL112626 試験に組み入れられ、ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。特に明記しない限り、集計は MITT 集団を対象とした。

高疾患活動性集団は抗 dsDNA 抗体が陽性（30 IU/mL 以上）で補体が低値（C3 が 0.9 g/L 未満又は C4 が 0.16 g/L 未満）の被験者とした。有害事象に関しては、MITT 集団の他に高疾患活動性集団を対象とした集計も行った。

12.4. 解析方法

本試験は非盲検の継続投与試験であり、正式な統計学的仮説検定は行わなかった。すべての解析は探索的に実施した。

データは、ベリムマブ投与 1 年（365 日）ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。先行試験の治療期でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験（LBSL02 試験）

の治療期の初回投与時を起点とした。先行試験の治療期でプラセボ投与に無作為化された被験者は、先行試験の継続投与期のベリムマブ初回投与時を起点とした。したがって、本BEL112626 試験の解析には先行試験のデータが含まれている。

なお、SLICC 障害指数は先行試験の LBSL02 試験でデータを収集しておらず、BEL112626 試験では前向きな評価を行っていないため、集計は行わず一覧表を作成するのみとした。

ベースラインの定義

本試験のベースライン値はベリムマブ初回投与前直近の利用可能な値とし、先行試験のデータを用いた。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者のベースラインは、ほとんどの評価項目で先行試験でのベースラインと一致する。ベースライン時のデータがない場合、又はスクリーニング時のみに評価する項目ではスクリーニング時のデータとした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では、先行試験の継続投与期開始直前の利用可能な値をベースラインとした。

治療間の比較

長期継続投与試験では、すべての被験者はベリムマブを非盲検下で投与された。そのため、すべての被験者を 1 つのベリムマブ投与群として併合した解析を主解析とした。この他に、先行試験における無作為化（ベリムマブ又はプラセボ）に基づいた解析も記述的に行った。

欠測値の取扱い

特記していない場合、欠測値の補完は行わなかった。

SRI レスポンダーの解析では、構成要素（SELENA SLEDAI、PGA 及び BILAG）のベースライン値がすべて欠測の場合、被験者／評価時点のデータを除外し欠測とした。構成要素のいずれかの値がない場合、SRI レスポンスは算出せず欠測とした。SRI レスポンス以外の疾患活動性に関する評価項目では、先行試験におけるデータが欠測の場合は、先行試験と同様の方法で補完し、本試験におけるデータが欠測の場合は、補完は行わなかった。なお本試験の BILAG の臓器系「腎症」の一部の項目が欠測の場合、「腎症」の前来院からのカテゴリーの変化は該当せずとして取り扱った。

12.4.1. 有効性

有効性はベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごと（PGA、ステロイド投与量及び免疫グロブリンは 8 週間ごと、その他の評価は 16 週間ごと）に検討した。

SRI レスポンダー率

評価時点ごとに SRI レスポンダー率を要約した。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（減少）
- PGA の悪化がない（スコアの増加が 0.3 点未満）

- BILAG の悪化がない（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）

SELENA SLEDAI

SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

BILAG

本試験で用いた BILAG form はベリムマブの他の長期継続投与試験よりも古いため、試験間の比較には注意が必要である。

BILAG レスポンダー数と割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに示した。BILAG レスポンダーは以下の 2 項目をいずれも満たす被験者と定義した。

- ベースラインにカテゴリー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
- 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

ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があり、かつ評価時点に評価が実施された被験者のみがレスポンダーとなり得るため、当該被験者を BILAG レスポンダー率算出時の分母とした。

また、BILAG の悪化がない（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）被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

PGA

PGA スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

SLE flare

BILAG による SLE flare は、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 つ以上ある場合と定義した。

ベースライン後の各評価時点に SLE flare がみられた被験者数及び割合を先行試験の無作為化群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の SLE flare が発現した日までの期間を BILAG による SLE flare までの期間と定義し、要約した。SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

SFI による SLE flare は、SELENA SLEDAI スコアの増加のみにより重度の flare と判定する基準を除外した改訂版 SFI を用いて定義した。

ベースライン後の各評価時点に重度の SLE flare がみられた被験者数及び割合、SLE flare がみられた被験者数及び割合を先行試験の無作為化群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の重度の SLE flare が発現した日までの期間を SFI による重度の SLE flare までの期間とし、要約した。重度の SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。SLE flare が発現した日までの期間についても、同様の解析を行った。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

ステロイド投与量

ステロイドを prednisone の平均投与量（mg/日）に換算し、解析した。ステロイドの平均投与量のベースラインからの変化量及び変化率を先行試験の無作為化群及び評価時点ごとに要約した。

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各評価時点で 7.5 mg/日以下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/日以下であった被験者のうち各評価時点で 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を、それぞれ先行試験の無作為化群ごとに要約した。

12.4.2. バイオマーカー

バイオマーカーはベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごと（免疫グロブリンは 8 週間ごと、その他の評価は 16 週間ごと）に検討した。免疫グロブリン、自己抗体（抗 dsDNA 抗体）及び補体（C3 及び C4）のベースラインからの変化量及び変化率は、先行試験の無作為化群及び評価時点ごとに要約した。ベースラインで自己抗体陽性又は補体が低値であった被験者を対象とした解析も実施した。

12.4.3. 安全性

治験薬の曝露

治験薬の曝露として、ベリムマブの曝露期間と投与回数を集計した。投与中断の有無にかかわらず、初回投与日と最終投与日のデータから算出した。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.1（中間解析）及び ver.18.1（最終解析）を用いてコーディングした。すべての有害事象は発現した年ごとに集計し、更に全期間についても集計した。有害事象の概略、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡について要約した。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、感染症、死亡、うつ病及び自殺／自傷について要約した。注目すべき有害事象として集計する MedDRA 基本語（PT）を事前に定義した。

有害事象の発現例数及び割合を集計した。また、器官別大分類（SOC）レベルの集計と注目すべき有害事象の集計では、100 人年当たりの発現件数についても集計した。

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

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。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。

臨床検査値

臨床検査値の集計では、連続データは要約統計量、カテゴリカルデータは頻度と割合を用いて要約した。また、Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレーディングし、集計した。グレードの規定がない検査項目については、基準値よりも低値又は高値への変動について集計した。

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類し、来院ごとに集計した。また、1 年ごとにも集計し、年間に複数のデータがある場合は直近のデータを用いた。持続性の陽性とは免疫原性反応が 2 回以上連続して陽性となったか、又は最終測定日に陽性となった場合とした。一過性の陽性とは、最終測定日以外に 1 回のみ免疫原性反応が陽性となった場合とした。

バイタルサイン

バイタルサイン及びベースラインからの変化量を来院ごとに集計した。

---

[1] 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。

13. 中間解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

先行試験（LBSL02 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。LBSL02 試験の被験者は本 BEL112626 試験のみに移行することができた。合計 476 例の被験者が先行試験で無作為化され、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。そのうち 63%（298/476 例）の被験者が BEL112626 試験に組み入れられた。

表 1　先行試験からの組入れ状況（全被験者集団）

	先行試験における治療		
	プラセボ群 n (%)	ベリムマブ群 n (%)	合計 n (%)
LBSL02 試験			
無作為化された被験者	119 (100)	357 (100)	476 (100)
完了した被験者	93 (78.2)	271 (75.9)	364 (76.5)
BEL112626 試験に移行した被験者	74 (62.2)	224 (62.7)	298 (62.6)
BEL112626 試験の MITT 集団	72 (60.5)	224 (62.7)	296 (62.2)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.1
注：LBSL02 試験で無作為化された被験者数を分母として割合を算出した。

BEL112626 試験の被験者の内訳を表 2 に示す。BEL112626 試験では、組み入れられた 298 例のうち 296 例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。データカットオフ時点で 130 例（44%）が試験を継続中であり、168 例（57%）が中止していた。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（30%）、有害事象（26%）、有効性欠如（12%）であった。

表 2　被験者の内訳（全組入れ集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=74 n (%)	ベリムマブ群 N=224 n (%)	合計 N=298 n (%)
組み入れられた被験者	74 (100)	224 (100)	298 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者 [1]	72 (97.3)	224 (100)	296 (99.3)
試験継続 [2]	34 (47.2)	96 (42.9)	130 (43.9)
試験中止 [2]	40 (55.6)	128 (57.1)	168 (56.8)[4]
中止理由 [3]			
被験者の希望	11 (27.5)	39 (30.5)	50 (29.8)
有害事象	11 (27.5)	32 (25.0)	43 (25.6)
有効性欠如	3 (7.5)	17 (13.3)	20 (11.9)
その他	4 (10.0)	14 (10.9)	18 (10.7)
治験責任医師による判断	6 (15.0)	11 (8.6)	17 (10.1)
服薬不遵守	4 (10.0)	12 (9.4)	16 (9.5)
追跡不能	1 (2.5)	2 (1.6)	3 (1.8)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.8)	1 (0.6)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.4

1. 全組入れ集団に対する割合。
2. ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者に対する割合。
3. 試験を中止した被験者に対する割合。
4. 先行試験でプラセボ群に無作為化され、BEL112626 試験でベリムマブの投与を受ける前に中止した 2 例の被験者を含む。

13.1.2. 解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）298 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 2 例を除いた 296 例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 99 例であった。

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 3 に示す。被験者のほとんどは女性であった（276/296 例、93%）。年齢の平均値（SD）は 43.0 歳（11.58）、範囲は 20～75 歳であった。被験者の 18%はヒスパニック又はラテン系民族であった。人種はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 2%、アジア人が 2%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 23%、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系が 0.3%、白人が 73%であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 30.0 kg/m^2（7.85）、体重の範囲は 40.0～157.3 kg であった。

表 3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=296
性別, n (%)	
女性	276 (93.2)
男性	20 (6.8)
年齢（歳）	
平均値（SD）	43.0 (11.58)
年齢, n (%)	
45 歳以下	171 (57.8)
45 歳超 65 歳未満	117 (39.5)
65 歳以上 75 歳未満	7 (2.4)
75 歳以上	1 (0.3)
体重（kg）	
平均値（SD）	81.10 (21.312)
中央値（範囲）	77.00 (40.0, 157.3)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	29.99 (7.853)
地域, n (%)	
米国／カナダ	296 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	54 (18.2)
非ヒスパニック／ラテン民族	242 (81.8)
人種, n (%)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	6 (2.0)
アジア人	6 (2.0)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	68 (23.0)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	1 (0.3)
白人	215 (72.6)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.8, Table 1.16

米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は抗核抗体（ANA、88%）、関節炎（83%）、免疫異常（55%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 4 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 7.3 年、範囲は 0～42 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（64%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.4 点（4.68）であった。ベースラインの PGA スコアは比較的低く、平均値（SD）は 1.3 点（0.57）であった。被験者の多く（70%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。BILAG による重症度でカテゴリーB の臓器系がベースラインに 1 つ以上みられた被験者は 87%であった。ベースライン時点で SFI に基づく SLE flare の経験があった被験者は 50 例（17%）であった。46%の被験者でベースラインの補体は低値であった（C3 が 0.9 g/L 未満及び／又は C4 が 0.16 g/L 未満）。被験者のほとんど（88%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

表 4　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

	合計 N=296
SLE 罹病期間[1]（年）	
平均値（SD）	9.1 (7.80)
中央値（範囲）	7.3 (0, 42)
BILAG[2], n (%)	
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	168 (56.8)
1A 以上[4]	37 (12.5)
1B 以上[5]	257 (86.8)
0A かつ 0B[6]	29 (9.8)
SELENA SLEDAI スコア（点）	
平均値（SD）	8.4 (4.68)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)	
9 点以下	190 (64.2)
10 点以上	106 (35.8)
SFI, n (%)	
1 回以上の SLE flare	50 (16.9)
1 回以上の重度の SLE flare	1 (0.3)
PGA スコア（点）	
平均値（SD）	1.3 (0.57)
PGA スコア, n (%)	
0～1 点	87 (29.4)
1 点超～2.5 点	207 (69.9)
2.5 点超～3 点	2 (0.7)
補体, n (%)	
C3 低値（0.9 g/L 未満）及び／又は C4 低値（0.16 g/L 未満）	135 (45.6)
上記以外	158 (53.4)
欠測	3
尿蛋白（g/24 hr）	
平均値（SD）	0.3 (0.56)
尿蛋白, n (%)	
0.5 g/24 hr 以下	261 (88.2)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	18 (6.1)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	7 (2.4)
2 g/24 hr 以上	10 (3.4)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.19

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は関節炎（64%）、抗 dsDNA 抗体上昇（51%）、低補体血症（44%）、発疹（44%）、脱毛（41%）であった。BILAG の各臓器系のうちベースラインの重症度が中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった症状（上位 3 つ）は筋骨格系（62%）、皮膚粘膜症状（45%）、血液異常（23%）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 5 に示す。被験者の 87%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 30%及び 40%であった。被験者のほとんど（101 例、82%）でベースラインの B-リンパ球刺激因子（BLyS）が検出可能であった。

表 5　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）

	合計 N=296
抗 dsDNA 抗体	
n	296
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	149 (50.3)
平均値（SD）, IU/mL	80.5 (97.66)
ANA[1]	
n	256
陽性（80 倍以上）, n (%)	208 (81.3)
平均値（SD）, 倍	297.8 (244.36)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	260
陽性 [2], n (%)	225 (86.5)
aCL 抗体	
n	79
陽性 [3], n (%)	79 (100)
IgG	
n	293
平均値（SD）, g/L	13.97 (5.345)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	17 (5.7)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	86 (29.1)
IgM	
n	293
平均値（SD）, g/L	1.11 (0.871)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	45 (15.2)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	13 (4.4)
IgA	
n	293
平均値（SD）, g/L	2.93 (1.862)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	18 (6.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	35 (11.8)
C3	
n	294
平均値（SD）, g/L	1.11 (0.336)
低値（0.9 g/L 未満）, n (%)	88 (29.9)

	合計 N=296
C4	
n	293
平均値（SD）, g/L	0.19 (0.103)
低値（0.16 g/L 未満）, n (%)	116 (39.6)
BLyS（ng/mL）	
n	124
検出限界超, n (%)	101 (81.5)
平均値（SD）, ng/mL	1.88 (4.541)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30
aCL 抗体：抗カルジオリピン抗体、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

13.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（25%）、ステロイド及び抗マラリア薬（22%）、抗マラリア薬のみ（16%）、ステロイド及び免疫抑制剤（11%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンとメトトレキサートであった。最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。被験者の 35%はベースライン時点でステロイドを投与されていなかった。ベースラインのステロイドの平均投与量（prednisone 換算）は 40 mg/日超が 2 例（0.7%）、0 mg/日超 7.5 mg/日以下が 33%、7.5 mg 超 40 mg/日以下が 31%であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドは prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 6 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者の割合は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて経時的に低下した。ステロイドを投与されていない被験者（最高投与量が 0 mg/日）の割合は 0～1 年目（22%）から 9～10 年目（47%）にかけて経時的に上昇した。一方、ステロイドの最高投与量が 7.5 mg/日超 40 mg/日以下の被験者の割合は 0～1 年目（36%）から 9～10 年目（18%）にかけて低下した。最高投与量が 0 mg/日超 7.5 mg/日以下、40 mg/日超の被験者の割合は、いずれも長期にわたり安定していた。ステロイドの投与量の経時的な集計からは、臨床的な懸念は認められなかった。

表 6　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	ベースライン N=296 n (%)	ベースライン後 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）													
0 mg/日	103 (34.8)	16 (5.4)	66 (22.3)	64 (21.8)	79 (28.6)	76 (30.4)	81 (36.3)	68 (32.5)	67 (34.9)	67 (37.6)	69 (40.8)	72 (47.4)	45 (45.5)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	99 (33.4)	23 (7.8)	57 (19.3)	57 (19.4)	55 (19.9)	49 (19.6)	44 (19.7)	41 (19.6)	33 (17.2)	36 (20.2)	32 (18.9)	24 (15.8)	17 (17.2)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	92 (31.1)	85 (28.7)	106 (35.8)	113 (38.4)	78 (28.3)	81 (32.4)	59 (26.5)	56 (26.8)	46 (24.0)	39 (21.9)	36 (21.3)	27 (17.8)	22 (22.2)
40 mg/日超	2 (0.7)	169 (57.1)	66 (22.3)	56 (19.0)	62 (22.5)	42 (16.8)	38 (17.0)	40 (19.1)	44 (22.9)	35 (19.7)	30 (17.8)	25 (16.4)	9 (9.1)
不明	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.6)	6 (6.1)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.36

13.2. 有効性の結果

本中間解析では有効性の解析は行わなかった。

13.3. 安全性の結果

13.3.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 7 に示す。曝露期間の平均値（SD）は 2668 日（1189.3）であり、最小値は 260 日、最大値は 3970 日であった。データカットオフ時点で 58%の被験者が 90 回以上の投与を受けていた。投与回数の平均値（SD）は 92 回（41.8）であった。

表 7　ベリムマブの曝露状況（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

曝露状況	合計 N=296
曝露期間（日）[1]	
n	296
平均値（SD）	2667.5 (1189.26)
中央値（範囲）	3303.0 (260, 3970)
投与回数（回）	
n	296
平均値（SD）	92.2 (41.77)
中央値（範囲）	109.5 (7, 143)
投与回数, n (%)	
0～9 回	2 (0.7)
10～19 回	4 (1.4)
20～29 回	25 (8.4)
30～39 回	21 (7.1)
40～49 回	16 (5.4)
50～59 回	19 (6.4)
60～69 回	17 (5.7)
70～79 回	8 (2.7)
80～89 回	11 (3.7)
90 回以上	173 (58.4)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.1

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

13.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 8 に、有害事象の累積発現率を図 1 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-1 に示す。

データカットオフ時点で、被験者の 99.3%（294/296 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 73%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 14%であった。重度の有害事象は 49%、重篤な有害事象は 60%で報告された。本試験での死亡例は 8 例（2.7%）であった。有害事象の年ごとの発現割合は 69%（10 年目～）～98%（0～1 年目）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

高疾患活動性集団における有害事象の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。高疾患活動性集団では 3 例が死亡した。

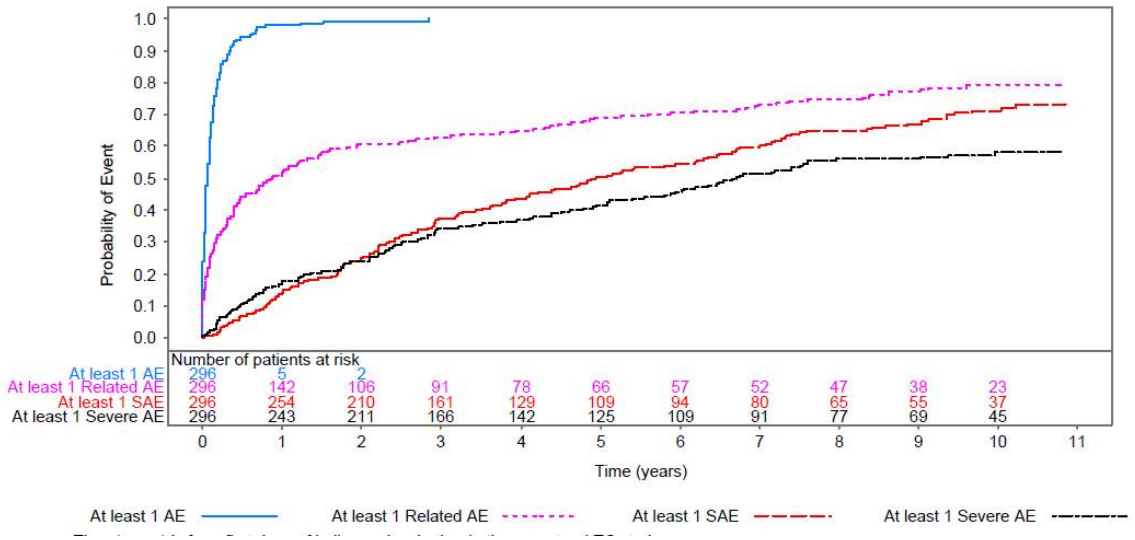


図 1 有害事象の累積発現率（MITT 集団） [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

Data Source: BEL112626 CSR Figure 3.1
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：Number of patients at risk はその時点で有害事象を発現していない被験者数を示す。曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 8　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	全期間 n (%)	0～1 年目 n (%)	1～2 年目 n (%)	2～3 年目 n (%)	3～4 年目 n (%)	4～5 年目 n (%)	5～6 年目 n (%)	6～7 年目 n (%)	7～8 年目 n (%)	8～9 年目 n (%)	9～10 年目 n (%)	10 年目～ n (%)
MITT 集団												
	N=296	N=296	N=294	N=276	N=250	N=223	N=209	N=192	N=178	N=169	N=152	N=99
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	181 (94.3)	162 (91.0)	157 (92.9)	127 (83.6)	68 (68.7)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	216 (73.0)	152 (51.4)	100 (34.0)	70 (25.4)	69 (27.6)	67 (30.0)	58 (27.8)	54 (28.1)	46 (25.8)	43 (25.4)	30 (19.7)	9 (9.1)
重篤な有害事象	178 (60.1)	41 (13.9)	43 (14.6)	50 (18.1)	30 (12.0)	40 (17.9)	33 (15.8)	35 (18.2)	34 (19.1)	28 (16.6)	20 (13.2)	5 (5.1)
重度の有害事象 [2]	145 (49.0)	52 (17.6)	35 (11.9)	39 (14.1)	23 (9.2)	32 (14.3)	29 (13.9)	27 (14.1)	27 (15.2)	18 (10.7)	14 (9.2)	2 (2.0)
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	197 (66.6)	72 (24.3)	58 (19.7)	60 (21.7)	40 (16.0)	50 (22.4)	44 (21.1)	43 (22.4)	43 (24.2)	34 (20.1)	23 (15.1)	6 (6.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	42 (14.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.1)	7 (2.8)	5 (2.2)	6 (2.9)	6 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.3)	0
死亡	8 (2.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）												
	N=99	N=99	N=97	N=87	N=84	N=76	N=71	N=65	N=59	N=54	N=47	N=34
有害事象発現例数	98 (99.0)	96 (97.0)	92 (94.8)	78 (89.7)	79 (94.0)	70 (92.1)	65 (91.5)	60 (92.3)	53 (89.8)	49 (90.7)	35 (74.5)	19 (55.9)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	71 (71.7)	51 (51.5)	30 (30.9)	18 (20.7)	24 (28.6)	28 (36.8)	19 (26.8)	18 (27.7)	14 (23.7)	13 (24.1)	9 (19.1)	4 (11.8)
重篤な有害事象	55 (55.6)	14 (14.1)	12 (12.4)	12 (13.8)	5 (6.0)	17 (22.4)	9 (12.7)	12 (18.5)	11 (18.6)	9 (16.7)	5 (10.6)	0
重度の有害事象 [2]	52 (52.5)	25 (25.3)	15 (15.5)	11 (12.6)	5 (6.0)	15 (19.7)	11 (15.5)	7 (10.8)	8 (13.6)	3 (5.6)	3 (6.4)	0
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	63 (63.6)	30 (30.3)	22 (22.7)	16 (18.4)	9 (10.7)	21 (27.6)	16 (22.5)	13 (20.0)	15 (25.4)	9 (16.7)	6 (12.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (9.1)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.9)	0	0
死亡	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.2, Table 3.3

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

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

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

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

13.3.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 9 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（96%）、「筋骨格系および結合組織障害」（93%）、「皮膚および皮下組織障害」（87%）、「胃腸障害」（87%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（83%）、「神経系障害」（82%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（81%）、「臨床検査」（76%）、「傷害、中毒および処置合併症」（73%）、「精神障害」（60%）、「代謝および栄養障害」（49%）、「血管障害」（46%）、「眼障害」（44%）、「血液およびリンパ系障害」（43%）、「生殖系および乳房障害」（38%）、「腎および尿路障害」（35%）、「免疫系障害」（33%）、「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）」（31%）、「心臓障害」（28%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は徐々に安定した。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は 0〜1 年目には 3%であったが、その後は 9〜10 年目（6%）にかけて上昇した。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 10 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（161/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（129/100 人年）、「胃腸障害」（75/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（55/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（53/100 人年）、「臨床検査」（49/100 人年）、「神経系障害」（48/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（46/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（44/100 人年）、「精神障害」（18/100 人年）、「代謝および栄養障害」（16/100 人年）であった。全体的に、SOC ごとの発現率は 0〜1 年目から 9〜10 年目にかけて一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 11 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は上気道感染（73%）、関節痛（66%）、頭痛（51%）、悪心（47%）及び副鼻腔炎（47%）であった。よくみられた有害事象の発現割合は 0〜1 年目から 9〜10 年目にかけておおむね一定であったか、もしくは経時的に低下した。有害事象の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 9　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	181 (94.3)	162 (91.0)	157 (92.9)	127 (83.6)	68 (68.7)
感染症および寄生虫症	285 (96.3)	223 (75.3)	216 (73.5)	191 (69.2)	181 (72.4)	144 (64.6)	128 (61.2)	139 (72.4)	113 (63.5)	110 (65.1)	78 (51.3)	31 (31.3)
筋骨格系および結合組織障害	276 (93.2)	203 (68.6)	187 (63.6)	145 (52.5)	136 (54.4)	112 (50.2)	100 (47.8)	99 (51.6)	88 (49.4)	82 (48.5)	59 (38.8)	18 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	257 (86.8)	147 (49.7)	110 (37.4)	85 (30.8)	66 (26.4)	61 (27.4)	54 (25.8)	50 (26.0)	44 (24.7)	50 (29.6)	33 (21.7)	9 (9.1)
胃腸障害	256 (86.5)	154 (52.0)	131 (44.6)	100 (36.2)	74 (29.6)	60 (26.9)	65 (31.1)	77 (40.1)	56 (31.5)	44 (26.0)	32 (21.1)	13 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	246 (83.1)	140 (47.3)	112 (38.1)	77 (27.9)	58 (23.2)	61 (27.4)	34 (16.3)	38 (19.8)	37 (20.8)	29 (17.2)	18 (11.8)	8 (8.1)
神経系障害	242 (81.8)	134 (45.3)	116 (39.5)	85 (30.8)	71 (28.4)	52 (23.3)	46 (22.0)	50 (26.0)	34 (19.1)	33 (19.5)	24 (15.8)	8 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	239 (80.7)	129 (43.6)	97 (33.0)	88 (31.9)	70 (28.0)	67 (30.0)	60 (28.7)	56 (29.2)	48 (27.0)	37 (21.9)	30 (19.7)	5 (5.1)
臨床検査	224 (75.7)	93 (31.4)	69 (23.5)	36 (13.0)	41 (16.4)	46 (20.6)	40 (19.1)	52 (27.1)	59 (33.1)	46 (27.2)	40 (26.3)	16 (16.2)
傷害、中毒および処置合併症	217 (73.3)	88 (29.7)	83 (28.2)	67 (24.3)	61 (24.4)	56 (25.1)	53 (25.4)	57 (29.7)	45 (25.3)	39 (23.1)	39 (25.7)	12 (12.1)
精神障害	176 (59.5)	59 (19.9)	58 (19.7)	40 (14.5)	36 (14.4)	25 (11.2)	19 (9.1)	28 (14.6)	16 (9.0)	21 (12.4)	11 (7.2)	4 (4.0)
代謝および栄養障害	145 (49.0)	42 (14.2)	38 (12.9)	29 (10.5)	30 (12.0)	28 (12.6)	19 (9.1)	18 (9.4)	22 (12.4)	20 (11.8)	15 (9.9)	3 (3.0)
血管障害	135 (45.6)	52 (17.6)	35 (11.9)	23 (8.3)	23 (9.2)	14 (6.3)	17 (8.1)	20 (10.4)	11 (6.2)	17 (10.1)	6 (3.9)	4 (4.0)
眼障害	131 (44.3)	36 (12.2)	35 (11.9)	26 (9.4)	18 (7.2)	18 (8.1)	18 (8.6)	18 (9.4)	11 (6.2)	15 (8.9)	11 (7.2)	2 (2.0)
血液およびリンパ系障害	126 (42.6)	55 (18.6)	32 (10.9)	26 (9.4)	17 (6.8)	10 (4.5)	12 (5.7)	11 (5.7)	9 (5.1)	10 (5.9)	5 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	113 (38.2)	36 (12.2)	29 (9.9)	24 (8.7)	12 (4.8)	16 (7.2)	17 (8.1)	7 (3.6)	6 (3.4)	9 (5.3)	4 (2.6)	5 (5.1)
腎および尿路障害	103 (34.8)	33 (11.1)	23 (7.8)	14 (5.1)	13 (5.2)	17 (7.6)	18 (8.6)	8 (4.2)	9 (5.1)	6 (3.6)	9 (5.9)	2 (2.0)
免疫系障害	99 (33.4)	18 (6.1)	28 (9.5)	16 (5.8)	10 (4.0)	14 (6.3)	8 (3.8)	10 (5.2)	12 (6.7)	8 (4.7)	6 (3.9)	4 (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）	93 (31.4)	8 (2.7)	22 (7.5)	10 (3.6)	13 (5.2)	13 (5.8)	15 (7.2)	8 (4.2)	8 (4.5)	10 (5.9)	9 (5.9)	1 (1.0)
心臓障害	84 (28.4)	21 (7.1)	11 (3.7)	19 (6.9)	12 (4.8)	12 (5.4)	6 (2.9)	11 (5.7)	11 (6.2)	10 (5.9)	3 (2.0)	2 (2.0)
耳および迷路障害	68 (23.0)	14 (4.7)	10 (3.4)	10 (3.6)	10 (4.0)	2 (0.9)	11 (5.3)	10 (5.2)	13 (7.3)	3 (1.8)	6 (3.9)	3 (3.0)
内分泌障害	40 (13.5)	8 (2.7)	7 (2.4)	5 (1.8)	5 (2.0)	5 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (3.9)	4 (2.4)	1 (0.7)	0
肝胆道系障害	25 (8.4)	8 (2.7)	1 (0.3)	6 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
社会環境	12 (4.1)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.3)	0

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.5
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 10　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（全期間で 5/100 人年以上に発現）（MITT 集団）

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

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
有害事象発現件数	17469 (778.0)	3554 (1203.1)	2794 (967.2)	2077 (799.4)	1636 (693.3)	1419 (651.0)	1302 (653.1)	1354 (731.6)	1209 (706.3)	1028 (644.1)	738 (624.7)	224 (517.3)
感染症および寄生虫症	3621 (161.3)	575 (194.6)	543 (188.0)	479 (184.4)	405 (171.6)	306 (140.4)	277 (138.9)	336 (181.6)	253 (147.8)	223 (139.7)	151 (127.8)	49 (113.2)
筋骨格系および結合組織障害	2903 (129.3)	638 (216.0)	483 (167.2)	341 (131.2)	286 (121.2)	215 (98.6)	213 (106.8)	191 (103.2)	210 (122.7)	163 (102.1)	120 (101.6)	32 (73.9)
胃腸障害	1677 (74.7)	368 (124.6)	308 (106.6)	206 (79.3)	122 (51.7)	119 (54.6)	134 (67.2)	140 (75.6)	102 (59.6)	82 (51.4)	54 (45.7)	22 (50.8)
皮膚および皮下組織障害	1225 (54.6)	305 (103.2)	198 (68.5)	145 (55.8)	115 (48.7)	102 (46.8)	77 (38.6)	71 (38.4)	71 (41.5)	76 (47.6)	48 (40.6)	9 (20.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1186 (52.8)	254 (86.0)	175 (60.6)	158 (60.8)	120 (50.9)	106 (48.6)	98 (49.2)	89 (48.1)	74 (43.2)	57 (35.7)	43 (36.4)	5 (11.5)
臨床検査	1104 (49.2)	170 (57.5)	122 (42.2)	79 (30.4)	62 (26.3)	79 (36.2)	79 (39.6)	115 (62.1)	150 (87.6)	113 (70.8)	90 (76.2)	31 (71.6)
神経系障害	1067 (47.5)	257 (87.0)	201 (69.6)	135 (52.0)	107 (45.3)	75 (34.4)	68 (34.1)	78 (42.1)	56 (32.7)	43 (26.9)	27 (22.9)	11 (25.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1026 (45.7)	317 (107.3)	197 (68.2)	127 (48.9)	82 (34.8)	87 (39.9)	49 (24.6)	47 (25.4)	45 (26.3)	39 (24.4)	22 (18.6)	8 (18.5)
傷害、中毒および処置合併症	991 (44.1)	133 (45.0)	140 (48.5)	99 (38.1)	97 (41.1)	100 (45.9)	101 (50.7)	90 (48.6)	70 (40.9)	73 (45.7)	68 (57.6)	16 (36.9)
精神障害	403 (17.9)	81 (27.4)	78 (27.0)	44 (16.9)	42 (17.8)	31 (14.2)	23 (11.5)	31 (16.8)	25 (14.6)	25 (15.7)	12 (10.2)	4 (9.2)
代謝および栄養障害	353 (15.7)	61 (20.6)	47 (16.3)	33 (12.7)	39 (16.5)	45 (20.6)	28 (14.0)	26 (14.0)	27 (15.8)	25 (15.7)	17 (14.4)	5 (11.5)
眼障害	297 (13.2)	50 (16.9)	46 (15.9)	37 (14.2)	25 (10.6)	26 (11.9)	29 (14.5)	29 (15.7)	12 (7.0)	17 (10.7)	17 (14.4)	8 (18.5)
血管障害	271 (12.1)	67 (22.7)	43 (14.9)	26 (10.0)	26 (11.0)	17 (7.8)	17 (8.5)	22 (11.9)	17 (9.9)	20 (12.5)	8 (6.8)	4 (9.2)
血液およびリンパ系障害	240 (10.7)	77 (26.1)	51 (17.7)	29 (11.2)	18 (7.6)	13 (6.0)	13 (6.5)	11 (5.9)	9 (5.3)	10 (6.3)	6 (5.1)	0
生殖系および乳房障害	208 (9.3)	45 (15.2)	35 (12.1)	33 (12.7)	15 (6.4)	23 (10.6)	21 (10.5)	7 (3.8)	6 (3.5)	13 (8.1)	5 (4.2)	5 (11.5)
腎および尿路障害	205 (9.1)	52 (17.6)	27 (9.3)	19 (7.3)	18 (7.6)	19 (8.7)	20 (10.0)	11 (5.9)	12 (7.0)	6 (3.8)	12 (10.2)	3 (6.9)
心臓障害	173 (7.7)	28 (9.5)	19 (6.6)	32 (12.3)	14 (5.9)	15 (6.9)	7 (3.5)	20 (10.8)	13 (7.6)	14 (8.8)	8 (6.8)	2 (4.6)
免疫系障害	151 (6.7)	24 (8.1)	32 (11.1)	16 (6.2)	10 (4.2)	14 (6.4)	10 (5.0)	11 (5.9)	13 (7.6)	8 (5.0)	6 (5.1)	6 (13.9)

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
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）	141 (6.3)	12 (4.1)	25 (8.7)	11 (4.2)	14 (5.9)	15 (6.9)	21 (10.5)	9 (4.9)	10 (5.8)	10 (6.3)	11 (9.3)	1 (2.3)
耳および迷路障害	115 (5.1)	18 (6.1)	12 (4.2)	11 (4.2)	11 (4.7)	2 (0.9)	13 (6.5)	14 (7.6)	18 (10.5)	4 (2.5)	9 (7.6)	3 (6.9)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.16
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

表 11　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 25%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	17469, 294 (99.3)	3554, 291 (98.3)	2794, 283 (96.3)	2077, 260 (94.2)	1636, 239 (95.6)	1419, 203 (91.0)	1302, 190 (90.9)	1354, 181 (94.3)	1209, 162 (91.0)	1028, 157 (92.9)	738, 127 (83.6)	224, 68 (68.7)
上気道感染	666, 217 (73.3)	127, 91 (30.7)	100, 75 (25.5)	84, 65 (23.6)	81, 68 (27.2)	68, 53 (23.8)	54, 39 (18.7)	51, 42 (21.9)	38, 30 (16.9)	40, 30 (17.8)	19, 16 (10.5)	3, 3 (3.0)
関節痛	684, 194 (65.5)	161, 90 (30.4)	130, 84 (28.6)	87, 61 (22.1)	71, 54 (21.6)	39, 33 (14.8)	41, 38 (18.2)	41, 31 (16.1)	39, 27 (15.2)	36, 26 (15.4)	30, 20 (13.2)	7, 6 (6.1)
頭痛	354, 152 (51.4)	111, 72 (24.3)	76, 48 (16.3)	43, 31 (11.2)	31, 29 (11.6)	17, 16 (7.2)	20, 14 (6.7)	19, 17 (8.9)	17, 14 (7.9)	8, 7 (4.1)	5, 5 (3.3)	5, 5 (5.1)
悪心	330, 139 (47.0)	102, 63 (21.3)	51, 40 (13.6)	43, 30 (10.9)	25, 21 (8.4)	16, 16 (7.2)	22, 17 (8.1)	22, 20 (10.4)	17, 15 (8.4)	12, 10 (5.9)	10, 10 (6.6)	5, 4 (4.0)
副鼻腔炎	379, 139 (47.0)	46, 39 (13.2)	59, 45 (15.3)	69, 53 (19.2)	39, 28 (11.2)	32, 24 (10.8)	30, 20 (9.6)	39, 31 (16.1)	19, 17 (9.6)	23, 22 (13.0)	13, 10 (6.6)	8, 7 (7.1)
疲労	271, 136 (45.9)	98, 67 (22.6)	70, 50 (17.0)	35, 22 (8.0)	19, 17 (6.8)	12, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	9, 8 (4.2)	6, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	3, 3 (2.0)	2, 2 (2.0)
尿路感染	372, 136 (45.9)	62, 45 (15.2)	52, 38 (12.9)	46, 37 (13.4)	36, 26 (10.4)	33, 23 (10.3)	37, 31 (14.8)	41, 33 (17.2)	29, 22 (12.4)	18, 16 (9.5)	13, 11 (7.2)	4, 4 (4.0)
背部痛	225, 122 (41.2)	43, 35 (11.8)	35, 33 (11.2)	23, 22 (8.0)	20, 20 (8.0)	20, 16 (7.2)	22, 16 (7.7)	14, 14 (7.3)	22, 18 (10.1)	12, 12 (7.1)	12, 11 (7.2)	2, 2 (2.0)
咳嗽	238, 122 (41.2)	49, 40 (13.5)	45, 39 (13.3)	33, 26 (9.4)	25, 21 (8.4)	14, 13 (5.8)	24, 20 (9.6)	15, 15 (7.8)	12, 11 (6.2)	9, 9 (5.3)	11, 11 (7.2)	0, 0
気管支炎	250, 113 (38.2)	34, 30 (10.1)	31, 28 (9.5)	42, 35 (12.7)	31, 24 (9.6)	26, 23 (10.3)	16, 15 (7.2)	22, 17 (8.9)	20, 16 (9.0)	9, 8 (4.7)	14, 12 (7.9)	2, 2 (2.0)
下痢	223, 112 (37.8)	68, 51 (17.2)	42, 27 (9.2)	30, 27 (9.8)	12, 12 (4.8)	12, 12 (5.4)	17, 16 (7.7)	17, 15 (7.8)	11, 10 (5.6)	5, 5 (3.0)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
不眠症	137, 104 (35.1)	25, 23 (7.8)	32, 30 (10.2)	22, 22 (8.0)	12, 12 (4.8)	8, 8 (3.6)	8, 8 (3.8)	10, 10 (5.2)	4, 4 (2.2)	9, 8 (4.7)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
関節炎	210, 101 (34.1)	78, 53 (17.9)	50, 36 (12.2)	17, 10 (3.6)	18, 15 (6.0)	8, 6 (2.7)	12, 10 (4.8)	6, 6 (3.1)	5, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	8, 6 (3.9)	0, 0
四肢痛	198, 100 (33.8)	36, 28 (9.5)	39, 27 (9.2)	23, 19 (6.9)	23, 20 (8.0)	17, 14 (6.3)	21, 15 (7.2)	9, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	15, 11 (6.5)	5, 4 (2.6)	1, 1 (1.0)
発疹	148, 97 (32.8)	36, 31 (10.5)	26, 21 (7.1)	22, 18 (6.5)	13, 13 (5.2)	17, 14 (6.3)	6, 6 (2.9)	5, 5 (2.6)	4, 4 (2.2)	8, 8 (4.7)	7, 7 (4.6)	2, 2 (2.0)

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
うつ病	123, 96 (32.4)	26, 26 (8.8)	24, 21 (7.1)	10, 10 (3.6)	11, 11 (4.4)	10, 10 (4.5)	6, 5 (2.4)	13, 13 (6.8)	10, 10 (5.6)	6, 6 (3.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
筋肉痛	159, 92 (31.1)	44, 35 (11.8)	32, 27 (9.2)	20, 18 (6.5)	16, 15 (6.0)	10, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	8, 8 (4.2)	10, 9 (5.1)	3, 3 (1.8)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
嘔吐	154, 88 (29.7)	33, 27 (9.1)	31, 24 (8.2)	24, 19 (6.9)	14, 13 (5.2)	9, 9 (4.0)	16, 15 (7.2)	7, 7 (3.6)	10, 9 (5.1)	4, 4 (2.4)	4, 4 (2.6)	1, 1 (1.0)
末梢性浮腫	165, 81 (27.4)	36, 27 (9.1)	32, 23 (7.8)	15, 11 (4.0)	19, 14 (5.6)	22, 19 (8.5)	10, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	14, 14 (7.9)	4, 4 (2.4)	1, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
発熱	157, 80 (27.0)	51, 39 (13.2)	21, 13 (4.4)	21, 15 (5.4)	17, 13 (5.2)	12, 12 (5.4)	6, 6 (2.9)	8, 8 (4.2)	5, 3 (1.7)	9, 9 (5.3)	5, 5 (3.3)	1, 1 (1.0)
高血圧	109, 75 (25.3)	15, 15 (5.1)	23, 20 (6.8)	14, 13 (4.7)	10, 8 (3.2)	9, 7 (3.1)	8, 8 (3.8)	13, 12 (6.3)	7, 6 (3.4)	5, 5 (3.0)	3, 2 (1.3)	1, 1 (1.0)
筋骨格痛	118, 74 (25.0)	16, 16 (5.4)	20, 18 (6.1)	21, 19 (6.9)	11, 11 (4.4)	6, 5 (2.2)	11, 10 (4.8)	8, 6 (3.1)	10, 9 (5.1)	5, 4 (2.4)	8, 6 (3.9)	1, 1 (1.0)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

13.3.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 12 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 73%であった。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0～1 年目（51%）が最も高く、9～10 年目（20%）が最も低かった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24%）、副鼻腔炎（17%）、尿路感染（15%）、悪心（13%）、気管支炎（12%）、頭痛（12%）、疲労（8%）、下痢（7%）、肺炎（7%）、関節痛（6%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 13 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 86/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、0～1 年目では 197/100 人年であったが 9～10 年目には 48/100 人年に低下した。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（37/100 人年）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象は 7 件（0.3/100 人年）のみであった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて比較的一定であったか、もしくは低下した。

表 12　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 3%以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	1936, 216 (73.0)	582, 152 (51.4)	343, 100 (34.0)	238, 70 (25.4)	167 69 (27.6)	146, 67 (30.0)	105, 58 (27.8)	110, 54 (28.1)	86, 46 (25.8)	71, 43 (25.4)	57, 30 (19.7)	15, 9 (9.1)
上気道感染	163, 71 (24.0)	22, 17 (5.7)	27, 24 (8.2)	21, 18 (6.5)	17, 14 (5.6)	17, 15 (6.7)	19, 13 (6.2)	13, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	10, 8 (4.7)	6, 5 (3.3)	2, 2 (2.0)
副鼻腔炎	110, 50 (16.9)	12, 12 (4.1)	15, 12 (4.1)	23, 16 (5.8)	12, 10 (4.0)	9, 8 (3.6)	5, 5 (2.4)	17, 13 (6.8)	7, 7 (3.9)	6, 6 (3.6)	3, 3 (2.0)	0, 0
尿路感染	104, 44 (14.9)	20, 13 (4.4)	14, 10 (3.4)	7, 6 (2.2)	9, 6 (2.4)	11, 9 (4.0)	14, 10 (4.8)	12, 11 (5.7)	6, 5 (2.8)	6, 5 (3.0)	4, 4 (2.6)	0, 0
悪心	96, 37 (12.5)	48, 27 (9.1)	11, 8 (2.7)	12, 3 (1.1)	8, 5 (2.0)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.7)	3, 3 (1.8)	1, 1 (0.7)	2, 2 (2.0)
気管支炎	66, 35 (11.8)	5, 5 (1.7)	12, 11 (3.7)	14, 12 (4.3)	8, 6 (2.4)	6, 5 (2.2)	2, 2 (1.0)	5, 4 (2.1)	5, 5 (2.8)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	0, 0
頭痛	82, 34 (11.5)	42, 24 (8.1)	23, 9 (3.1)	6, 6 (2.2)	3, 3 (1.2)	5, 5 (2.2)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
疲労	70, 23 (7.8)	28, 17 (5.7)	19, 9 (3.1)	18, 7 (2.5)	3, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	47, 21 (7.1)	19, 12 (4.1)	15, 8 (2.7)	4, 4 (1.4)	2, 2 (0.8)	2, 2 (0.9)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
肺炎	25, 21 (7.1)	2, 2 (0.7)	4, 4 (1.4)	3, 3 (1.1)	3, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.4)	3, 3 (1.6)	3, 3 (1.7)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
関節痛	56, 19 (6.4)	25, 12 (4.1)	16, 6 (2.0)	8, 7 (2.5)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
白血球減少症	30, 14 (4.7)	15, 11 (3.7)	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
鼻咽頭炎	27, 14 (4.7)	7, 2 (0.7)	0, 0	5, 4 (1.4)	0, 0	5, 4 (1.8)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
咳嗽	24, 12 (4.1)	4, 3 (1.0)	5, 4 (1.4)	6, 6 (2.2)	4, 3 (1.2)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
帯状疱疹	19, 12 (4.1)	2, 2 (0.7)	5, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	3, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	2, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	19, 12 (4.1)	5, 4 (1.4)	3, 3 (1.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
体重増加	21, 11 (3.7)	13, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	19, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
口腔カンジダ症	18, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	3, 2 (0.7)	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	5, 3 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
副鼻腔うっ血	17, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
嘔吐	14, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 2 (0.7)	6, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
蜂巣炎	12, 10 (3.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	5, 4 (1.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
発疹	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
中耳炎	14, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	0, 0	5, 4 (1.6)	3, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
好中球減少症	12, 9 (3.0)	6, 6 (2.0)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
インフルエンザ	10, 9 (3.0)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.57
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 13　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	1936 (86.2)	582 (197.0)	343 (118.7)	238 (91.6)	167 (70.8)	146 (67.0)	105 (52.7)	110 (59.4)	86 (50.2)	71 (44.5)	57 (48.3)	15 (34.6)
感染症および寄生虫症	830 (37.0)	119 (40.3)	121 (41.9)	102 (39.3)	84 (35.6)	84 (38.5)	67 (33.6)	89 (48.1)	60 (35.1)	46 (28.8)	39 (33.0)	8 (18.5)
胃腸障害	195 (8.7)	78 (26.4)	40 (13.8)	25 (9.6)	10 (4.2)	12 (5.5)	6 (3.0)	4 (2.2)	9 (5.3)	4 (2.5)	3 (2.5)	2 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (6.9)	74 (25.0)	33 (11.4)	23 (8.9)	11 (4.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	134 (6.0)	71 (24.0)	25 (8.7)	15 (5.8)	9 (3.8)	3 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.1)	0	4 (2.5)	0	2 (4.6)
神経系障害	124 (5.5)	57 (19.3)	34 (11.8)	10 (3.8)	8 (3.4)	7 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (1.9)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	114 (5.1)	24 (8.1)	17 (5.9)	23 (8.9)	15 (6.4)	9 (4.1)	10 (5.0)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (5.1)	0
臨床検査	103 (4.6)	50 (16.9)	20 (6.9)	6 (2.3)	9 (3.8)	6 (2.8)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	84 (3.7)	41 (13.9)	22 (7.6)	5 (1.9)	4 (1.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	73 (3.3)	28 (9.5)	16 (5.5)	11 (4.2)	6 (2.5)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	0
免疫系障害	18 (0.8)	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	18 (0.8)	2 (0.7)	0	6 (2.3)	4 (1.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	16 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	0
眼障害	14 (0.6)	7 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	13 (0.6)	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	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）	12 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血管障害	10 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (0.2)	2 (0.7)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
耳および迷路障害	4 (0.2)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
肝胆道系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.23
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.2.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 14 に示す。重度の有害事象の発現割合は全期間で 49%であった。10 年目以降を除き、重度の有害事象の年ごとの発現割合は 9%（3～4 年目、9～10 年目）から 18%（0～1 年目）の範囲内であった。最もよくみられた重度の有害事象（上位 5 つ）は頭痛（4%）、肺炎（3%）、腹痛（3%）、変形性関節症（3%）、処置による疼痛（3%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 15 に示す。重度の有害事象の発現率は全期間で 26/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目（31/100 人年）から 9～10 年目（26/100 人年）にかけておおむね一定であった。最も発現率が高かったのは 4～5 年目（35/100 人年）であり、最も低かったのは 3～4 年目（17/100 人年）であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（4/100 人年）。ほとんどの SOC で、重度の有害事象の発現率は 0～1 年目から 9～10 年目にかけておおむね一定であった。重度の有害事象の SOC の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 14　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	575, 145 (49.0)	91, 52 (17.6)	55, 35 (11.9)	69, 39 (14.1)	39, 23 (9.2)	76, 32 (14.3)	55, 29 (13.9)	53, 27 (14.1)	45, 27 (15.2)	29, 18 (10.7)	31, 14 (9.2)	3, 2 (2.0)
頭痛	27, 13 (4.4)	7, 7 (2.4)	4, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	4, 4 (1.9)	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
肺炎	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
変形性関節症	9, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
処置による疼痛	10, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
呼吸困難	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	7, 6 (2.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	9, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
悪心	11, 6 (2.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
嘔吐	10, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
関節痛	8, 5 (1.7)	2, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
薬物過敏症	5, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0
上気道感染	7, 5 (1.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
貧血	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
心房細動	4, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
うつ病	5, 4 (1.4)	0, 0	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸炎	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
低血圧	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	2, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
片頭痛	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
好中球減少症	6, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
非心臓性胸痛	5, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
失神	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
蜂巣炎	4, 3 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	3, 2 (1.0)	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
深部静脈血栓症	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
脱水	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
白血球減少症	5, 3 (1.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
筋肉痛	7, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
骨壊死	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
ループス心膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
胸膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
一過性脳虚血発作	4, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	2, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.56
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 15　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	575 (25.6)	91 (30.8)	55 (19.0)	69 (26.6)	39 (16.5)	76 (34.9)	55 (27.6)	53 (28.6)	45 (26.3)	29 (18.2)	31 (26.2)	3 (6.9)
感染症および寄生虫症	95 (4.2)	12 (4.1)	12 (4.2)	8 (3.1)	11 (4.7)	10 (4.6)	7 (3.5)	9 (4.9)	9 (5.3)	5 (3.1)	4 (3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	72 (3.2)	10 (3.4)	5 (1.7)	10 (3.8)	7 (3.0)	9 (4.1)	10 (5.0)	4 (2.2)	7 (4.1)	2 (1.3)	6 (5.1)	0
神経系障害	72 (3.2)	17 (5.8)	9 (3.1)	11 (4.2)	2 (0.8)	6 (2.8)	7 (3.5)	9 (4.9)	4 (2.3)	3 (1.9)	3 (2.5)	0
胃腸障害	63 (2.8)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (4.2)	2 (0.8)	8 (3.7)	3 (1.5)	5 (2.7)	5 (2.9)	5 (3.1)	7 (5.9)	2 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	44 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	7 (3.0)	12 (5.5)	7 (3.5)	4 (2.2)	7 (4.1)	0	2 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (1.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.5)	7 (3.8)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.5)	8 (2.7)	3 (1.0)	4 (1.5)	0	7 (3.2)	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (0.9)	8 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0	4 (2.0)	2 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害	20 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
腎および尿路障害	19 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (2.3)
血管障害	16 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	0	0
臨床検査	15 (0.7)	8 (2.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	0
代謝および栄養障害	13 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	5 (2.3)	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
精神障害	13 (0.6)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (0.5)	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.2)	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）	7 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.7)	0
生殖系および乳房障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	4 (0.2)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.22
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.3. 死亡

死亡の一覧を表 16 に示す。データカットオフ時点で 8 例の死亡が報告された。2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 7 例は治験薬投与中の死亡であり、1 例（シュードモナス菌性肺感染）は追跡調査期間の死亡であった。1 例（呼吸不全）は治験依頼者の判定により感染症による死亡とされた。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与後 8 週間超経過後に発現した有害事象は報告する義務はなく、重篤な有害事象の場合は治験責任医師が治験薬と関連あると判定したもののみ報告する規定であった。しかし、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した 1 例の死亡が報告され、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた（敗血症性ショック）。この死亡は臨床データベースには含まれていないが安全性データベースには含まれているため、本中間報告でも記載する。また、この死亡は治験依頼者の判定により悪性新生物による死亡とされた。

表 16　死亡の一覧（MITT 集団）

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
US034-011	心停止	関連なし	54
US062-002	冠動脈疾患	多分関連なし	9
US004-002	後腹膜出血	関連なし	10
US013-008	呼吸不全	関連なし	113
US021-004	シュードモナス菌性肺感染	関連あるかもしれない	187
US023-005	自殺既遂	関連なし	25
US032-002	サイトメガロウイルス性肺炎	関連あるかもしれない	32
US041-003	急性呼吸窮迫症候群	関連なし	4
US013-014[1]	敗血症性ショック	関連なし	8 週間超

Data Source: BEL112626 CSR Listing 22, GSK Safety Database
MedDRA ver.17.1/J 17.1
1. 安全性データベースのデータ。有害事象名は医師記載用語。

13.3.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 17 に示す。重篤な有害事象は 178 例（60%）に 672 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象は肺炎のみであった。肺炎（5%）、変形性関節症（5%）、非心臓性胸痛（4%）が最もよくみられた重篤な有害事象であった。重篤な有害事象のほとんどが、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 18 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 30/100 人年であった。10 年目以降を除き、重篤な有害事象の年ごとの発現率は 19/100 人年（0～1 年目）から 43/100 人年（4～5 年目）の範囲内であった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり（5.1/100 人年）、ほとんどの SOC の発現率は 2/100 人年未満であった。全期間の発現率が 2/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（5.1/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（4.4/100 人年）、「胃腸障害」（3.3/100 人年）、「神経系障害」（2.1/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（2.0/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.0/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（2.0/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC ごとの発現率は 1 つの有害事象（PT）によるものではなかったが、SOC「肝胆道系障害」は例外であり、11 件中 7 件（63%）の PT が胆石症であった。全体的に、重篤な有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 17　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	672, 178 (60.1)	55, 41 (13.9)	65, 43 (14.6)	90, 50 (18.1)	48, 30 (12.0)	93, 40 (17.9)	67, 33 (15.8)	68, 35 (18.2)	63, 34 (19.1)	49, 28 (16.6)	40, 20 (13.2)	6, 5 (5.1)
肺炎	16, 15 (5.1)	0, 0	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	4, 4 (2.1)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0
変形性関節症	18, 14 (4.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.3)	2, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	0, 0
非心臓性胸痛	17, 12 (4.1)	0, 0	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	0, 0	3, 3 (1.3)	5, 4 (1.9)	1, 1 (0.5)	3, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
発熱	13, 11 (3.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	0, 0	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	10, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	14, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	2, 2 (1.2)	0, 0	1, 1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	11, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
胆石症	7, 7 (2.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
椎間板突出	7, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 1 (0.7)	0, 0
脱水	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	3, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	8, 6 (2.0)	0, 0	2, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
低血圧	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
骨壊死	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.53　　MedDRA ver.17.1/J 17.1

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 18　重篤な有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	672 (29.9)	55 (18.6)	65 (22.5)	90 (34.6)	48 (20.3)	93 (42.7)	67 (33.6)	68 (36.7)	63 (36.8)	49 (30.7)	40 (33.9)	6 (13.9)
感染症および寄生虫症	115 (5.1)	11 (3.7)	15 (5.2)	12 (4.6)	10 (4.2)	9 (4.1)	8 (4.0)	16 (8.6)	11 (6.4)	9 (5.6)	5 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	98 (4.4)	3 (1.0)	12 (4.2)	11 (4.2)	8 (3.4)	12 (5.5)	14 (7.0)	4 (2.2)	14 (8.2)	9 (5.6)	9 (7.6)	1 (2.3)
胃腸障害	75 (3.3)	6 (2.0)	6 (2.1)	15 (5.8)	6 (2.5)	7 (3.2)	4 (2.0)	10 (5.4)	4 (2.3)	7 (4.4)	5 (4.2)	1 (2.3)
神経系障害	48 (2.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	5 (1.9)	2 (0.8)	8 (3.7)	8 (4.0)	5 (2.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (4.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	45 (2.0)	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	16 (7.3)	6 (3.0)	3 (1.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	8 (3.7)	6 (3.0)	6 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	5 (2.3)	4 (2.0)	8 (4.3)	4 (2.3)	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (2.3)
心臓障害	39 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.0)	7 (3.8)	2 (1.2)	5 (3.1)	5 (4.2)	0
腎および尿路障害	24 (1.1)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	24 (1.1)	5 (1.7)	5 (1.7)	8 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血管障害	23 (1.0)	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.5)	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）	22 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (3.4)	0
代謝および栄養障害	21 (0.9)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.9)	2 (1.3)	0	2 (4.6)
肝胆道系障害	11 (0.5)	3 (1.0)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	7 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
精神障害	7 (0.3)	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.19
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間によくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 19 に示す。データカットオフ時点で 42 例（14%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 2%を超えたのは 3～4 年目（2.8%）、4～5 年目（2.2%）、5～6 年目（2.9%）、6～7 年目（3.1%）、9～10 年目（3.3%）であった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は浸潤性乳管癌（3 例、1%）と低γグロブリン血症（2 例、1%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 20 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目であった（4/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。全期間の発現率が高かった SOC（0.1/100 人年以上）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5/100 人年）、「感染症および寄生虫症」（0.3/100 人年）、「心臓障害」（0.1/100 人年）、「免疫系障害」（0.1/100 人年）、「神経系障害」（0.1/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1/100 人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 19　よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	43, 42 (14.2)	2, 2 (0.7)	3, 3 (1.0)	3, 3 (1.1)	7, 7 (2.8)	5, 5 (2.2)	7, 6 (2.9)	6, 6 (3.1)	1, 1 (0.6)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	0, 0
浸潤性乳管癌	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
低γグロブリン血症	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.58
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 20　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	43 (1.9)[1]	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	7 (3.0)	5 (2.3)	7 (3.5)	6 (3.2)	1 (0.6)	3 (1.9)	5 (4.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	7 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.5)	0	0	0	2 (1.7)	0
心臓障害	3 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	3 (0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
神経系障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
臨床検査	2 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.24

MedDRA ver.17.1/J 17.1

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

1. 被験者 US006-007 では治験薬投与中止に至った急性 C 型肝炎が 2 件報告された。この 2 件は同じ有害事象であったが、2 件の別々の事象として集計されている。

13.3.6. 注目すべき有害事象

13.3.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率は 0.8/100 人年であった。ベリムマブの長期継続投与試験である BEL112234 試験では 0.2/100 人年、BEL112233 試験（中間集計）では 0.6/100 人年であった。

固形癌と血液癌の全期間の発現率はそれぞれ 0.7/100 人年と 0.1/100 人年未満であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（2～3 年目）から 3/100 人年（9～10 年目）の範囲内であった（0～1 年目、1～2 年目、7～8 年目、10 年目以降は 0/100 人年であった）。悪性新生物の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

本試験における悪性新生物の発現率を他の SLE のコホートと比較した。SLE 患者における悪性新生物の発現率が 2005 年に SLICC グループにより報告されている[Bernatsky, 2005]。この研究では、9547 例の患者において 76948 人年にわたり評価したときの悪性新生物の発現率は、100 人年当たり 0.6 件であった。この値は本試験で得られた値よりも数値的に低いが、患者の 35%は北米以外で評価されており、また、評価された時期（1958～2000 年）における医療環境は本試験実施時（2005 年～）とは非常に異なっている。この違いを考慮すると、本試験における悪性新生物の発現率は SLE 患者における悪性新生物の背景発現率とおおむね一致していると考えられた。

13.3.6.2. 注入後全身性反応

CMQ[2]「アナフィラキシー反応」の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 44/100 人年であった。年ごとの発現率は 0～1 年目（82/100 人年）が最も高く、その後は低下し、9～10 年目には 33/100 人年となった。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、最も発現率が高かったのは 1～2 年目と 7～8 年目（それぞれ 4/100 人年）であった。

アルゴリズム検索による注入後全身性反応の全期間での発現率は 6/100 人年であった。最も発現率が高かったのは 0～1 年目（16/100 人年）であり、低かったのは 8～9 年目（2/100 人年）であった。治験依頼者の判定により重篤とされた事象は全期間に 2 件発現した（0.1/100 人年未満）。いずれも 3～4 年目より前に発現し、1 件は 1～2 年目（0.3/100 人年）、1 件は 2～3 年目（0.4/100 人年）であった。これら 2 件の重篤な注入後全身性反応のうち、Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致したものはなかった。注入後全身性反応の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.6.3. 感染症

感染症の発現率は全期間に 5/100 人年であった。9～10 年目までに最も発現率が低かったのは 2～3 年目（3/100 人年）であり、最も高かったのは 9～10 年目（8/100 人年）であった。

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

重篤な感染症の発現率は低く（全期間に 0.5/100 人年）、最も発現率が高かったのは 7～8 年目であった（1.2/100 人年）。日和見感染の全期間の発現率は 1.0/100 人年であり、年ごとの発現率は 0（0～1 年目及び 8～9 年目）から 2.5/100 人年（5～6 年目及び 9～10 年目）の範囲内であった。敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計 8 件（0.4/100 人年）の敗血症が報告され、すべてが重篤であった。重篤な敗血症の発現率はいずれの年においても 1.5/100 人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.6.4. うつ病及び自殺／自傷

重篤なうつ病の全期間の発現率は低く（0.1/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 4～5 年目と 5～6 年目であった（0.5/100 人年）。全期間に合計 8 件（0.4/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 6 件（0.3/100 人年）は重篤と判断された。このうち 1 件（自殺企図）は 5～6 年目（0.5/100 人年）と 6～7 年目（0.5/100 人年）に、2 件は 2～3 年目（0.8/100 人年）と 4～5 年目（0.9/100 人年）に報告された。1 例は自殺既遂により死亡した。うつ病及び自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.7. 臨床検査値の評価

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータは好中球減少のみであり、46 例（16%）が Grade 3 であった。Grade 4 の好中球減少は全期間に 7 例（2%）で認められた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低かったが、プロトロンビン時間延長は例外であった（Grade 3、4 ともに全期間に 7%）。血液生化学検査（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 5%を超えたのは γ-GTP 増加（Grade 3：5.1%、Grade 4：3.0%）と高血糖（Grade 3：5.1%、Grade 4：0.3%）のみであった。Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が最も多かった尿検査パラメータは尿蛋白排泄率（増加）であった（全期間に Grade 3：4%、Grade 4：2%）。Grade 3 の IgG（減少）が認められた被験者は全期間に 9 例（3%）であり、Grade 4 は 5 例（2%）であった。全体的に、Grade 3 又は 4 の臨床検査値に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.8. その他の安全性評価

13.3.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

陽性（一過性又は持続性）となった被験者全例が、陽性反応が 1 回のみ得られたことによるものであった。最終評価時に 1 回のみ陽性となった 7 例は持続性の陽性とされたが、これ

ら 7 例では、陽性反応がみられた時点で局所反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

13.3.8.2. バイタルサイン

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73 mmHg（10.5）と 121 mmHg（16.9）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。10 年目の 48 週における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 75 mmHg（10.1）と 124 mmHg（15.4）であった。

13.3.9. 妊娠

データカットオフまでに合計 9 件の妊娠が報告された。このうち 8 件は女性被験者の妊娠、1 件は男性被験者のパートナーの妊娠であった。9 件の妊娠のうち 5 件は正常出産（先天異常なし）、3 件は自然流産、1 件は妊娠中絶であった。2 件の妊娠（1 件は妊娠中絶、1 件は正常出産）は 1 例の被験者で報告された。

13.4. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- 本試験における悪性新生物の発現率は、本試験よりも短期間である他の長期投与試験よりも数値的に高かったが、SLE 患者で報告されている背景発現率と一致していた。
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

13.5. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

14. 最終解析の結果

14.1. 治験対象集団の結果

14.1.1. 被験者の内訳

BEL112626 試験の被験者の内訳を表 21 に示す。BEL112626 試験では、組み入れられた 298 例のうち 296 例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。試験終了時に 96 例（32.2%）が試験を完了し、202 例（67.8%）が中止した。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（28.2%）、有害事象（21.8%）、服薬不遵守（13.9%）であった。

表 21　被験者の内訳（全組入れ集団）　最終データ

	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=74 n (%)	ベリムマブ群 N=224 n (%)	合計 N=298 n (%)
組み入れられた被験者	74 (100)	224 (100)	298 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者	72 (97.3)	224 (100.0)	296 (99.3)
試験完了	30 (40.5)	66 (29.5)	96 (32.2)
試験中止	44 (59.5)	158 (70.5)	202 (67.8)
中止理由 [1]			
被験者の希望	13 (29.5)	44 (27.8)	57 (28.2)
有害事象	11 (25.0)	33 (20.9)	44 (21.8)
服薬不遵守	5 (11.4)	23 (14.6)	28 (13.9)
その他	5 (11.4)	21 (13.3)	26 (12.9)
有効性欠如	3 (6.8)	19 (12.0)	22 (10.9)
治験責任医師による判断	6 (13.6)	13 (8.2)	19 (9.4)
追跡不能	1 (2.3)	3 (1.9)	4 (2.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.3)	2 (1.0)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.4
1. 試験を中止した被験者に対する割合。

14.1.2. 解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）298 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 2 例を除いた 296 例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 99 例であった。

14.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 22 に示す。被験者のほとんどは女性であった（276/296 例、93.2%）。年齢の平均値（SD）は 43.0 歳（11.58）、範囲は 20～75 歳であった。被験者の 18.2%はヒスパニック又はラテン系民族であった。人種はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 2.0%、アジア人が 2.0%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 23.0%、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系が 0.3%、白人が 72.6%であった。BMI の平均値（SD）は 30.0 kg/m^2（7.85）、体重の範囲は 40～157 kg であった。

表 22　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）　最終データ

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=296
性別, n (%)	
女性	276 (93.2)
男性	20 (6.8)
年齢（歳）	
平均値（SD）	43.0 (11.58)
年齢, n (%)	
45 歳以下	171 (57.8)
45 歳超 65 歳未満	117 (39.5)
65 歳以上 75 歳未満	7 (2.4)
75 歳以上	1 (0.3)
体重（kg）	
平均値（SD）	81.1 (21.31)
中央値（範囲）	77.0 (40, 157)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	30.0 (7.85)
地域, n (%)	
米国／カナダ	296 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	54 (18.2)
非ヒスパニック／ラテン民族	242 (81.8)
人種, n (%)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	6 (2.0)
アジア人	6 (2.0)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	68 (23.0)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	1 (0.3)
白人	215 (72.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.10, Table 1.24

ACR の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は ANA（88.2%）、関節炎（82.8%）、免疫異常（55.1%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 23 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 7.3 年、範囲は 0～42 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（64.2%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.4 点（4.68）であった。ベースラインの PGA スコアは比較的低く、平均値（SD）は 1.30 点（0.571）であった。被験者の多く（69.9%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。BILAG による重症度でカテゴリーB の臓器系がベースラインに 1 つ以上みられた被験者は 86.8%であった。ベースライン時点で SFI に基づく SLE flare の経験があった被験者は 47 例（15.9%）であった。45.6%の被験者でベースラインの補体は低値であった（C3 が 90 mg/dL 未満及び／又は C4 が 16 mg/dL 未満）。被験者のほとんど（88.2%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

本試験のベースラインのデータはベリムマブ投与開始前直近の利用可能な値としたため、先行試験（LBSL02 試験）でプラセボ群に無作為化された被験者とベリムマブ群に無作為化された被験者で、ベースラインデータの収集時点が異なった。更に、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、先行試験のベースラインと比較して本試験のベースラインの疾患活動性が低く、先行試験で疾患活動性の改善がみられたことを反映していた。先行試験（LBSL02 試験）では、プラセボ群（113 例）におけるベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は 9.5 点であり、そのうち本試験に移行した 72 例における本試験でのベースライン値は 5.7 点であった。PGA スコアの平均値は先行試験のベースラインで 1.4 点、本試験のベースラインで 0.89 点であった。

したがって、先行試験でプラセボ群に無作為化され本試験に移行した被験者では、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者と比較して、本試験におけるベースラインの疾患活動性が低かった。本試験のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 5.7 点（4.32）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 9.3 点（4.45）であった。ベースラインの PGA スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 0.89 点（0.575）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 1.44 点（0.504）であった。更に、ベースラインに BILAG カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上あった被験者の割合は、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者（66.7%）と比べて、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者で高かった（93.3%）。

表 23　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）　最終データ

ベースラインの疾患活動性	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=72	ベリムマブ群 N=224	合計 N=296
SLE 罹病期間[1]（年）			
平均値（SD）	9.5 (7.83)	9.0 (7.80)	9.1 (7.80)
中央値（範囲）	6.6 (1, 37)	7.3 (0, 42)	7.3 (0, 42)
BILAG[2], n (%)			
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	21 (29.2)	147 (65.6)	168 (56.8)
1A 以上[4]	5 (6.9)	32 (14.3)	37 (12.5)
1B 以上[5]	48 (66.7)	209 (93.3)	257 (86.8)
0A かつ 0B[6]	19 (26.4)	10 (4.5)	29 (9.8)
SELENA SLEDAI スコア（点）			
平均値（SD）	5.7 (4.32)	9.3 (4.45)	8.4 (4.68)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)			
9 点以下	62 (86.1)	128 (57.1)	190 (64.2)
10 点以上	10 (13.9)	96 (42.9)	106 (35.8)
SFI, n (%)			
1 回以上の SLE flare	15 (20.8)	32 (14.3)	47 (15.9)
1 回以上の重度の SLE flare	5 (6.9)	4 (1.8)	9 (3.0)
PGA スコア（点）			
平均値（SD）	0.89 (0.575)	1.44 (0.504)	1.30 (0.571)
PGA スコア, n (%)			
0～1 点	41 (56.9)	46 (20.5)	87 (29.4)
1 点超～2.5 点	31 (43.1)	176 (78.6)	207 (69.9)
2.5 点超～3 点	0	2 (0.9)	2 (0.7)
補体, n (%)			
C3 低値（90 mg/dL 未満）及び／又は C4 低値（16 mg/dL 未満）	28 (38.9)	107 (47.8)	135 (45.6)
上記以外	44 (61.1)	114 (50.9)	158 (53.4)
欠測	0	3 (1.3)	3 (1.0)
尿蛋白（g/24 hr）			
平均値（SD）	0.27 (0.593)	0.31 (0.549)	0.30 (0.559)
尿蛋白, n (%)			
0.5 g/24 hr 以下	65 (90.3)	196 (87.5)	261 (88.2)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	4 (5.6)	14 (6.3)	18 (6.1)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	2 (2.8)	5 (2.2)	7 (2.4)
2 g/24 hr 以上	1 (1.4)	9 (4.0)	10 (3.4)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.27

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は関節炎（63.5%）、抗 dsDNA 抗体上昇（51.0%）、低補体血症（44.3%）、発疹（44.3%）、脱毛（40.5%）であった。BILAG の各臓器系のうちベースラインの重症度が中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった症状（上位 3 つ）は筋骨格系（62%）、皮膚粘膜症状（45%）、血液異常（23%）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 24 に示す。被験者の 86.5%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 29.9%及び 39.6%であった。

表 24　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）　最終データ

ベースラインの疾患特性	合計 N=296
抗 dsDNA 抗体	
n	296
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	149 (50.3)
平均値（SD）, IU/mL	153.3 (90.74)
ANA[1]	
n	256
陽性（80 倍以上）, n (%)	208 (81.3)
平均値（SD）, 倍	357.4 (233.53)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	260
陽性 [2], n (%)	225 (86.5)
aCL 抗体	
n	79
陽性 [3], n (%)	79 (100)
IgG	
n	293
平均値（SD）, g/L	13.972 (5.3453)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	17 (5.8)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	86 (29.4)
IgM	
n	293
平均値（SD）, g/L	1.107 (0.8705)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	45 (15.4)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	13 (4.4)
IgA	
n	293
平均値（SD）, g/L	2.930 (1.8622)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	18 (6.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	35 (11.9)
C3	
n	294
平均値（SD）, mg/dL	110.932 (33.6074)
低値（90 mg/dL 未満）, n (%)	88 (29.9)
C4	
n	293
平均値（SD）, mg/dL	19.399 (10.3252)
低値（16 mg/dL 未満）, n (%)	116 (39.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.45, Table 1.46, Table 1.47

1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

14.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（23.6%）、ステロイド及び抗マラリア薬（22.0%）、抗マラリア薬のみ（16.2%）、ステロイド及び免疫抑制剤（11.5%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンとメトトレキサートであった。最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。被験者の 35.5%はベースライン時点でステロイドを投与されていなかった。ベースラインのステロイドの平均投与量（prednisone 換算）は 40 mg/日超が 1 例（0.3%）、0 mg/日超 7.5 mg/日以下が 33.4%、7.5 mg/日超 40 mg/日以下が 30.7%であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドは prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 25 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者の割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて経時的に低下した。ステロイドを投与されていない被験者（最高投与量が 0 mg/日）の割合は 0～1 年目（23.0%）から 10～11 年目（42.7%）にかけて経時的に上昇した。一方、ステロイドの最高投与量が 7.5 mg/日超 40 mg/日以下の被験者の割合は 0～1 年目（38.2%）から 10～11 年目（21.4%）にかけて低下した。最高投与量が 0 mg/日超 7.5 mg/日以下、40 mg/日超の被験者の割合は、いずれも長期にわたり安定していた。ステロイドの投与量の経時的な集計からは、臨床的な懸念は認められなかった。

表 25　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

	ベースライン後 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）													
0 mg/日	17 (5.7)	68 (23.0)	66 (22.4)	80 (29.0)	76 (30.4)	80 (35.9)	69 (33.0)	67 (34.9)	66 (37.1)	69 (40.8)	67 (44.1)	56 (42.7)	36 (40.9)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	23 (7.8)	58 (19.6)	60 (20.4)	66 (23.9)	60 (24.0)	53 (23.8)	43 (20.6)	34 (17.7)	36 (20.2)	30 (17.8)	24 (15.8)	21 (16.0)	21 (23.9)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	88 (29.7)	113 (38.2)	116 (39.5)	73 (26.4)	73 (29.2)	54 (24.2)	56 (26.8)	48 (25.0)	39 (21.9)	38 (22.5)	26 (17.1)	28 (21.4)	20 (22.7)
40 mg/日超	166 (56.1)	57 (19.3)	49 (16.7)	56 (20.3)	40 (16.0)	36 (16.1)	39 (18.7)	42 (21.9)	37 (20.8)	31 (18.3)	34 (22.4)	26 (19.8)	11 (12.5)
不明	2 (0.7)	0	3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.3

14.2. 有効性の結果

先行試験で無作為化された群によりベースライン時点が異なること（12.4.）に加え、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者よりもプラセボ群に無作為化された被験者の方がベースラインの疾患活動性が低かったため（14.1.3.）、先行試験の治療による有効性の相違の解釈には注意が必要である。また、非盲検の長期継続投与試験である本試験において、経時的な有効性の推移は MITT 集団全体を対象に評価するのが適切である。そのため、有効性の結果として、MITT 集団全体の結果をベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごとに検討した。

また、12 年目の 32 週時より後は被験者数が少なく有効性の結果の解釈には注意が必要である（なお SRI レスポンダー率の評価を受けた被験者は 12 年目の 32 週時に 90 例、12 年目の 48 週時に 71 例であった）。このことから、有効性に関しては 12 年目の 32 週時までのデータについて検討した（ただし図には 13 年目の 32 週時までのデータが含まれている）。

14.2.1. SRI レスポンダー率

各評価時点の SRI レスポンダー率を図 2 に示す。SRI レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（32.8%）から 12 年目の 32 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

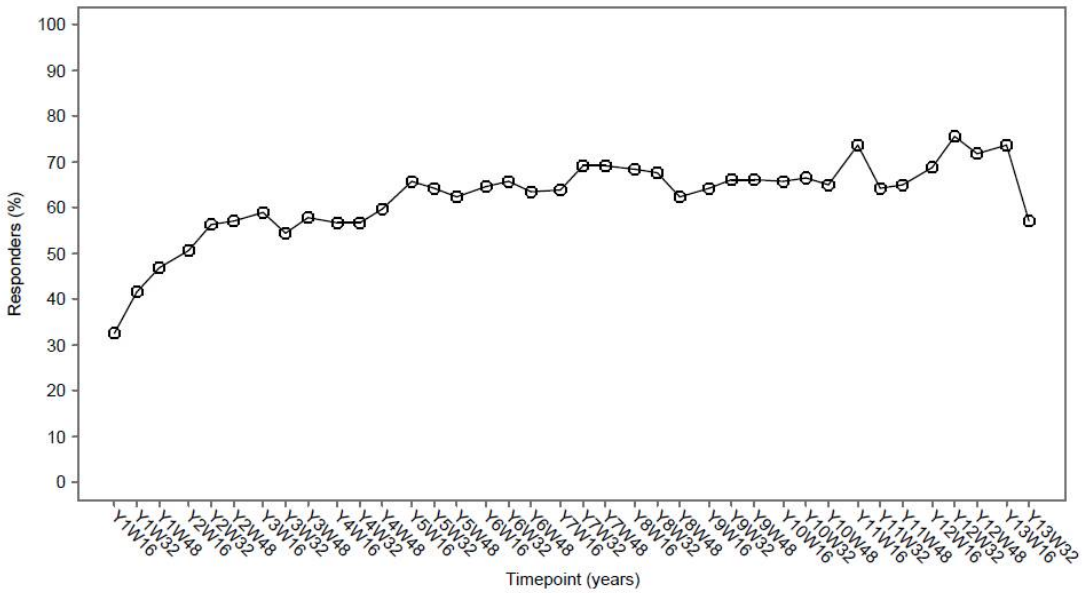


図 2　SRI レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.1
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満の被験者は本解析から除外した。

14.2.1.1. SELENA SLEDAI

各評価時点の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率から、SLE の疾患活動性の経時的な低下が示された（図 3）。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率（SD）は、1 年目の 16 週時に-15.11%（63.701）、12 年目の 32 週時に-68.58%（33.432）であった。SELENA SLEDAI スコアの平均減少率が最も大きかったのは 12 年目の 32 週時であった。

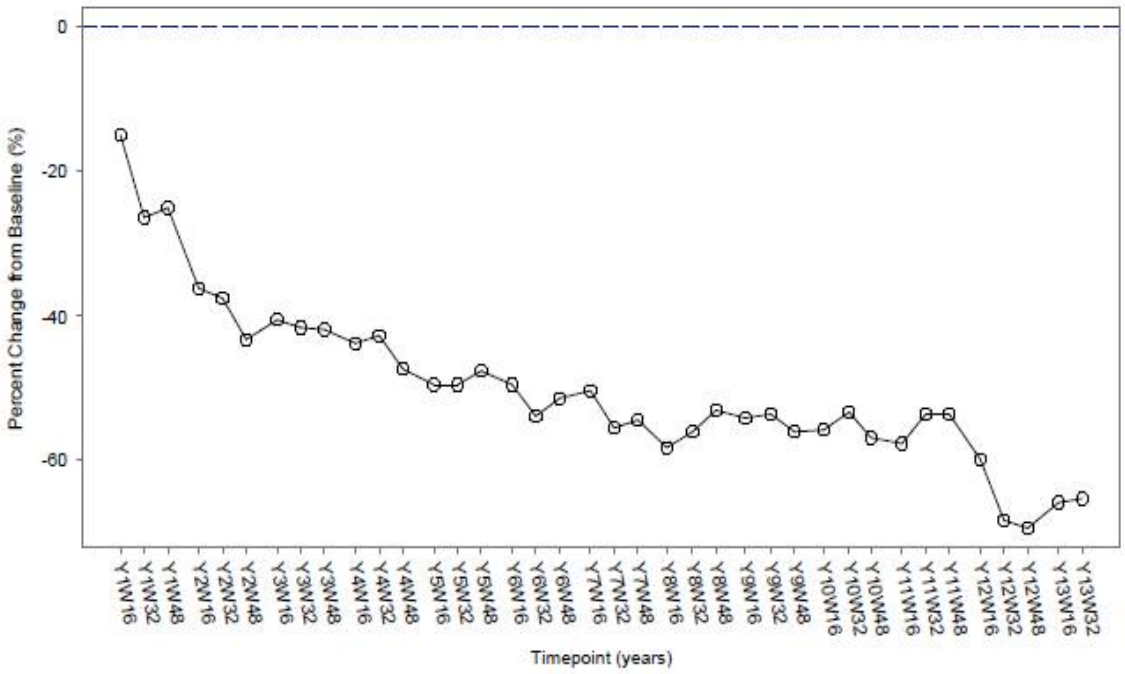


図 3 SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率（MITT 集団）最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.2

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、SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

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を評価時点ごとに図 4 に示す。SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善の評価からも、被験者の疾患活動性が経時的に低下することが示された。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は 1 年目の 16 週時（33.7%）から 12 年目の 32 週時（76.7%）にかけて全体的に増加した。SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

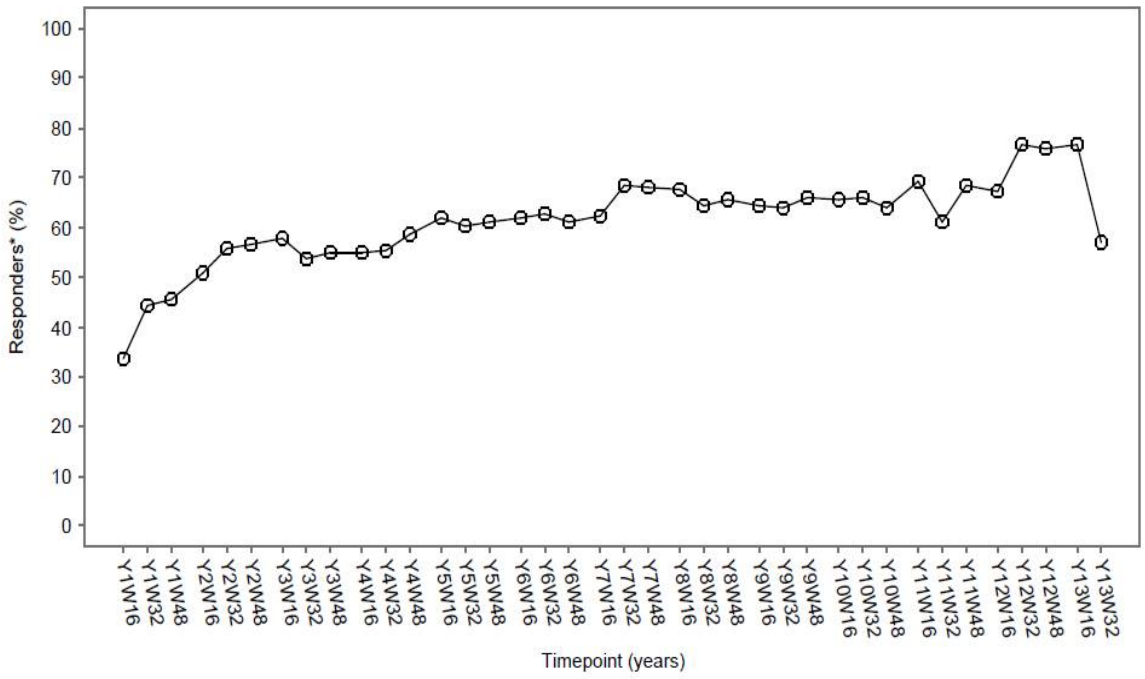


図 4　SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.3
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満の被験者は本解析から除外した。
*Responders: 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

14.2.1.2. BILAG

ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があった被験者における、各評価時点の BILAG レスポンダー率を図 5 に示す。BILAG レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（59.6%）から 12 年目の 32 週時（88.5%）にかけて全体的に増加した。BILAG レスポンダー率が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

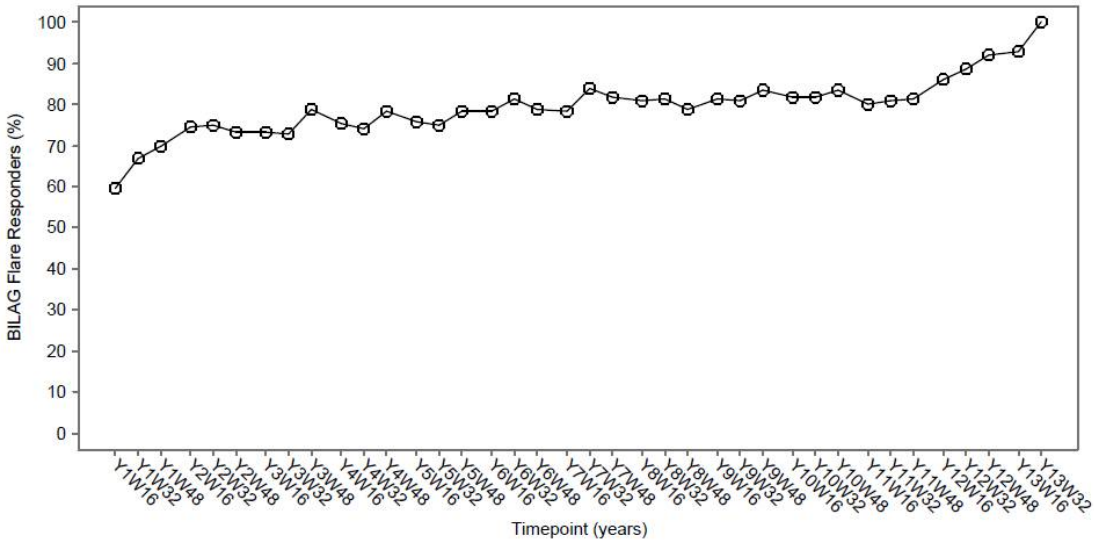


図 5　　BILAG レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.4
注：以下の 2 項目をいずれも満たす被験者を BILAG レスポンダーと定義した。①ベースラインにカテゴリー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。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。
注：ベースラインに BILAG カテゴリーA 及び B の臓器系がない被験者は解析から除いた。

BILAG の悪化がない（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）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

BILAG の悪化がない被験者の割合を評価時点ごとに表 26 に示す。BILAG の悪化がない被験者の割合はいずれの評価時点でも高く 90%を超えていた。BILAG の悪化がない被験者の割合には全体的に大きな変動はみられず、90.2%（1 年目の 32 週時）から 98.4%（11 年目の 32 週時）の範囲内であった。

表 26　BILAG の悪化がない被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=296 n/n (%)
1 年目, 16 週時	269/296 (90.9)
1 年目, 32 週時	267/296 (90.2)
1 年目, 48 週時	271/292 (92.8)
2 年目, 16 週時	272/294 (92.5)
2 年目, 32 週時	265/291 (91.1)
2 年目, 48 週時	250/274 (91.2)
3 年目, 16 週時	252/269 (93.7)
3 年目, 32 週時	234/255 (91.8)
3 年目, 48 週時	228/247 (92.3)
4 年目, 16 週時	225/246 (91.5)
4 年目, 32 週時	211/233 (90.6)
4 年目, 48 週時	212/225 (94.2)
5 年目, 16 週時	206/218 (94.5)
5 年目, 32 週時	198/214 (92.5)
5 年目, 48 週時	193/211 (91.5)
6 年目, 16 週時	182/201 (90.5)
6 年目, 32 週時	187/200 (93.5)
6 年目, 48 週時	184/192 (95.8)
7 年目, 16 週時	172/183 (94.0)
7 年目, 32 週時	178/186 (95.7)
7 年目, 48 週時	166/175 (94.9)
8 年目, 16 週時	162/175 (92.6)
8 年目, 32 週時	162/173 (93.6)
8 年目, 48 週時	149/160 (93.1)
9 年目, 16 週時	154/165 (93.3)
9 年目, 32 週時	152/161 (94.4)
9 年目, 48 週時	144/153 (94.1)
10 年目, 16 週時	147/153 (96.1)
10 年目, 32 週時	140/146 (95.9)
10 年目, 48 週時	129/136 (94.9)
11 年目, 16 週時	129/134 (96.3)
11 年目, 32 週時	127/129 (98.4)
11 年目, 48 週時	114/118 (96.6)
12 年目, 16 週時	101/106 (95.3)
12 年目, 32 週時	88/90 (97.8)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.6
注：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 つ以上ない場合を BILAG の悪化なしとした。

14.2.1.3.　PGA

各評価時点の PGA スコアのベースラインからの平均変化率を図 6 に示す。PGA スコアは経時的に低下する傾向がみられ、疾患活動性の全体的な改善が示された。ベースラインからの平均変化率（SD）は 1 年目の 8 週時には-14.515%（65.509）であったが、12 年目の 32 週時には-70.531%（34.277）となった。

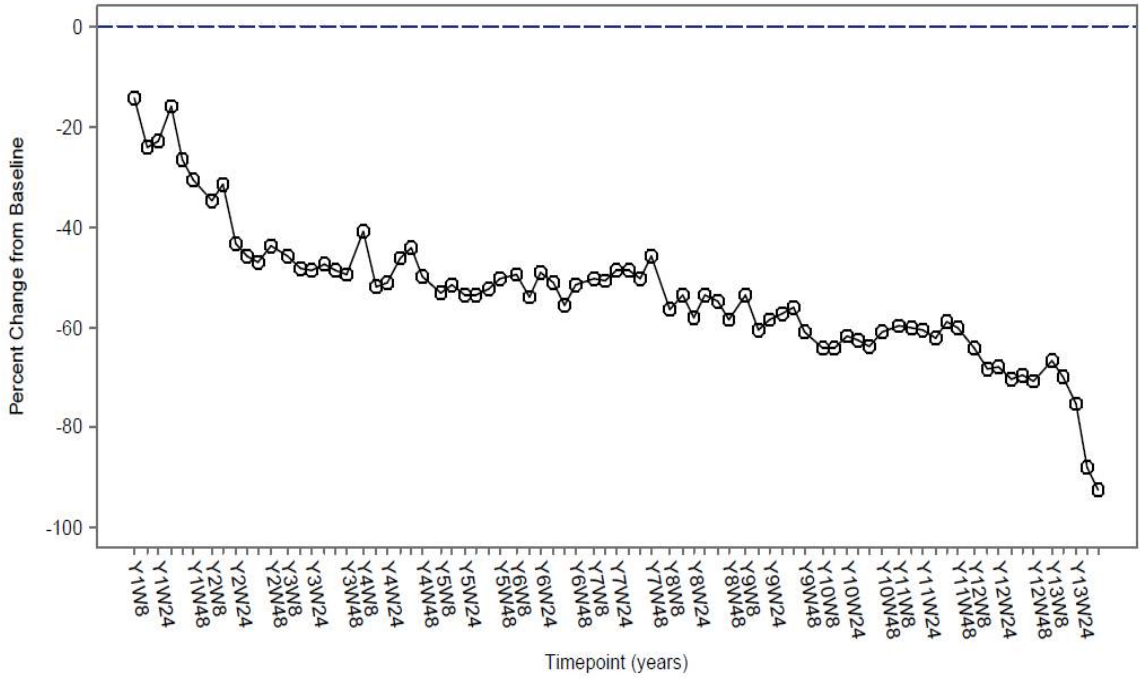


図 6　　PGA スコアのベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.7
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

PGA の悪化がない被験者の割合はいずれの評価時点でも 88%を超えていた（図 7）。PGA の悪化がない被験者の割合は 1 年目の 8 週時で 88.6%であり、12 年目の 32 週時で 97.7%であった。PGA の悪化がない被験者の割合が最も高かったのは 11 年目の 32 週時の 99.2%であった。

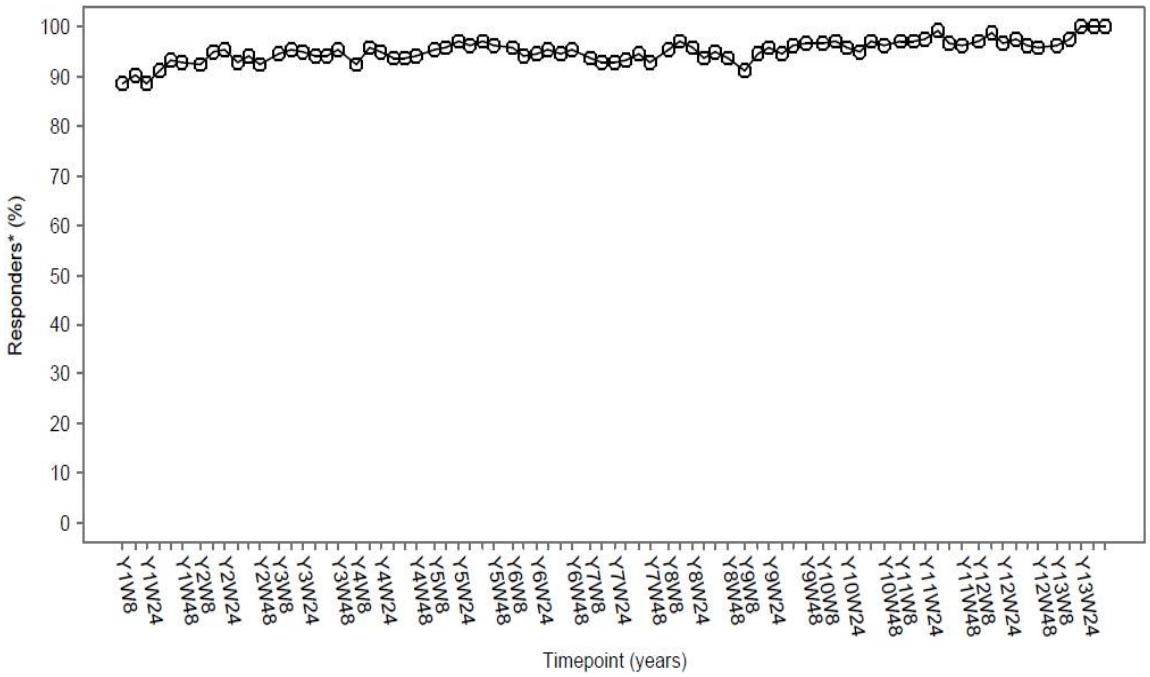


図 7　　PGA の悪化がない被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.8
注：ベースラインからの PGA スコアの増加が 0.3 点未満の場合を PGA の悪化なしとした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

14.2.2.　SLE flare

14.2.2.1.　　BILAG で定義した SLE flare（BILAG flare）

BILAG flare がみられた累積被験者数を評価時点ごとに表 27 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 年目の 16 週時までに 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者は 18.6%であった。この 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者の割合は 11 年目の 16 週時までで 60.8%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

表 27　BILAG flare がみられた累積被験者数（MITT 集団）最終データ

評価時点	合計 N=296 n (%)
ベースライン後に Flare の評価を行った被験者数	296
1 年目, 16 週時	55 (18.6)
1 年目, 32 週時	82 (27.7)
1 年目, 48 週時	101 (34.1)
2 年目, 16 週時	115 (38.9)
2 年目, 32 週時	125 (42.2)
2 年目, 48 週時	136 (45.9)
3 年目, 16 週時	140 (47.3)
3 年目, 32 週時	144 (48.6)
3 年目, 48 週時	147 (49.7)
4 年目, 16 週時	148 (50.0)
4 年目, 32 週時	151 (51.0)
4 年目, 48 週時	153 (51.7)
5 年目, 16 週時	154 (52.0)
5 年目, 32 週時	156 (52.7)
5 年目, 48 週時	158 (53.4)
6 年目, 16 週時	161 (54.4)
6 年目, 32 週時	161 (54.4)
6 年目, 48 週時	164 (55.4)
7 年目, 16 週時	167 (56.4)
7 年目, 32 週時	168 (56.8)
7 年目, 48 週時	168 (56.8)
8 年目, 16 週時	169 (57.1)
8 年目, 32 週時	169 (57.1)
8 年目, 48 週時	172 (58.1)
9 年目, 16 週時	173 (58.4)
9 年目, 32 週時	173 (58.4)
9 年目, 48 週時	175 (59.1)
10 年目, 16 週時	175 (59.1)
10 年目, 32 週時	178 (60.1)
10 年目, 48 週時	179 (60.5)
11 年目, 16 週時	180 (60.8)
11 年目, 32 週時	180 (60.8)
11 年目, 48 週時	180 (60.8)
12 年目, 16 週時	180 (60.8)
12 年目, 32 週時	180 (60.8)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.7

注：BILAG による SLE flare は、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 つ以上ある場合とした。

注：BILAG による SLE flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインに BILAG による SLE flare があった場合、ベースライン後の flare には含めなかった。被験者 US017-000003、US033-000008 及び US058-000005 は、最初の BILAG による SLE flare がフォローアップ期にみられたため、本表には含めていない。

BILAG flare が最初にみられるまでの時間を図 8 に示す。BILAG flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、1050.0 日（176.0、NC）であった。

なお試験中に BILAG flare がみられた被験者において、BILAG flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、283.0 日（112.0、723.0）であった。

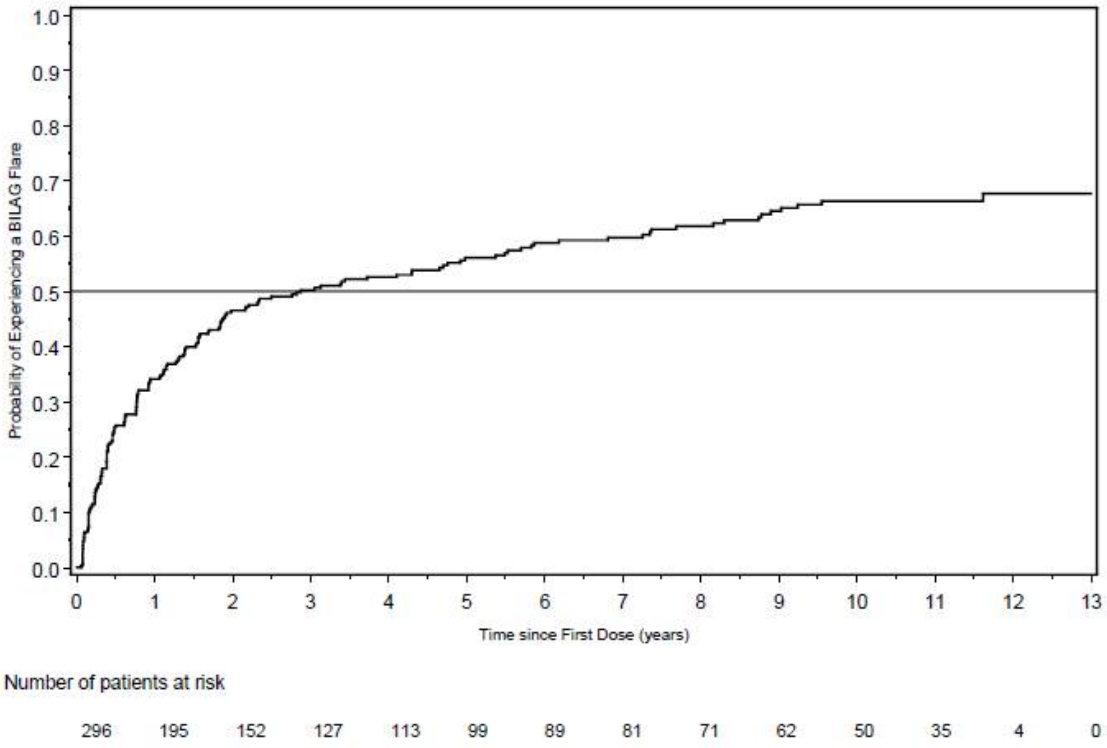


図 8　　BILAG flare が最初にみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.15

14.2.2.2.　　SFI で定義した SLE flare（SFI flare）

重度の SFI flare がみられた累積被験者数を表 28 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、重度の SFI flare が 1 年目の 16 週時までに 1 回以上みられた被験者は 15.9%であった。この重度の SFI flare が 1 回以上みられた被験者の割合は 11 年目の 48 週時に 42.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

また、ベースライン後に評価を受けた被験者のうち SFI flare（軽度、中等度又は重度）が 1 年目の 16 週時までにみられた被験者は 60.5%、9 年目の 16 週時までにみられた被験者は 96.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

表 28　　重度の SFI flare がみられた累積被験者数（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=296 n (%)
ベースライン後に Flare の評価を行った被験者数	296
1 年目, 16 週時	47 (15.9)
1 年目, 32 週時	59 (19.9)
1 年目, 48 週時	68 (23.0)
2 年目, 16 週時	77 (26.0)
2 年目, 32 週時	78 (26.4)
2 年目, 48 週時	80 (27.0)
3 年目, 16 週時	85 (28.7)
3 年目, 32 週時	89 (30.1)
3 年目, 48 週時	94 (31.8)
4 年目, 16 週時	101 (34.1)
4 年目, 32 週時	103 (34.8)
4 年目, 48 週時	105 (35.5)
5 年目, 16 週時	108 (36.5)
5 年目, 32 週時	108 (36.5)
5 年目, 48 週時	109 (36.8)
6 年目, 16 週時	110 (37.2)
6 年目, 32 週時	111 (37.5)
6 年目, 48 週時	112 (37.8)
7 年目, 16 週時	113 (38.2)
7 年目, 32 週時	114 (38.5)
7 年目, 48 週時	116 (39.2)
8 年目, 16 週時	116 (39.2)
8 年目, 32 週時	116 (39.2)
8 年目, 48 週時	117 (39.5)
9 年目, 16 週時	118 (39.9)
9 年目, 32 週時	120 (40.5)
9 年目, 48 週時	122 (41.2)
10 年目, 16 週時	121 (40.9)
10 年目, 32 週時	123 (41.6)
10 年目, 48 週時	124 (41.9)
11 年目, 16 週時	124 (41.9)
11 年目, 32 週時	124 (41.9)
11 年目, 48 週時	126 (42.6)
12 年目, 16 週時	126 (42.6)
12 年目, 32 週時	126 (42.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.9
注：重度の SFI flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインにみられた重度の SFI flare は、ベースライン後の重度の SFI flare の累積には含めていない。

MITT 集団において重度の SFI flare が最初にみられるまでの時間を図 9 に示す。試験中に重度の SFI flare がみられた被験者において、重度の SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、315.5 日（66.0、1002.0）であった。

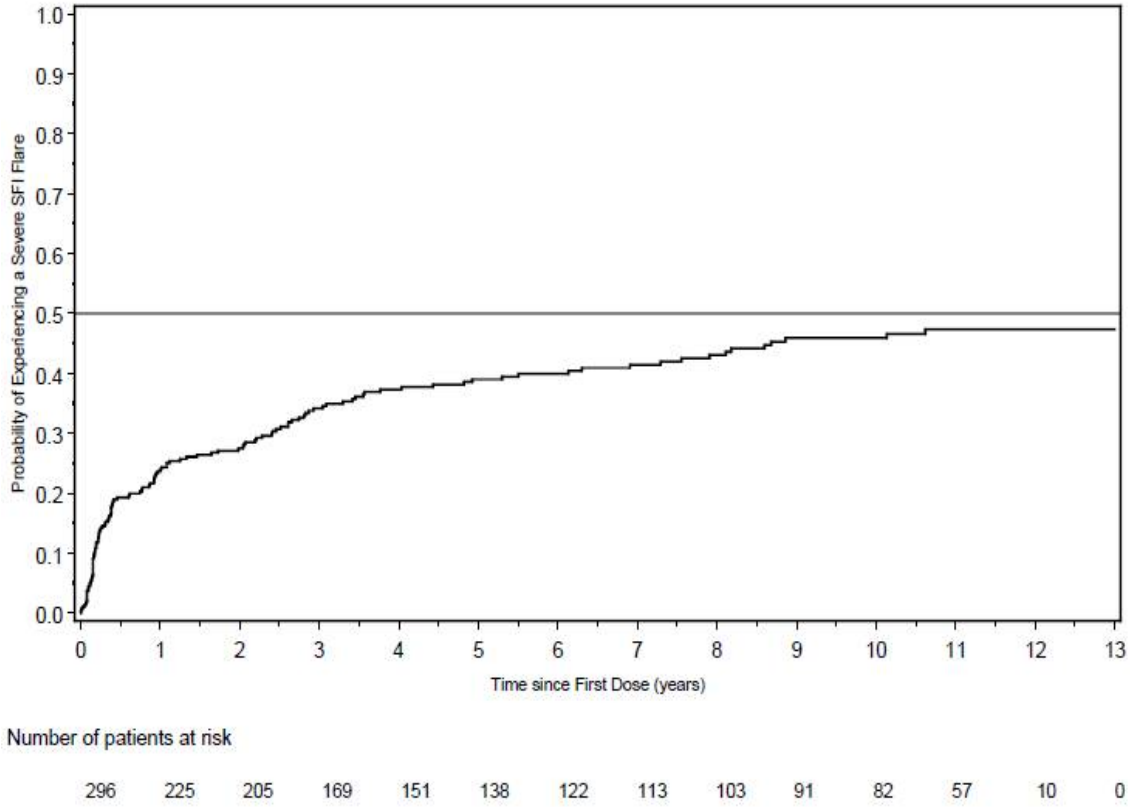


図 9　　重度の SFI flare がみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.5

MITT 集団において SFI flare（軽度、中等度又は重度）が最初にみられるまでの時間を図 10 に示す。試験中に SFI flare がみられた被験者において SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、85.0 日（32.0、225.0）であった。

Kaplan Meier 法を用いて算出した SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、85.5 日（34.5、255.0）であった。

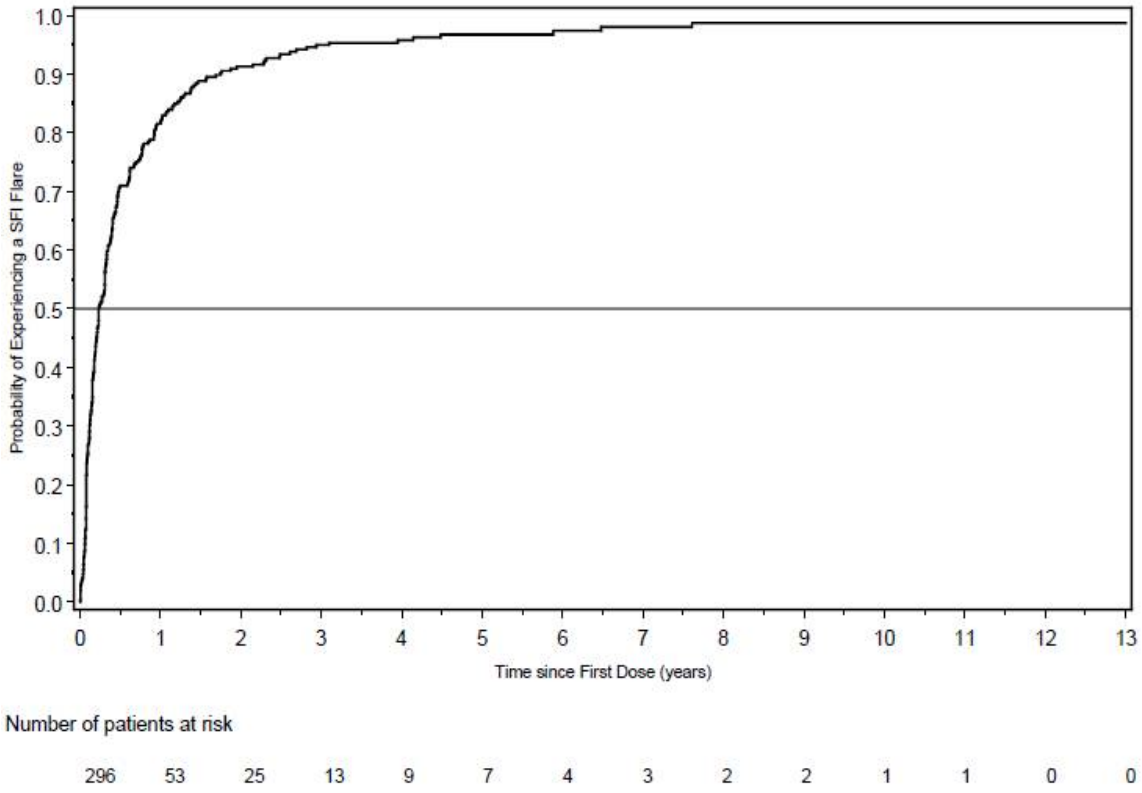


図 10　　SFI flare がみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.6

14.2.3.　ステロイド投与量

各評価時点のステロイド投与量のベースラインからの変化率を図 11 に示す。全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者における、ステロイド投与量のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、1 年目の 8 週時には 6.492%（44.126）であったが、12 年目の 32 週時には-38.258%（100.919）となった。

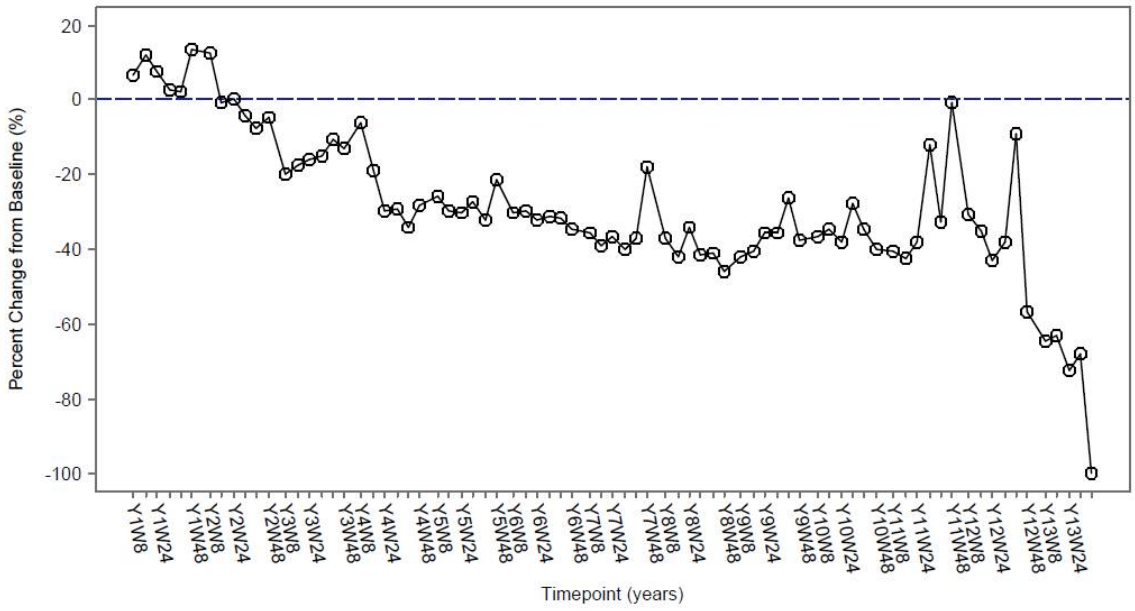


図 11　　ステロイド投与量のベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.9
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

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を評価時点ごとに図 12 に示す。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、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者は 1 年目の 8 週時には認められなかったが、12 年目の 32 週時には 40.0%の被験者がステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した。ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合が最も高かったのは、5 年目の 40 週時及び 6 年目の 24 週時の 48.3%であった。

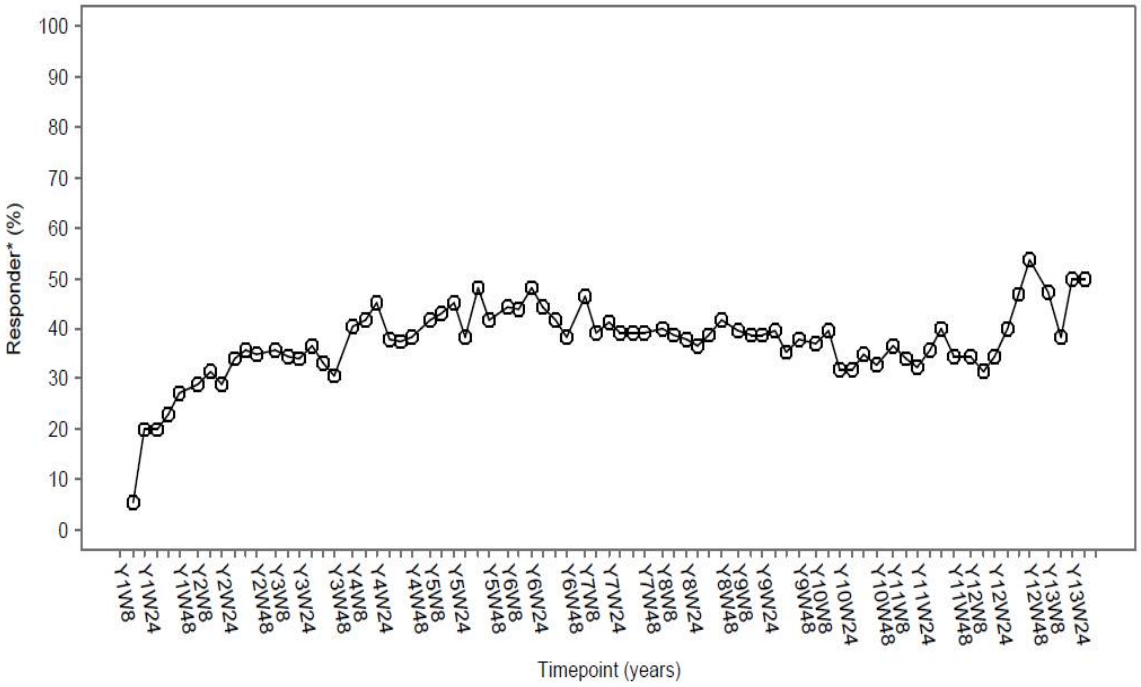


図 12　　ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（MITT 集団）最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.10
注：MITT 集団のうち、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を対象とした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を評価時点ごとに図 13 に示す。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は全体的にわずかに増加した。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は 1 年目の 8 週時は比較的低く（3.0%）、1 年目の 16 週時（8.8%）から 10 年目の 8 週時（10.3%）まではおおむね一定であった。12 年目 32 週時までに、7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は 19.0%まで増加した。

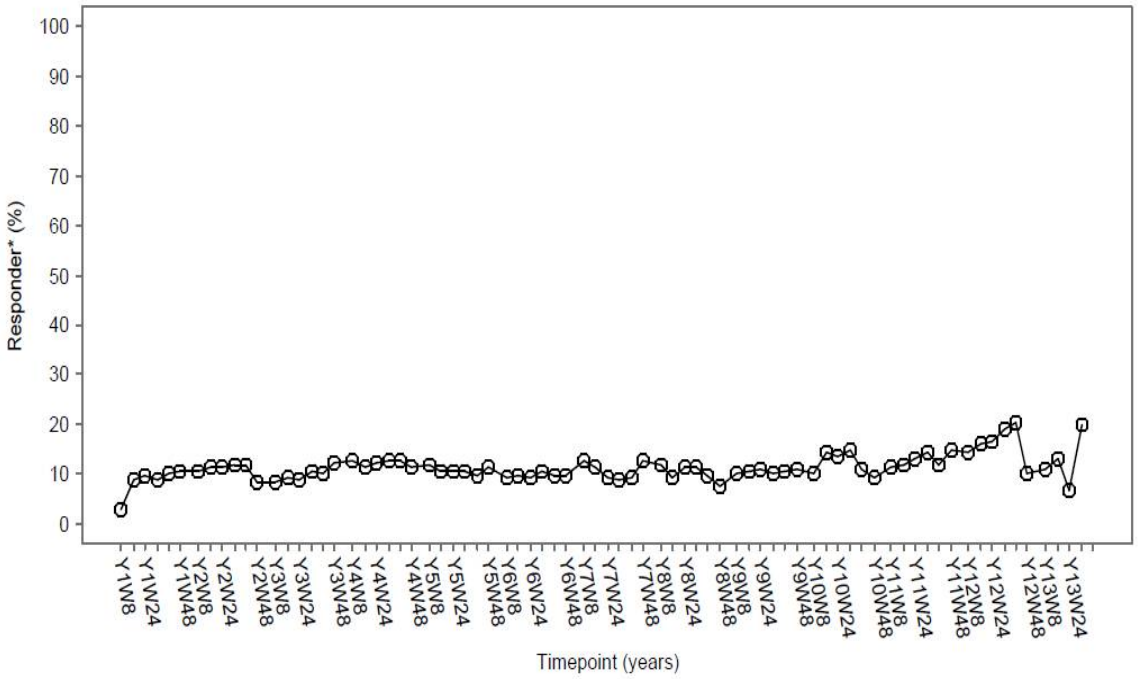


図 13　　ステロイド投与量を 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（MITT 集団）

最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.11
注：MITT 集団のうち、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とした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

14.3. バイオマーカーの結果

ベリムマブ初回投与を起点として 12 年目の 32 週時より後は被験者数が少なく、バイオマーカーの結果の解釈には注意が必要である。このことから、バイオマーカーに関しては 12 年目の 32 週時までのデータについて検討した（ただし、図には 13 年目の 32 週時までのデータが含まれている）。

14.3.1. 免疫グロブリン

各評価時点の IgG のベースラインからの平均変化率を図 14 に示す。IgG のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 12 年目の 32 週時は-30.65%（16.631）であり、IgM も同様に経時的に減少した。減少幅はやや小さくなるが IgA 及び IgE も減少した。

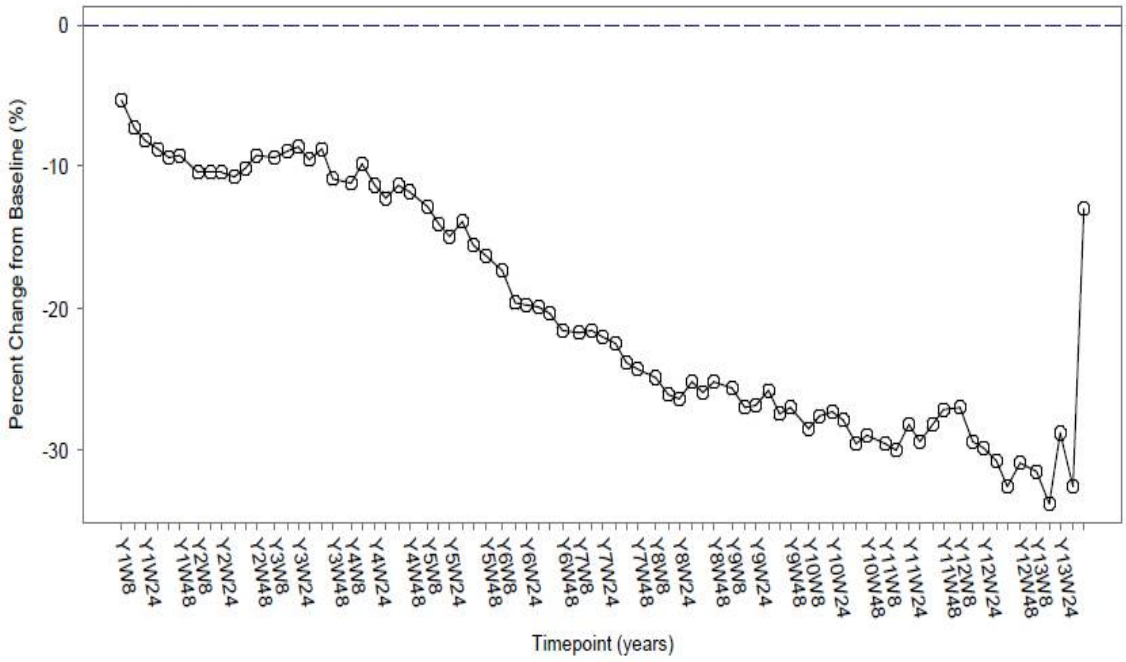


図 14　IgG（g/L）のベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.12
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

IgG が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 5.8%であったが、12 年目の 32 週時には 21.6%に増加した。IgA が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 6.1%であったが、12 年目の 32 週時には 17.0%に増加した。IgM が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 15.4%であったが、12 年目の 32 週時には 77.3%に増加した。

IgG がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 16.2%であり、そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 11.1%であった（表 29）。なお、Grade 3 又は 4 の IgG 減少をベースライン後のいずれかの時点で示した被験者は 6.4%（19 例）であり、4.1%（12 例）が Grade 3、2.4%（7 例）が Grade 4 であった（14.4.7.）。IgA がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 13.5%であり、

そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 7.4%であった。IgM がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 57.4%であり、そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 42.6%であった（表 29）。

表 29　免疫グロブリンがいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

	ベースライン時 N=296 n (%)	ベースライン後のいずれかの時点 N=296 n (%)
IgG が LLN より低値	17 (5.7)	48 (16.2)
ベースライン時に低値		14 (4.7)
ベースライン時に LLN 以上		33 (11.1)
ベースライン時に欠測		1 (0.3)
IgA が LLN より低値	18 (6.1)	40 (13.5)
ベースライン時に低値		18 (6.1)
ベースライン時に LLN 以上		22 (7.4)
IgM が LLN より低値	45 (15.2)	170 (57.4)
ベースライン時に低値		43 (14.5)
ベースライン時に LLN 以上		126 (42.6)
ベースライン時に欠測		1 (0.3)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.20

14.3.2.　抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者における、抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化率を図 15 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に-11.30%（46.417）、12 年目の 32 週時に-77.90%（33.165）であった。7 年目の 48 週時から 12 年目の 32 週時のほとんどの時点で、ベースラインからの抗 dsDNA 抗体価の変化率の平均値で 50%を超える減少が示された。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性・陰性を問わない）でも抗 dsDNA 抗体は減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 8.91%（97.573）、12 年目の 32 週時に-18.62%（104.717）であった。

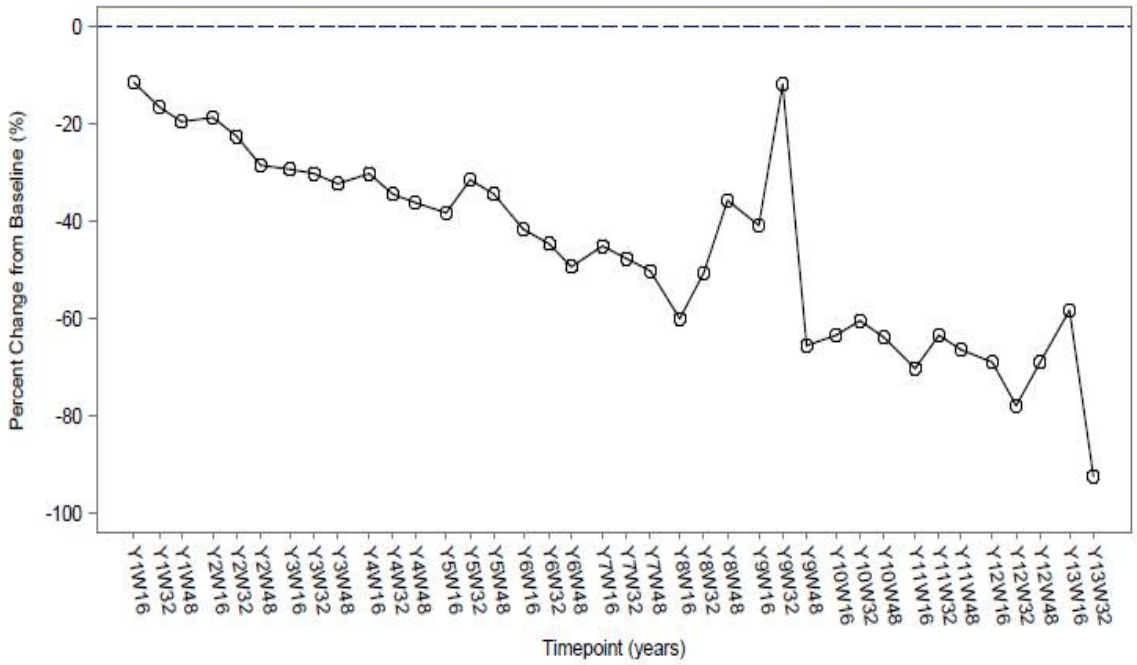


図 15　　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化率（MITT 集団のうちベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.16

14.3.3.　補体（C3 及び C4）

ベースラインに C3 又は C4 が低値であった被験者における、補体値のベースラインからの平均変化率を図 16 に示す。ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 10.83%（18.489）、12 年目の 32 週時に 31.82%（38.328）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C3 値を問わない）でも C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 0.87%（16.201）、12 年目の 32 週時に 6.98%（36.751）であった。

ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 32.07%（39.626）、12 年目の 32 週時に 129.55%（109.510）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C4 値を問わない）でも C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 16.64%（30.357）、12 年目の 32 週時に 61.36%（105.617）であった。

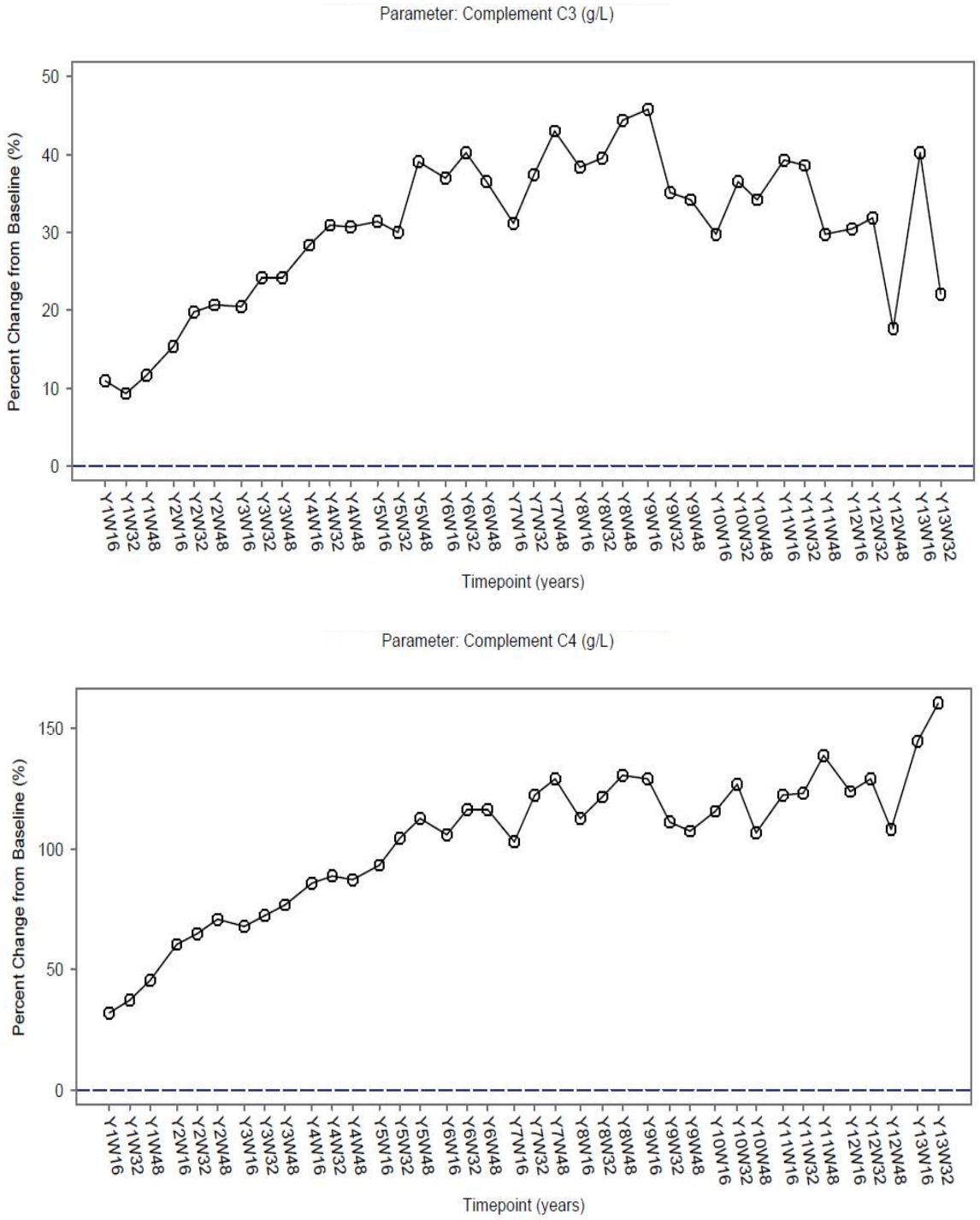


図 16　　補体値のベースラインからの平均変化率（MITT 集団のうちベースラインに C3 又は C4 低値であった被験者）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.17
注：C3 低値は 90 mg/dL 未満、C4 低値は 16 mg/dL 未満とした。

14.4. 安全性の結果

14.4.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 30 に示す。曝露期間の平均値（SD）は 2812.0 日（1320.26）であり、最小値は 260 日、最大値は 4332 日であった。全体の 58.4%の被験者が 90 回以上の投与を受けていた。投与回数の平均値（SD）は 97.0 回（46.24）であった。

表 30　ベリムマブの曝露状況（MITT 集団）　最終データ

曝露状況	合計 N=296
曝露期間（日）[1]	
n	296
平均値（SD）	2812.0 (1320.26)
中央値（範囲）	3334.0 (260, 4332)
投与回数（回）	
n	296
平均値（SD）	97.0 (46.24)
中央値（範囲）	111.5 (7, 155)
投与回数, n (%)	
0～9 回	2 (0.7)
10～19 回	4 (1.4)
20～29 回	25 (8.4)
30～39 回	21 (7.1)
40～49 回	16 (5.4)
50～59 回	19 (6.4)
60～69 回	17 (5.7)
70～79 回	8 (2.7)
80～89 回	11 (3.7)
90 回以上	173 (58.4)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.5

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

14.4.2. 有害事象

有害事象の概略を表 31 に、有害事象の累積発現率を図 17 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-2 に示す。

被験者の 99.3%（294/296 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の年ごとの発現割合は 51.1%（11 年目～）～98.3%（0～1 年目）であった。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 72.6%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 14.9%であった。重度の有害事象は 49.3%、重篤な有害事象は 61.5%で報告された。本試験での死亡例は 8 例（2.7%）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

高疾患活動性集団における有害事象の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。高疾患活動性集団では 3 例が死亡し、このうち 1 例は 0～1 年目、2 例は 6～7 年目に死亡した。

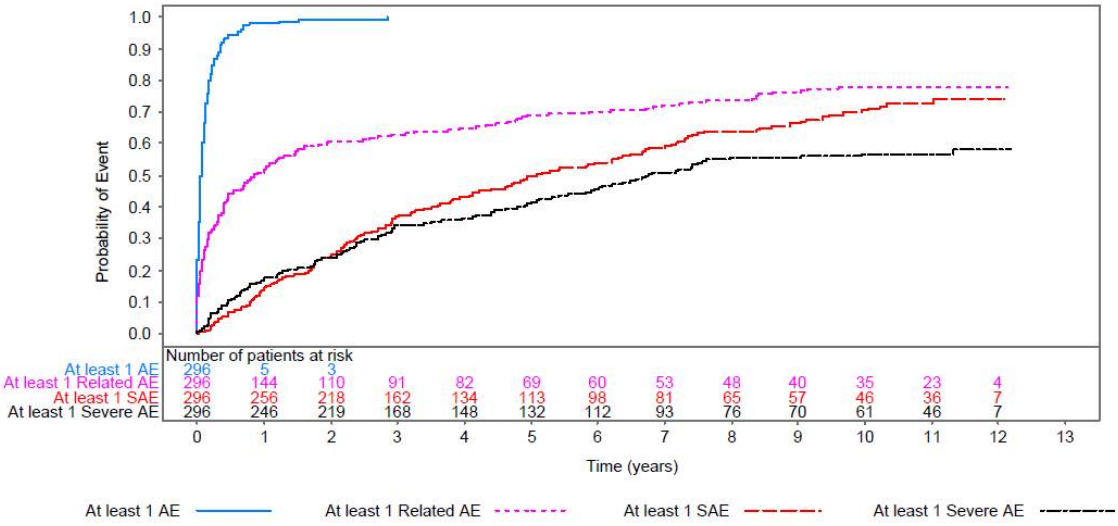


図 17 有害事象の累積発現率（MITT 集団） 最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 2.2
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：Number of patients at risk はその時点で有害事象を発現していない被験者数を示す。曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 31　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　最終データ

	全期間 n (%)	0～1 年目 n (%)	1～2 年目 n (%)	2～3 年目 n (%)	3～4 年目 n (%)	4～5 年目 n (%)	5～6 年目 n (%)	6～7 年目 n (%)	7～8 年目 n (%)	8～9 年目 n (%)	9～10 年目 n (%)	10～11 年目 n (%)	11 年目～ n (%)
MITT 集団													
	N=296	N=296	N=294	N=276	N=250	N=223	N=209	N=192	N=178	N=169	N=152	N=131	N=88
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	182 (94.8)	162 (91.0)	157 (92.9)	137 (90.1)	105 (80.2)	45 (51.1)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	215 (72.6)	152 (51.4)	99 (33.7)	70 (25.4)	69 (27.6)	67 (30.0)	59 (28.2)	52 (27.1)	45 (25.3)	43 (25.4)	36 (23.7)	32 (24.4)	8 (9.1)
重篤な有害事象	182 (61.5)	41 (13.9)	43 (14.6)	50 (18.1)	30 (12.0)	40 (17.9)	33 (15.8)	35 (18.2)	34 (19.1)	28 (16.6)	25 (16.4)	14 (10.7)	7 (8.0)
重度の有害事象 [2]	146 (49.3)	52 (17.6)	35 (11.9)	39 (14.1)	23 (9.2)	32 (14.3)	30 (14.4)	28 (14.6)	26 (14.6)	16 (9.5)	15 (9.9)	11 (8.4)	7 (8.0)
重篤及び/又は重度 [2] の有害事象	198 (66.9)	72 (24.3)	58 (19.7)	60 (21.7)	40 (16.0)	50 (22.4)	45 (21.5)	44 (22.9)	42 (23.6)	33 (19.5)	27 (17.8)	18 (13.7)	9 (10.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	44 (14.9)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.1)	7 (2.8)	5 (2.2)	6 (2.9)	6 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.3)	2 (1.5)	0
死亡	8 (2.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）													
	N=99	N=99	N=97	N=87	N=84	N=76	N=71	N=65	N=59	N=54	N=47	N=44	N=31
有害事象発現例数	98 (99.0)	96 (97.0)	92 (94.8)	78 (89.7)	79 (94.0)	70 (92.1)	65 (91.5)	60 (92.3)	53 (89.8)	49 (90.7)	40 (85.1)	32 (72.7)	12 (38.7)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	71 (71.7)	51 (51.5)	30 (30.9)	18 (20.7)	24 (28.6)	28 (36.8)	18 (25.4)	18 (27.7)	14 (23.7)	14 (25.9)	11 (23.4)	10 (22.7)	1 (3.2)
重篤な有害事象	56 (56.6)	14 (14.1)	12 (12.4)	12 (13.8)	5 (6.0)	17 (22.4)	9 (12.7)	12 (18.5)	11 (18.6)	9 (16.7)	8 (17.0)	3 (6.8)	1 (3.2)
重度の有害事象 [2]	52 (52.5)	25 (25.3)	15 (15.5)	11 (12.6)	5 (6.0)	15 (19.7)	12 (16.9)	8 (12.3)	8 (13.6)	2 (3.7)	3 (6.4)	2 (4.5)	1 (3.2)
重篤及び/又は重度 [2] の有害事象	63 (63.6)	30 (30.3)	22 (22.7)	16 (18.4)	9 (10.7)	21 (27.6)	17 (23.9)	14 (21.5)	15 (25.4)	9 (16.7)	8 (17.0)	4 (9.1)	1 (3.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (10.1)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (2.3)	0
死亡	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.6, Table 2.7

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

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

注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

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

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

14.4.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 32 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（96.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（93.2%）、「胃腸障害」（86.8%）、「皮膚および皮下組織障害」（86.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（83.4%）、「神経系障害」（82.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（81.4%）、「臨床検査」（76.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（74.7%）、「精神障害」（60.8%）、「代謝および栄養障害」（48.6%）、「血管障害」（45.3%）、「眼障害」（44.9%）、「血液およびリンパ系障害」（42.9%）、「生殖系および乳房障害」（38.5%）、「腎および尿路障害」（36.8%）、「免疫系障害」（34.1%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（33.8%）、「心臓障害」（29.1%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は徐々に安定した。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は 0～1 年目には 2.7%であったが、その後は 10～11 年目（5.3%）にかけて上昇した。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 33 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（158.3/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（124.8/100 人年）、「胃腸障害」（71.7/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（52.0/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（51.4/100 人年）、「臨床検査」（50.6/100 人年）、「神経系障害」（45.4/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（43.6/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（43.0/100 人年）、「精神障害」（17.1/100 人年）、「代謝および栄養障害」（15.2/100 人年）であった。全体的に、SOC ごとの発現率は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 34 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は上気道感染（73.3%）、関節痛（66.2%）、頭痛（52.7%）、悪心（48.0%）及び副鼻腔炎（47.6%）であった。よくみられた有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけておおむね一定であったか、もしくは経時的に低下した。有害事象の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 32　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	182 (94.8)	162 (91.0)	157 (92.9)	137 (90.1)	105 (80.2)	45 (51.1)
感染症および寄生虫症	285 (96.3)	223 (75.3)	216 (73.5)	191 (69.2)	181 (72.4)	144 (64.6)	129 (61.7)	139 (72.4)	115 (64.6)	110 (65.1)	91 (59.9)	72 (55.0)	22 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	276 (93.2)	203 (68.6)	187 (63.6)	145 (52.5)	136 (54.4)	112 (50.2)	100 (47.8)	100 (52.1)	88 (49.4)	82 (48.5)	65 (42.8)	45 (34.4)	15 (17.0)
胃腸障害	257 (86.8)	154 (52.0)	131 (44.6)	101 (36.6)	76 (30.4)	61 (27.4)	66 (31.6)	78 (40.6)	54 (30.3)	44 (26.0)	37 (24.3)	29 (22.1)	5 (5.7)
皮膚および皮下組織障害	256 (86.5)	146 (49.3)	110 (37.4)	86 (31.2)	66 (26.4)	61 (27.4)	55 (26.3)	50 (26.0)	44 (24.7)	51 (30.2)	35 (23.0)	21 (16.0)	5 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	247 (83.4)	140 (47.3)	112 (38.1)	77 (27.9)	58 (23.2)	61 (27.4)	34 (16.3)	38 (19.8)	37 (20.8)	29 (17.2)	22 (14.5)	16 (12.2)	7 (8.0)
神経系障害	244 (82.4)	134 (45.3)	116 (39.5)	85 (30.8)	71 (28.4)	52 (23.3)	45 (21.5)	51 (26.6)	34 (19.1)	33 (19.5)	29 (19.1)	17 (13.0)	5 (5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	241 (81.4)	129 (43.6)	97 (33.0)	89 (32.2)	70 (28.0)	67 (30.0)	60 (28.7)	56 (29.2)	48 (27.0)	37 (21.9)	38 (25.0)	18 (13.7)	11 (12.5)
臨床検査	227 (76.7)	93 (31.4)	70 (23.8)	36 (13.0)	42 (16.8)	45 (20.2)	42 (20.1)	56 (29.2)	62 (34.8)	50 (29.6)	47 (30.9)	34 (26.0)	8 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	221 (74.7)	88 (29.7)	83 (28.2)	67 (24.3)	61 (24.4)	56 (25.1)	53 (25.4)	57 (29.7)	45 (25.3)	39 (23.1)	40 (26.3)	29 (22.1)	10 (11.4)
精神障害	180 (60.8)	59 (19.9)	59 (20.1)	40 (14.5)	36 (14.4)	24 (10.8)	19 (9.1)	28 (14.6)	16 (9.0)	21 (12.4)	14 (9.2)	7 (5.3)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	144 (48.6)	42 (14.2)	38 (12.9)	29 (10.5)	30 (12.0)	28 (12.6)	21 (10.0)	18 (9.4)	22 (12.4)	20 (11.8)	15 (9.9)	8 (6.1)	5 (5.7)
血管障害	134 (45.3)	51 (17.2)	35 (11.9)	23 (8.3)	23 (9.2)	14 (6.3)	17 (8.1)	20 (10.4)	11 (6.2)	17 (10.1)	7 (4.6)	6 (4.6)	0
眼障害	133 (44.9)	36 (12.2)	35 (11.9)	26 (9.4)	19 (7.6)	19 (8.5)	18 (8.6)	18 (9.4)	12 (6.7)	16 (9.5)	12 (7.9)	5 (3.8)	0
血液およびリンパ系障害	127 (42.9)	55 (18.6)	32 (10.9)	26 (9.4)	17 (6.8)	10 (4.5)	12 (5.7)	11 (5.7)	9 (5.1)	10 (5.9)	5 (3.3)	5 (3.8)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	114 (38.5)	35 (11.8)	29 (9.9)	24 (8.7)	12 (4.8)	16 (7.2)	17 (8.1)	7 (3.6)	7 (3.9)	9 (5.3)	5 (3.3)	9 (6.9)	0
腎および尿路障害	109 (36.8)	33 (11.1)	23 (7.8)	14 (5.1)	13 (5.2)	17 (7.6)	18 (8.6)	8 (4.2)	9 (5.1)	6 (3.6)	11 (7.2)	7 (5.3)	3 (3.4)
免疫系障害	101 (34.1)	18 (6.1)	28 (9.5)	16 (5.8)	10 (4.0)	14 (6.3)	8 (3.8)	10 (5.2)	13 (7.3)	8 (4.7)	6 (3.9)	5 (3.8)	2 (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）	100 (33.8)	8 (2.7)	22 (7.5)	10 (3.6)	13 (5.2)	13 (5.8)	15 (7.2)	8 (4.2)	8 (4.5)	10 (5.9)	12 (7.9)	7 (5.3)	2 (2.3)
心臓障害	86 (29.1)	21 (7.1)	11 (3.7)	19 (6.9)	12 (4.8)	12 (5.4)	6 (2.9)	11 (5.7)	11 (6.2)	11 (6.5)	4 (2.6)	2 (1.5)	2 (2.3)
耳および迷路障害	69 (23.3)	14 (4.7)	10 (3.4)	10 (3.6)	10 (4.0)	2 (0.9)	11 (5.3)	10 (5.2)	13 (7.3)	3 (1.8)	6 (3.9)	6 (4.6)	1 (1.1)
内分泌障害	40 (13.5)	8 (2.7)	7 (2.4)	5 (1.8)	5 (2.0)	5 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (3.9)	4 (2.4)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	27 (9.1)	8 (2.7)	1 (0.3)	6 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)
社会環境	15 (5.1)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (2.0)	1 (0.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.10
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 33　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	18259 (755.8)	3554 (1203.1)	2796 (967.9)	2083 (801.7)	1639 (694.6)	1424 (653.3)	1319 (661.6)	1357 (733.3)	1228 (717.4)	1047 (656.0)	861 (612.8)	629 (603.4)	154 (426.7)
感染症および寄生虫症	3825 (158.3)	575 (194.6)	544 (188.3)	479 (184.4)	405 (171.6)	309 (141.8)	279 (139.9)	332 (179.4)	256 (149.6)	225 (141.0)	184 (131.0)	167 (160.2)	34 (94.2)
筋骨格系および結合組織障害	3015 (124.8)	639 (216.3)	482 (166.9)	342 (131.6)	288 (122.0)	217 (99.5)	214 (107.3)	191 (103.2)	210 (122.7)	163 (102.1)	133 (94.7)	95 (91.1)	23 (63.7)
胃腸障害	1732 (71.7)	369 (124.9)	308 (106.6)	210 (80.8)	124 (52.5)	119 (54.6)	134 (67.2)	139 (75.1)	101 (59.0)	84 (52.6)	62 (44.1)	51 (48.9)	10 (27.7)
皮膚および皮下組織障害	1257 (52.0)	304 (102.9)	197 (68.2)	148 (57.0)	115 (48.7)	102 (46.8)	78 (39.1)	70 (37.8)	71 (41.5)	77 (48.2)	52 (37.0)	28 (26.9)	6 (16.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1243 (51.4)	254 (86.0)	175 (60.6)	160 (61.6)	120 (50.9)	107 (49.1)	98 (49.2)	91 (49.2)	74 (43.2)	58 (36.3)	59 (42.0)	23 (22.1)	17 (47.1)
臨床検査	1222 (50.6)	170 (57.5)	123 (42.6)	79 (30.4)	62 (26.3)	78 (35.8)	87 (43.6)	122 (65.9)	164 (95.8)	119 (74.6)	106 (75.4)	78 (74.8)	18 (49.9)
神経系障害	1096 (45.4)	257 (87.0)	201 (69.6)	135 (52.0)	107 (45.3)	75 (34.4)	67 (33.6)	78 (42.1)	56 (32.7)	43 (26.9)	36 (25.6)	25 (24.0)	5 (13.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1054 (43.6)	317 (107.3)	197 (68.2)	126 (48.5)	82 (34.8)	86 (39.5)	49 (24.6)	47 (25.4)	45 (26.3)	39 (24.4)	28 (19.9)	23 (22.1)	7 (19.4)
傷害、中毒および処置合併症	1038 (43.0)	133 (45.0)	140 (48.5)	95 (36.6)	96 (40.7)	100 (45.9)	105 (52.7)	91 (49.2)	70 (40.9)	73 (45.7)	71 (50.5)	46 (44.1)	12 (33.2)
精神障害	412 (17.1)	81 (27.4)	79 (27.3)	44 (16.9)	42 (17.8)	31 (14.2)	23 (11.5)	31 (16.8)	25 (14.6)	25 (15.7)	16 (11.4)	7 (6.7)	1 (2.8)
代謝および栄養障害	367 (15.2)	61 (20.6)	47 (16.3)	33 (12.7)	39 (16.5)	45 (20.6)	30 (15.0)	26 (14.0)	27 (15.8)	26 (16.3)	17 (12.1)	10 (9.6)	6 (16.6)
眼障害	311 (12.9)	50 (16.9)	46 (15.9)	37 (14.2)	25 (10.6)	27 (12.4)	29 (14.5)	28 (15.1)	13 (7.6)	22 (13.8)	18 (12.8)	12 (11.5)	0
血管障害	275 (11.4)	67 (22.7)	43 (14.9)	26 (10.0)	26 (11.0)	17 (7.8)	17 (8.5)	22 (11.9)	17 (9.9)	20 (12.5)	9 (6.4)	7 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	249 (10.3)	77 (26.1)	51 (17.7)	29 (11.2)	18 (7.6)	13 (6.0)	13 (6.5)	11 (5.9)	9 (5.3)	10 (6.3)	6 (4.3)	7 (6.7)	1 (2.8)
生殖系および乳房障害	217 (9.0)	44 (14.9)	35 (12.1)	33 (12.7)	15 (6.4)	23 (10.6)	21 (10.5)	7 (3.8)	7 (4.1)	13 (8.1)	6 (4.3)	13 (12.5)	0
腎および尿路障害	215 (8.9)	52 (17.6)	27 (9.3)	19 (7.3)	18 (7.6)	19 (8.7)	20 (10.0)	11 (5.9)	12 (7.0)	6 (3.8)	14 (10.0)	8 (7.7)	3 (8.3)
心臓障害	178 (7.4)	28 (9.5)	19 (6.6)	32 (12.3)	14 (5.9)	15 (6.9)	7 (3.5)	20 (10.8)	13 (7.6)	15 (9.4)	9 (6.4)	3 (2.9)	2 (5.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	158 (6.5)	12 (4.1)	25 (8.7)	12 (4.6)	14 (5.9)	15 (6.9)	21 (10.5)	9 (4.9)	10 (5.8)	10 (6.3)	15 (10.7)	10 (9.6)	2 (5.5)
免疫系障害	157 (6.5)	24 (8.1)	32 (11.1)	16 (6.2)	10 (4.2)	14 (6.4)	10 (5.0)	11 (5.9)	14 (8.2)	8 (5.0)	6 (4.3)	8 (7.7)	3 (8.3)
耳および迷路障害	119 (4.9)	18 (6.1)	12 (4.2)	11 (4.2)	11 (4.7)	2 (0.9)	13 (6.5)	14 (7.6)	18 (10.5)	4 (2.5)	9 (6.4)	6 (5.8)	1 (2.8)
内分泌障害	51 (2.1)	8 (2.7)	8 (2.8)	6 (2.3)	5 (2.1)	5 (2.3)	2 (1.0)	3 (1.6)	8 (4.7)	4 (2.5)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	36 (1.5)	9 (3.0)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (8.3)
社会環境	17 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (1.0)	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
先天性、家族性および遺伝性障害	9 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (2.3)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.24
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

Aug 16 2017 15:43:49

表 34　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 25%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	18259, 294 (99.3)	3554, 291 (98.3)	2796, 283 (96.3)	2083, 260 (94.2)	1639, 239 (95.6)	1424, 203 (91.0)	1319, 190 (90.9)	1357, 182 (94.8)	1228, 162 (91.0)	1047, 157 (92.9)	861, 137 (90.1)	629, 105 (80.2)	154, 45 (51.1)
上気道感染	700, 217 (73.3)	127, 91 (30.7)	100, 75 (25.5)	84, 65 (23.6)	81, 68 (27.2)	68, 53 (23.8)	54, 39 (18.7)	51, 42 (21.9)	39, 30 (16.9)	40, 30 (17.8)	26, 20 (13.2)	23, 17 (13.0)	4, 4 (4.5)
関節痛	707, 196 (66.2)	162, 90 (30.4)	130, 84 (28.6)	87, 61 (22.1)	71, 54 (21.6)	39, 33 (14.8)	41, 38 (18.2)	41, 31 (16.1)	39, 27 (15.2)	36, 26 (15.4)	31, 21 (13.8)	21, 14 (10.7)	3, 3 (3.4)
頭痛	362, 156 (52.7)	111, 72 (24.3)	76, 48 (16.3)	43, 31 (11.2)	31, 29 (11.6)	17, 16 (7.2)	19, 13 (6.2)	19, 17 (8.9)	17, 14 (7.9)	8, 7 (4.1)	7, 7 (4.6)	12, 9 (6.9)	0, 0
悪心	339, 142 (48.0)	102, 63 (21.3)	51, 40 (13.6)	43, 30 (10.9)	25, 21 (8.4)	16, 16 (7.2)	22, 17 (8.1)	22, 20 (10.4)	18, 16 (9.0)	13, 11 (6.5)	11, 11 (7.2)	10, 8 (6.1)	1, 1 (1.1)
副鼻腔炎	409, 141 (47.6)	46, 39 (13.2)	59, 45 (15.3)	69, 53 (19.2)	39, 28 (11.2)	32, 24 (10.8)	30, 20 (9.6)	39, 31 (16.1)	19, 17 (9.6)	24, 23 (13.6)	17, 13 (8.6)	26, 17 (13.0)	6, 6 (6.8)
疲労	278, 137 (46.3)	98, 67 (22.6)	70, 50 (17.0)	35, 22 (8.0)	19, 17 (6.8)	12, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	9, 8 (4.2)	6, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	5, 5 (3.3)	4, 4 (3.1)	3, 3 (3.4)
尿路感染	391, 137 (46.3)	62, 45 (15.2)	52, 38 (12.9)	46, 37 (13.4)	36, 26 (10.4)	33, 23 (10.3)	38, 32 (15.3)	39, 32 (16.7)	30, 23 (12.9)	18, 16 (9.5)	17, 15 (9.9)	14, 8 (6.1)	3, 3 (3.4)
背部痛	235, 125 (42.2)	43, 35 (11.8)	35, 33 (11.2)	23, 22 (8.0)	20, 20 (8.0)	21, 16 (7.2)	22, 16 (7.7)	14, 14 (7.3)	22, 18 (10.1)	12, 12 (7.1)	12, 11 (7.2)	11, 9 (6.9)	0, 0
咳嗽	246, 124 (41.9)	49, 40 (13.5)	45, 39 (13.3)	34, 27 (9.8)	25, 21 (8.4)	14, 13 (5.8)	24, 20 (9.6)	15, 15 (7.8)	12, 11 (6.2)	9, 9 (5.3)	12, 12 (7.9)	4, 4 (3.1)	2, 2 (2.3)
下痢	234, 115 (38.9)	68, 51 (17.2)	42, 27 (9.2)	34, 28 (10.1)	12, 12 (4.8)	12, 12 (5.4)	17, 16 (7.7)	17, 15 (7.8)	10, 9 (5.1)	5, 5 (3.0)	5, 5 (3.3)	6, 6 (4.6)	3, 3 (3.4)
気管支炎	260, 113 (38.2)	34, 30 (10.1)	31, 28 (9.5)	41, 34 (12.3)	31, 24 (9.6)	25, 22 (9.9)	16, 15 (7.2)	21, 16 (8.3)	19, 16 (9.0)	9, 8 (4.7)	17, 14 (9.2)	9, 7 (5.3)	3, 3 (3.4)
不眠症	143, 110 (37.2)	25, 23 (7.8)	32, 30 (10.2)	22, 22 (8.0)	12, 12 (4.8)	8, 8 (3.6)	9, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	4, 4 (2.2)	9, 8 (4.7)	6, 6 (3.9)	4, 4 (3.1)	1, 1 (1.1)
四肢痛	208, 107 (36.1)	36, 28 (9.5)	39, 27 (9.2)	23, 19 (6.9)	23, 20 (8.0)	17, 14 (6.3)	21, 15 (7.2)	9, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	15, 11 (6.5)	8, 7 (4.6)	4, 4 (3.1)	3, 3 (3.4)
関節炎	211, 101 (34.1)	78, 53 (17.9)	50, 36 (12.2)	17, 10 (3.6)	19, 15 (6.0)	8, 6 (2.7)	12, 10 (4.8)	6, 6 (3.1)	5, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	8, 6 (3.9)	0, 0	0, 0
発疹	149, 98 (33.1)	36, 31 (10.5)	26, 21 (7.1)	22, 18 (6.5)	13, 13 (5.2)	17, 14 (6.3)	6, 6 (2.9)	5, 5 (2.6)	4, 4 (2.2)	9, 9 (5.3)	7, 7 (4.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
うつ病	121, 95 (32.1)	26, 26 (8.8)	25, 22 (7.5)	10, 10 (3.6)	10, 10 (4.0)	10, 9 (4.0)	6, 5 (2.4)	10, 10 (5.2)	10, 10 (5.6)	5, 5 (3.0)	3, 3 (2.0)	1, 1 (0.8)	0, 0
筋肉痛	162, 93 (31.4)	44, 35 (11.8)	32, 27 (9.2)	20, 18 (6.5)	16, 15 (6.0)	10, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	8, 8 (4.2)	10, 9 (5.1)	3, 3 (1.8)	3, 3 (2.0)	6, 5 (3.8)	0, 0
嘔吐	157, 89 (30.1)	33, 27 (9.1)	31, 24 (8.2)	24, 19 (6.9)	14, 13 (5.2)	9, 9 (4.0)	16, 15 (7.2)	7, 7 (3.6)	10, 9 (5.1)	4, 4 (2.4)	4, 4 (2.6)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.1)

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
末梢性浮腫	167, 83 (28.0)	36, 27 (9.1)	32, 23 (7.8)	15, 11 (4.0)	19, 14 (5.6)	22, 19 (8.5)	10, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	14, 14 (7.9)	4, 4 (2.4)	1, 1 (0.7)	3, 3 (2.3)	0, 0
発熱	161, 82 (27.7)	51, 39 (13.2)	21, 13 (4.4)	21, 15 (5.4)	17, 13 (5.2)	12, 12 (5.4)	6, 6 (2.9)	8, 8 (4.2)	5, 3 (1.7)	9, 9 (5.3)	7, 7 (4.6)	3, 3 (2.3)	0, 0
筋骨格痛	123, 77 (26.0)	16, 16 (5.4)	20, 18 (6.1)	21, 19 (6.9)	11, 11 (4.4)	6, 5 (2.2)	11, 10 (4.8)	8, 6 (3.1)	10, 9 (5.1)	5, 4 (2.4)	9, 6 (3.9)	4, 4 (3.1)	1, 1 (1.1)
高血圧	110, 74 (25.0)	15, 15 (5.1)	23, 20 (6.8)	14, 13 (4.7)	9, 7 (2.8)	9, 7 (3.1)	8, 8 (3.8)	13, 12 (6.3)	7, 6 (3.4)	5, 5 (3.0)	3, 2 (1.3)	3, 3 (2.3)	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.72
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 35 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 72.6%であった。11 年目以降を除き、治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0〜1 年目（51.4%）が最も高く、9〜10 年目（23.7%）が最も低かった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24.3%）、副鼻腔炎（16.9%）、尿路感染（14.9%）、気管支炎（12.8%）、悪心（12.5%）、頭痛（11.5%）、肺炎（8.1%）、疲労（7.8%）、下痢（7.1%）、関節痛（6.4%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 36 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 82.9/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、0〜1 年目では 197.0/100 人年であったが 10〜11 年目には 51.8/100 人年に低下した。10〜11 年目までに最も発現率が低かったのは 8〜9 年目（43.2/100 人年）であった。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（36.5/100 人年）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象は 7 件（0.3/100 人年）のみであった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0〜1 年目から 10〜11 年目にかけて比較的一定であったか、もしくは低下した。

表 35　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 3%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	2004, 215 (72.6)	582, 152 (51.4)	343, 99 (33.7)	241, 70 (25.4)	167, 69 (27.6)	150, 67 (30.0)	105, 59 (28.2)	108, 52 (27.1)	85, 45 (25.3)	69, 43 (25.4)	64, 36 (23.7)	54, 32 (24.4)	10, 8 (9.1)
上気道感染	171, 72 (24.3)	22, 17 (5.7)	27, 24 (8.2)	21, 18 (6.5)	17, 14 (5.6)	17, 15 (6.7)	19, 13 (6.2)	13, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	9, 7 (4.1)	6, 6 (3.9)	7, 7 (5.3)	3, 3 (3.4)
副鼻腔炎	117, 50 (16.9)	12, 12 (4.1)	15, 12 (4.1)	22, 15 (5.4)	12, 10 (4.0)	9, 8 (3.6)	5, 5 (2.4)	17, 13 (6.8)	7, 7 (3.9)	5, 5 (3.0)	4, 4 (2.6)	5, 4 (3.1)	2, 2 (2.3)
尿路感染	111, 44 (14.9)	20, 13 (4.4)	14, 10 (3.4)	7, 6 (2.2)	9, 6 (2.4)	11, 9 (4.0)	15, 11 (5.3)	11, 10 (5.2)	6, 5 (2.8)	5, 4 (2.4)	6, 6 (3.9)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.1)
気管支炎	69, 38 (12.8)	5, 5 (1.7)	12, 11 (3.7)	14, 12 (4.3)	8, 6 (2.4)	6, 5 (2.2)	1, 1 (0.5)	5, 4 (2.1)	5, 5 (2.8)	3, 3 (1.8)	7, 7 (4.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
悪心	96, 37 (12.5)	48, 27 (9.1)	11, 8 (2.7)	12, 3 (1.1)	8, 5 (2.0)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	4, 3 (1.7)	3, 3 (1.8)	1, 1 (0.7)	3, 3 (2.3)	0, 0
頭痛	82, 34 (11.5)	42, 24 (8.1)	23, 9 (3.1)	6, 6 (2.2)	3, 3 (1.2)	5, 5 (2.2)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
肺炎	30, 24 (8.1)	2, 2 (0.7)	5, 5 (1.7)	3, 3 (1.1)	3, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	4, 4 (1.9)	4, 4 (2.1)	3, 3 (1.7)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
疲労	70, 23 (7.8)	28, 17 (5.7)	19, 9 (3.1)	18, 7 (2.5)	3, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	51, 21 (7.1)	19, 12 (4.1)	15, 8 (2.7)	8, 5 (1.8)	2, 2 (0.8)	2, 2 (0.9)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
関節痛	56, 19 (6.4)	25, 12 (4.1)	15, 5 (1.7)	8, 7 (2.5)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
帯状疱疹	23, 14 (4.7)	2, 2 (0.7)	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	3, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	2, 1 (0.7)	2, 2 (1.5)	1, 1 (1.1)
白血球減少症	30, 14 (4.7)	15, 11 (3.7)	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
鼻咽頭炎	27, 14 (4.7)	7, 2 (0.7)	0, 0	5, 4 (1.4)	0, 0	5, 4 (1.8)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
咳嗽	25, 13 (4.4)	4, 3 (1.0)	5, 4 (1.4)	6, 6 (2.2)	4, 3 (1.2)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	2, 2 (1.5)	0, 0
ウイルス性上気道感染	20, 13 (4.4)	5, 4 (1.4)	3, 3 (1.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
蜂巣炎	13, 11 (3.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	5, 4 (1.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
体重増加	21, 11 (3.7)	13, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
口腔カンジダ症	18, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	3, 2 (0.7)	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	5, 3 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
発熱	19, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
発疹	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
副鼻腔うっ血	17, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	5, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
嘔吐	14, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 2 (0.7)	6, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
インフルエンザ	10, 9 (3.0)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
好中球減少症	13, 9 (3.0)	6, 6 (2.0)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
中耳炎	14, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	0, 0	5, 4 (1.6)	3, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.81
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 36　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	2004 (82.9)	582 (197.0)	343 (118.7)	241 (92.8)	167 (70.8)	150 (68.8)	105 (52.7)	108 (58.4)	85 (49.7)	69 (43.2)	64 (45.6)	54 (51.8)	10 (27.7)
感染症および寄生虫症	881 (36.5)	119 (40.3)	123 (42.6)	101 (38.9)	84 (35.6)	88 (40.4)	66 (33.1)	88 (47.6)	59 (34.5)	44 (27.6)	46 (32.7)	37 (35.5)	7 (19.4)
胃腸障害	199 (8.2)	78 (26.4)	40 (13.8)	29 (11.2)	10 (4.2)	12 (5.5)	6 (3.0)	3 (1.6)	9 (5.3)	4 (2.5)	3 (2.1)	3 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (6.4)	74 (25.0)	33 (11.4)	23 (8.9)	11 (4.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	134 (5.5)	71 (24.0)	24 (8.3)	15 (5.8)	9 (3.8)	3 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.1)	0	4 (2.5)	0	3 (2.9)	0
神経系障害	125 (5.2)	57 (19.3)	34 (11.8)	10 (3.8)	8 (3.4)	7 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (1.9)	0	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	117 (4.8)	24 (8.1)	16 (5.5)	23 (8.9)	15 (6.4)	8 (3.7)	10 (5.0)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (4.3)	4 (3.8)	1 (2.8)
臨床検査	107 (4.4)	50 (16.9)	20 (6.9)	9 (3.5)	10 (4.2)	6 (2.8)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	88 (3.6)	41 (13.9)	22 (7.6)	6 (2.3)	4 (1.7)	6 (2.8)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	76 (3.1)	28 (9.5)	16 (5.5)	11 (4.2)	6 (2.5)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
免疫系障害	18 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (2.8)
腎および尿路障害	16 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.4)	0	0
眼障害	14 (0.6)	7 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	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）	14 (0.6)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	13 (0.5)	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	10 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (0.2)	2 (0.7)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
精神障害	5 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
耳および迷路障害	4 (0.2)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.33
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 37 に示す。重度の有害事象の発現割合は全期間で 49.3%であった。11 年目以降を除き、重度の有害事象の年ごとの発現割合は 8.4%（10～11 年目）から 17.6%（0～1 年目）の範囲内であった。最もよくみられた重度の有害事象（上位 5 つ）は頭痛（4.4%）、肺炎（4.1%）、腹痛（2.7%）、変形性関節症（2.7%）、処置による疼痛（2.7%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 38 に示す。重度の有害事象の発現率は全期間で 25.1/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目（30.8/100 人年）から 10～11 年目（12.5/100 人年）にかけておおむね一定であった。10～11 年目までに最も発現率が高かったのは 4～5 年目（34.4/100 人年）であり、最も低かったのは 10～11 年目（12.5/100 人年）であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（4.5/100 人年）。ほとんどの SOC で、重度の有害事象の発現率は 0～1 年目から 10～11 年目にかけておおむね一定であった。重度の有害事象の SOC の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 37　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	607, 146 (49.3)	91, 52 (17.6)	56, 35 (11.9)	69, 39 (14.1)	40, 23 (9.2)	75, 32 (14.3)	56, 30 (14.4)	55, 28 (14.6)	44, 26 (14.6)	26, 16 (9.5)	32, 15 (9.9)	13, 11 (8.4)	14, 7 (8.0)
頭痛	27, 13 (4.4)	7, 7 (2.4)	4, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	4, 4 (1.9)	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
肺炎	15, 12 (4.1)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.1)
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
変形性関節症	9, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0	0, 0
処置による疼痛	11, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 1 (0.5)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
呼吸困難	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	7, 6 (2.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	9, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	11, 6 (2.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
嘔吐	10, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
関節痛	8, 5 (1.7)	2, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	7, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	2, 1 (1.1)
薬物過敏症	5, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
上気道感染	7, 5 (1.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
貧血	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
心房細動	4, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
うつ病	5, 4 (1.4)	0, 0	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
胃腸炎	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
低血圧	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
ループス腎炎	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	2, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
片頭痛	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
好中球減少症	6, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
非心臓性胸痛	5, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	6, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
発熱	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
失神	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	8, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	2, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
虫垂炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
喘息	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	3, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
深部静脈血栓症	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
脱水	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
白血球減少症	5, 3 (1.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
筋肉痛	7, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
ループス心膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胸膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
敗血症性ショック	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
血小板減少症	5, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (1.1)
一過性脳虚血発作	4, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.80
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 38　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	607 (25.1)	91 (30.8)	56 (19.4)	69 (26.6)	40 (17.0)	75 (34.4)	56 (28.1)	55 (29.7)	44 (25.7)	26 (16.3)	32 (22.8)	13 (12.5)	14 (38.8)
感染症および寄生虫症	108 (4.5)	12 (4.1)	13 (4.5)	7 (2.7)	11 (4.7)	10 (4.6)	7 (3.5)	9 (4.9)	8 (4.7)	4 (2.5)	4 (2.8)	6 (5.8)	4 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	76 (3.1)	10 (3.4)	5 (1.7)	10 (3.8)	8 (3.4)	8 (3.7)	11 (5.5)	5 (2.7)	7 (4.1)	2 (1.3)	6 (4.3)	1 (1.0)	1 (2.8)
神経系障害	73 (3.0)	17 (5.8)	9 (3.1)	11 (4.2)	2 (0.8)	6 (2.8)	7 (3.5)	9 (4.9)	4 (2.3)	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (1.0)	1 (2.8)
胃腸障害	64 (2.6)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (4.2)	2 (0.8)	8 (3.7)	3 (1.5)	5 (2.7)	5 (2.9)	5 (3.1)	7 (5.0)	3 (2.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	46 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (2.5)	12 (5.5)	7 (3.5)	5 (2.7)	7 (4.1)	0	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (1.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	6 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.5)	7 (3.8)	0	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.4)	8 (2.7)	3 (1.0)	4 (1.5)	0	7 (3.2)	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	23 (1.0)	8 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0	4 (2.0)	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.8)
心臓障害	20 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0
腎および尿路障害	20 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2.8)
臨床検査	17 (0.7)	8 (2.7)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	1 (2.8)
血管障害	17 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	5 (2.3)	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (2.8)
精神障害	13 (0.5)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (0.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	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）	8 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0	0
肝胆道系障害	7 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (8.3)
免疫系障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.32
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.3. 死亡

死亡の一覧を表 39 に示す。本試験では合計 8 例の死亡が報告された（中間解析後に新たな死亡の報告はなかった）。2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 7 例は治験薬投与中の死亡であり、死亡時期は 0～1 年目が 1 例（0.3%）、2～3 年目が 1 例（0.4%）、3～4 年目が 1 例（0.4%）、5～6 年目が 1 例（0.5%）、6～7 年目が 2 例（1.0%）、9～10 年目が 1 例（0.7%）であった。残りの 1 例（シュードモナス菌性肺感染）は追跡調査期間の死亡であった。1 例（呼吸不全）は治験依頼者の判定により感染症による死亡とされた。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与後 8 週間超経過後に発現した有害事象は報告する義務はなく、重篤な有害事象の場合は治験責任医師が治験薬と関連あると判定したもののみ報告する規定であった。しかし、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した 1 例の死亡が報告され、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた（敗血症性ショック）。この死亡は臨床データベースには含まれていないが安全性データベースには含まれているため、本報告でも記載する。また、この死亡は治験依頼者の判定により悪性新生物による死亡とされた。

表 39　死亡の一覧（MITT 集団）　最終データ

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
US034-011	心停止	関連なし	54
US062-002	冠動脈疾患	多分関連なし	9
US004-002	後腹膜出血	関連なし	10
US013-008	呼吸不全	関連なし	113
US021-004	シュードモナス菌性肺感染	関連あるかもしれない	187
US023-005	自殺既遂	関連なし	25
US032-002	サイトメガロウイルス性肺炎	関連あるかもしれない	32
US041-003	急性呼吸窮迫症候群	関連なし	4
US013-014[1]	敗血症性ショック	関連なし	293

Data Source: BEL112626 FCSR Listing 23, GSK Safety Database
MedDRA ver.18.1/J 18.1
1. 安全性データベースのデータ。有害事象名は医師記載用語。

14.4.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 40 に示す。重篤な有害事象は 182 例（61.5%）に 719 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象は肺炎のみであった（6.8%）。肺炎（6.8%）、変形性関節症（4.7%）、非心臓性胸痛（4.1%）が最もよくみられた重篤な有害事象であった。重篤な有害事象のほとんどが、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 41 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 29.8/100 人年であった。11 年目以降を除き、重篤な有害事象の年ごとの発現率は 18.6/100 人年（0～1 年目）から 42.7/100 人年（4～5 年目）の範囲内であった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり（5.5/100 人年）、ほとんどの SOC の発現率は 2/100 人年未満であった。全期間の発現率が 2/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（5.5/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（4.1/100 人年）、「胃腸障害」（3.4/100 人年）、「神経系障害」（2.1/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC ごとの発現率は 1 つの有害事象（PT）によるものではなかったが、SOC「肝胆道系障害」は例外であり、14 件中 8 件（57.1%）の PT が胆石症であった。全体的に、重篤な有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 40　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	719, 182 (61.5)	55, 41 (13.9)	65, 43 (14.6)	91, 50 (18.1)	47, 30 (12.0)	93, 40 (17.9)	65, 33 (15.8)	66, 35 (18.2)	63, 34 (19.1)	46, 28 (16.6)	47, 25 (16.4)	27, 14 (10.7)	19, 7 (8.0)
肺炎	22, 20 (6.8)	0, 0	5, 5 (1.7)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.9)	3, 3 (1.4)	4, 4 (2.1)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	2, 2 (2.3)
変形性関節症	19, 14 (4.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	2, 1 (0.8)	0, 0
非心臓性胸痛	17, 12 (4.1)	0, 0	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	0, 0	3, 3 (1.3)	4, 4 (1.9)	1, 1 (0.5)	3, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
発熱	14, 11 (3.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	0, 0	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
蜂巣炎	13, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	2, 1 (1.1)
腹痛	12, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0	1, 1 (1.1)
胆石症	8, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	11, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	13, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
椎間板突出	7, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
嘔吐	11, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.4)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.1)
背部痛	10, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
気管支炎	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 2 (1.3)	0, 0	0, 0
脱水	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	3, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	8, 6 (2.0)	0, 0	2, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
低血圧	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.76
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 41　重篤な有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	719 (29.8)	55 (18.6)	65 (22.5)	91 (35.0)	47 (19.9)	93 (42.7)	65 (32.6)	66 (35.7)	63 (36.8)	46 (28.8)	47 (33.5)	27 (25.9)	19 (52.6)
感染症および寄生虫症	134 (5.5)	11 (3.7)	15 (5.2)	13 (5.0)	10 (4.2)	9 (4.1)	8 (4.0)	16 (8.6)	12 (7.0)	8 (5.0)	6 (4.3)	7 (6.7)	5 (13.9)
筋骨格系および結合組織障害	99 (4.1)	3 (1.0)	12 (4.2)	11 (4.2)	8 (3.4)	12 (5.5)	13 (6.5)	3 (1.6)	14 (8.2)	9 (5.6)	10 (7.1)	3 (2.9)	0
胃腸障害	83 (3.4)	6 (2.0)	6 (2.1)	15 (5.8)	6 (2.5)	7 (3.2)	4 (2.0)	9 (4.9)	4 (2.3)	7 (4.4)	7 (5.0)	3 (2.9)	5 (13.9)
神経系障害	51 (2.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	5 (1.9)	2 (0.8)	8 (3.7)	8 (4.0)	5 (2.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	6 (4.3)	0	2 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	47 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (1.7)	16 (7.3)	6 (3.0)	3 (1.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.9)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (1.9)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	8 (3.7)	5 (2.5)	6 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	5 (2.3)	4 (2.0)	8 (4.3)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (2.1)	2 (1.9)	0
心臓障害	41 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.0)	7 (3.8)	2 (1.2)	5 (3.1)	6 (4.3)	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	26 (1.1)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.9)	1 (2.8)
血管障害	25 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.5)	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	24 (1.0)	5 (1.7)	5 (1.7)	8 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	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）	23 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.8)	0	0
代謝および栄養障害	21 (0.9)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	0	3 (2.9)	0
肝胆道系障害	14 (0.6)	3 (1.0)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	3 (8.3)
血液およびリンパ系障害	11 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.8)
臨床検査	8 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.0)	0
精神障害	7 (0.3)	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
社会環境	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.28
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間によくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 42 に示す。44 例（14.9%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 2%を超えたのは 3～4 年目（2.8%）、4～5 年目（2.2%）、5～6 年目（2.9%）、6～7 年目（3.1%）、9～10 年目（3.3%）であった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は浸潤性乳管癌（3 例、1.0%）と低γグロブリン血症（2 例、0.7%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 43 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（1.8/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目であった（3.6/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。全期間の発現率が高かった SOC（0.1/100 人年以上）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5/100 人年）、「感染症および寄生虫症」（0.3/100 人年）、「心臓障害」（0.1/100 人年）、「免疫系障害」（0.1/100 人年）、「神経系障害」（0.1/100 人年）、「臨床検査」（0.1/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1/100 人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 42　　よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	44, 44 (14.9)	2, 2 (0.7)	3, 3 (1.0)	3, 3 (1.1)	7, 7 (2.8)	5, 5 (2.2)	6, 6 (2.9)	6, 6 (3.1)	1, 1 (0.6)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	2, 2 (1.5)	0, 0
浸潤性乳管癌	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
低γグロブリン血症	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.82
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 43　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	44 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	7 (3.0)	5 (2.3)	6 (3.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	3 (1.9)	5 (3.6)	2 (1.9)	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）	11 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)	0
心臓障害	3 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	3 (0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.34
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.6. 注目すべき有害事象

14.4.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率は 0.8/100 人年であった。ベリムマブの長期継続投与試験である BEL112234 試験では 0.2/100 人年、BEL112233 試験では 0.6/100 人年（中間解析）、0.7/100 人年（最終解析）であった。

固形癌と血液癌の全期間の発現率はそれぞれ 0.7/100 人年と 0.1/100 人年未満であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（2～3 年目）から 2.8/100 人年（9～10 年目）の範囲内であった（0～1 年目、1～2 年目、7～8 年目、10～11 年目、11 年目以降は 0/100 人年であった）。悪性新生物の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

4 例 4 件の扁平上皮癌が固形癌に分類されていた。これらの事象は皮膚の扁平上皮癌と判断するのに十分な発現部位の情報は得られなかったが、医師が記載した有害事象名［squamous cell carcinoma left cheek、squamous cell cancer (L) hand dorsum、squamous cell carcinoma of nose、squamous cell ca right lower extremity］から非メラノーマ性皮膚癌に該当することが示唆されたため、非メラノーマ性皮膚癌に分類しなおした。更に、2 件の固形癌の事象に対する処置（surgery to remove carcinoma、melanoma biopsy）が固形癌に分類され、固形癌の事象と重複してカウントされていた。これらを修正して Post-hoc 解析を行った結果、本試験での悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は 0.538/100 人年となった。

14.4.6.2. 注入後全身性反応[3]

CMQ[4]「アナフィラキシー反応」の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 10.0/100 人年であった。年ごとの発現率は 0～1 年目（30.5/100 人年）が最も高く、その後は低下し、10～11 年目には 4.8/100 人年となった。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は低く（0.7/100 人年）、最も発現率が高かったのは 5～6 年目（1.5/100 人年）であった。

アルゴリズム検索による注入後全身性反応の全期間での発現率は 4.6/100 人年であった。最も発現率が高かったのは 0～1 年目（13.9/100 人年）であり、低かったのは 7～8 年目（1.8/100 人年）、8～9 年目及び 10～11 年目（いずれも 1.9/100 人年）であった（11 年目以降は 0/100 人年であった）。治験依頼者の判定により重篤とされた事象は全期間に 5 件発現し（0.2/100 人年）、このうち 2～3 年目に発現した 1 件（0.4/100 人年）が Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した。重篤な注入後全身性反応 5 件のうち 4 件は 2～3 年目に発現していたが、これらは同一被験者で発現した同じ事象（上述の Sampson 基準

---

3 解析計画書では、注入後全身性反応は治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とするよう規定していたが、中間解析の狭域検索と広域検索ではこの規定は適用せず、発現日にかかわらず集計に含めていた。最終解析では計画通り治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とした。

4 MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

に合致した事象）であった。他の 1 件は 1～2 年目に発現した。注入後全身性反応の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.6.3. 感染症

感染症の発現率は全期間に 5.1/100 人年であった。10～11 年目までに最も発現率が低かったのは 8～9 年目（2.5/100 人年）であり、最も高かったのは 1～2 年目（6.6/100 人年）であった。重篤な感染症の発現率は低く（全期間に 0.7/100 人年）、10～11 年目までに最も発現率が高かったのは 2～3 年目及び 7～8 年目であった（いずれも 1.2/100 人年）。日和見感染の全期間の発現率は 1.2/100 人年であり、年ごとの発現率は 0（0～1 年目及び 8～9 年目）から 2.5/100 人年（5～6 年目）の範囲内であった。帯状疱疹の発現率は全期間に 2.9/100 人年であり、年ごとの発現率は 1.4/100 人年（4～5 年目）から 5.5/100 人年（5～6 年目）の範囲内であった。再発性帯状疱疹、播種性帯状疱疹の全期間の発現率はそれぞれ 0.6/100 人年、0.1/100 人年未満であった。11 年目以降を除き、再発性帯状疱疹の発現率は 1.6/100 人年、播種性帯状疱疹の発現率は 0.4/100 人年を超えなかった。

敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計 11 件（0.5/100 人年）の敗血症が報告され、すべてが重篤であった。11 年目以降を除き、重篤な敗血症の発現率はいずれの年においても 1.2/100 人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.6.4. うつ病及び自殺／自傷

重篤なうつ病の全期間の発現率は低く（0.1/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 4～5 年目と 5～6 年目であった（0.5/100 人年）。全期間に合計 6 件（0.2/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 4 件（0.2/100 人年）は重篤と判断された。重篤な自殺／自傷は 2～3 年目に 1 件（0.4/100 人年）、4～5 年目に 2 件（0.9/100 人年）、5～6 年目に 1 件（0.5/100 人年）報告された。1 例は自殺既遂により死亡した。うつ病及び自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.7. 臨床検査値の評価

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータは好中球減少のみであり、45 例（15.2%）が Grade 3 であった。Grade 4 の好中球減少は全期間に 8 例（2.7%）で認められた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低かった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長とプロトロンビン時間延長は例外であったが、これらの検査項目は臨床症状に応じて追加で測定することとしており、1～2 年目以降の測定例数が少なかった。血液生化学検査（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 5%を超えたのは γ-GTP 増加（Grade 3：5.7%、Grade 4：3.0%）と高血糖（Grade 3：4.7%、Grade 4：0.7%）のみであった。被験者の多く（195 例、65.9%）でベースライン後の IgG は Grade 0 であった。Grade 3 又は 4 の IgG 減少が認められた被験者は全期間に 19 例（6.4%）であり、このうち 12 例（4.1%）が Grade 3、7 例（2.4%）が Grade 4 であった。IgG の平均

値のベースラインからの減少が持続的に認められ、ベリムマブの作用機序と一致していた。感染症（重篤又は非重篤）の発現率は経時的に安定しており、Grade 3 又は 4 の IgG 減少に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.8. その他の安全性評価

14.4.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

合計 7 例が持続性の陽性となり、これら全例が、陽性反応が最終評価時に 1 回のみ得られたことによるものであった。これら 7 例では、陽性反応がみられた時点で局所反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

14.4.8.2. バイタルサイン

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73.4 mmHg（10.48）と 120.6 mmHg（16.91）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。12 年目の 32 週時における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 75.3 mmHg（9.87）と 123.3 mmHg（15.59）であった。

14.4.9. 妊娠

合計 9 件の妊娠が報告された（中間解析後に新たな妊娠の報告はなかった）。このうち 8 件は女性被験者の妊娠、1 件は男性被験者のパートナーの妊娠であった。9 件の妊娠のうち 5 件は正常出産（先天異常なし）、3 件は自然流産、1 件は妊娠中絶であった。2 件の妊娠（1 件は妊娠中絶、1 件は正常出産）は 1 例の被験者で報告された。

14.5. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 全体的に、有害事象の発現率は SLE 患者で予想されるものと一致していた。
- 本試験では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- Post-hoc 解析における悪性新生物の発現率は、本試験よりも短期間である他の長期投与試験の結果や、SLE 患者で報告されている背景発現率と一致していた。
- 全体的に、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率から、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。
- ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

14.6. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
有害事象発現例数	294 (99.3%)	291 (98.3%)	283 (96.3%)	260 (94.2%)	239 (95.6%)	203 (91.0%)	190 (90.9%)	181 (94.3%)	162 (91.0%)	157 (92.9%)	127 (83.6%)	68 (68.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	285 (96.3%)	223 (75.3%)	216 (73.5%)	191 (69.2%)	181 (72.4%)	144 (64.6%)	128 (61.2%)	139 (72.4%)	113 (63.5%)	110 (65.1%)	78 (51.3%)	31 (31.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	217 (73.3%)	91 (30.7%)	75 (25.5%)	65 (23.6%)	68 (27.2%)	53 (23.8%)	39 (18.7%)	42 (21.9%)	30 (16.9%)	30 (17.8%)	16 (10.5%)	3 (3.0%)
副鼻腔炎 Sinusitis	139 (47.0%)	39 (13.2%)	45 (15.3%)	53 (19.2%)	28 (11.2%)	24 (10.8%)	20 (9.6%)	31 (16.1%)	17 (9.6%)	22 (13.0%)	10 (6.6%)	7 (7.1%)
尿路感染 Urinary tract infection	136 (45.9%)	45 (15.2%)	38 (12.9%)	37 (13.4%)	26 (10.4%)	23 (10.3%)	31 (14.8%)	33 (17.2%)	22 (12.4%)	16 (9.5%)	11 (7.2%)	4 (4.0%)
気管支炎 Bronchitis	113 (38.2%)	30 (10.1%)	28 (9.5%)	35 (12.7%)	24 (9.6%)	23 (10.3%)	15 (7.2%)	17 (8.9%)	16 (9.0%)	8 (4.7%)	12 (7.9%)	2 (2.0%)
インフルエンザ Influenza	70 (23.6%)	20 (6.8%)	9 (3.1%)	14 (5.1%)	16 (6.4%)	11 (4.9%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	67 (22.6%)	6 (2.0%)	13 (4.4%)	20 (7.2%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	7 (3.9%)	7 (4.1%)	13 (8.6%)	3 (3.0%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	63 (21.3%)	18 (6.1%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	9 (4.3%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	7 (4.1%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	61 (20.6%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)	10 (3.6%)	12 (4.8%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
胃腸炎 Gastroenteritis	54 (18.2%)	8 (2.7%)	8 (2.7%)	9 (3.3%)	12 (4.8%)	11 (4.9%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	17 (5.8%)	14 (5.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	41 (13.9%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
歯膿瘍 Tooth abscess	41 (13.9%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	39 (13.2%)	7 (2.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
肺炎 Pneumonia	38 (12.8%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	34 (11.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
蜂巣炎 Cellulitis	32 (10.8%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
中耳炎 Otitis media	32 (10.8%)	4 (1.4%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	31 (10.5%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	25 (8.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	11 (4.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
歯感染 Tooth infection	25 (8.4%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	20 (6.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	19 (6.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.2%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	17 (5.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ウイルス感染 Viral infection	17 (5.7%)	11 (3.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	16 (5.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	15 (5.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	4 (4.0%)
喉頭炎 Laryngitis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	13 (4.4%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
膀胱炎 Cystitis	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	11 (3.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	11 (3.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	11 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	10 (3.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	10 (3.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
せつ Furuncle	10 (3.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
麦粒腫 Hordeolum	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
耳感染 Ear infection	9 (3.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
爪囲炎 Paronychia	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	8 (2.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	7 (2.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
爪感染 Nail infection	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
外耳炎 Otitis externa	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
足部白癬 Tinea pedis	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
細菌感染 Bacterial infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
眼感染 Eye infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
真菌感染 Fungal infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	276 (93.2%)	203 (68.6%)	187 (63.6%)	145 (52.5%)	136 (54.4%)	112 (50.2%)	100 (47.8%)	99 (51.6%)	88 (49.4%)	82 (48.5%)	59 (38.8%)	18 (18.2%)
関節痛 Arthralgia	194 (65.5%)	90 (30.4%)	84 (28.6%)	61 (22.1%)	54 (21.6%)	33 (14.8%)	38 (18.2%)	31 (16.1%)	27 (15.2%)	26 (15.4%)	20 (13.2%)	6 (6.1%)
背部痛 Back pain	122 (41.2%)	35 (11.8%)	33 (11.2%)	22 (8.0%)	20 (8.0%)	16 (7.2%)	16 (7.7%)	14 (7.3%)	18 (10.1%)	12 (7.1%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
関節炎 Arthritis	101 (34.1%)	53 (17.9%)	36 (12.2%)	10 (3.6%)	15 (6.0%)	6 (2.7%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	0
四肢痛 Pain in extremity	100 (33.8%)	28 (9.5%)	27 (9.2%)	19 (6.9%)	20 (8.0%)	14 (6.3%)	15 (7.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	11 (6.5%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
筋肉痛 Myalgia	92 (31.1%)	35 (11.8%)	27 (9.2%)	18 (6.5%)	15 (6.0%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	74 (25.0%)	16 (5.4%)	18 (6.1%)	19 (6.9%)	11 (4.4%)	5 (2.2%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
関節腫脹 Joint swelling	67 (22.6%)	19 (6.4%)	13 (4.4%)	17 (6.2%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (3.0%)
筋痙縮 Muscle spasms	62 (20.9%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
変形性関節症 Osteoarthritis	57 (19.3%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	9 (4.0%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	8 (4.5%)	12 (7.1%)	7 (4.6%)	0
滑液包炎 Bursitis	52 (17.6%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	6 (3.6%)	2 (1.3%)	0
頚部痛 Neck pain	45 (15.2%)	11 (3.7%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
腱炎 Tendonitis	37 (12.5%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	30 (10.1%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	0
滑膜炎 Synovitis	28 (9.5%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	8 (3.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
線維筋痛 Fibromyalgia	27 (9.1%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	7 (3.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	25 (8.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	25 (8.4%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	23 (7.8%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
骨減少症 Osteopenia	23 (7.8%)	2 (0.7%)	12 (4.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	3 (2.0%)	1 (1.0%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	22 (7.4%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	21 (7.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
弾発指 Trigger finger	18 (6.1%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
側腹部痛 Flank pain	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	0	2 (2.0%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	15 (5.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	15 (5.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
関節硬直 Joint stiffness	14 (4.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	14 (4.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
筋力低下 Muscular weakness	13 (4.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
多発性関節炎 Polyarthritis	13 (4.4%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
足変形 Foot deformity	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
関節滲出液 Joint effusion	11 (3.7%)	5 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.8%)	0	0
外骨腫 Exostosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	10 (3.4%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	9 (3.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
単関節炎 Monarthritis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腱鞘炎 Tenosynovitis	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.4%)	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	6 (2.0%)	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	257 (86.8%)	147 (49.7%)	110 (37.4%)	85 (30.8%)	66 (26.4%)	61 (27.4%)	54 (25.8%)	50 (26.0%)	44 (24.7%)	50 (29.6%)	33 (21.7%)	9 (9.1%)
発疹 Rash	97 (32.8%)	31 (10.5%)	21 (7.1%)	18 (6.5%)	13 (5.2%)	14 (6.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	7 (4.6%)	2 (2.0%)
脱毛症 Alopecia	53 (17.9%)	22 (7.4%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	0
紅斑 Erythema	38 (12.8%)	13 (4.4%)	9 (3.1%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
そう痒症 Pruritus	35 (11.8%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
蕁麻疹 Urticaria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
斑状出血 Ecchymosis	24 (8.1%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	24 (8.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	24 (8.1%)	13 (4.4%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	24 (8.1%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	23 (7.8%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	21 (7.1%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	20 (6.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
皮膚炎 Dermatitis	20 (6.8%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0
湿疹 Eczema	19 (6.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
斑状皮疹 Rash macular	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	17 (5.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
寝汗 Night sweats	17 (5.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	17 (5.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	16 (5.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
皮膚乾燥 Dry skin	15 (5.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚病変 Skin lesion	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
ざ瘡 Acne	11 (3.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
水疱 Blister	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
過角化 Hyperkeratosis	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
嵌入爪 Ingrowing nail	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
酒さ Rosacea	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
網状皮斑 Livedo reticularis	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
乾癬 Psoriasis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑 Macule	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
顔面腫脹 Swelling face	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	256 (86.5%)	154 (52.0%)	131 (44.6%)	100 (36.2%)	74 (29.6%)	60 (26.9%)	65 (31.1%)	77 (40.1%)	56 (31.5%)	44 (26.0%)	32 (21.1%)	13 (13.1%)
悪心 Nausea	139 (47.0%)	63 (21.3%)	40 (13.6%)	30 (10.9%)	21 (8.4%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	15 (8.4%)	10 (5.9%)	10 (6.6%)	4 (4.0%)
下痢 Diarrhoea	112 (37.8%)	51 (17.2%)	27 (9.2%)	27 (9.8%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	16 (7.7%)	15 (7.8%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
嘔吐 Vomiting	88 (29.7%)	27 (9.1%)	24 (8.2%)	19 (6.9%)	13 (5.2%)	9 (4.0%)	15 (7.2%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	60 (20.3%)	28 (9.5%)	21 (7.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	4 (1.9%)	10 (5.2%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	59 (19.9%)	16 (5.4%)	17 (5.8%)	10 (3.6%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
腹痛 Abdominal pain	50 (16.9%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	10 (3.6%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	7 (3.3%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
便秘 Constipation	50 (16.9%)	7 (2.4%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (3.3%)	0
消化不良 Dyspepsia	40 (13.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	32 (10.8%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
歯痛 Toothache	30 (10.1%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	0	0
齲歯 Dental caries	27 (9.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
口内乾燥 Dry mouth	22 (7.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	0	0
胃炎 Gastritis	22 (7.4%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	20 (6.8%)	2 (0.7%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	20 (6.8%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
嚥下障害 Dysphagia	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	18 (6.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	18 (6.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
大腸炎 Colitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
口内炎 Stomatitis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
血便排泄 Haematochezia	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
食道炎 Oesophagitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	246 (83.1%)	140 (47.3%)	112 (38.1%)	77 (27.9%)	58 (23.2%)	61 (27.4%)	34 (16.3%)	38 (19.8%)	37 (20.8%)	29 (17.2%)	18 (11.8%)	8 (8.1%)
疲労 Fatigue	136 (45.9%)	67 (22.6%)	50 (17.0%)	22 (8.0%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	81 (27.4%)	27 (9.1%)	23 (7.8%)	11 (4.0%)	14 (5.6%)	19 (8.5%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	14 (7.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
発熱 Pyrexia	80 (27.0%)	39 (13.2%)	13 (4.4%)	15 (5.4%)	13 (5.2%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	8 (4.2%)	3 (1.7%)	9 (5.3%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	70 (23.6%)	12 (4.1%)	18 (6.1%)	18 (6.5%)	2 (0.8%)	12 (5.4%)	9 (4.3%)	5 (2.6%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	45 (15.2%)	15 (5.1%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	6 (2.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
疼痛 Pain	43 (14.5%)	13 (4.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	20 (6.8%)	13 (4.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
悪寒 Chills	19 (6.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	14 (4.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	12 (4.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
倦怠感 Malaise	12 (4.1%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
無力症 Asthenia	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
胸痛 Chest pain	9 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
浮腫 Oedema	8 (2.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
小結節 Nodule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	242 (81.8%)	134 (45.3%)	116 (39.5%)	85 (30.8%)	71 (28.4%)	52 (23.3%)	46 (22.0%)	50 (26.0%)	34 (19.1%)	33 (19.5%)	24 (15.8%)	8 (8.1%)
頭痛 Headache	152 (51.4%)	72 (24.3%)	48 (16.3%)	31 (11.2%)	29 (11.6%)	16 (7.2%)	14 (6.7%)	17 (8.9%)	14 (7.9%)	7 (4.1%)	5 (3.3%)	5 (5.1%)
浮動性めまい Dizziness	65 (22.0%)	19 (6.4%)	19 (6.5%)	16 (5.8%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	8 (4.2%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0
片頭痛 Migraine	63 (21.3%)	23 (7.8%)	20 (6.8%)	12 (4.3%)	9 (3.6%)	7 (3.1%)	4 (1.9%)	8 (4.2%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	40 (13.5%)	12 (4.1%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
錯感覚 Paraesthesia	35 (11.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	4 (2.6%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	22 (7.4%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	18 (6.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	18 (6.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	0	0	1 (1.0%)
失神 Syncope	13 (4.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	13 (4.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
健忘 Amnesia	12 (4.1%)	1 (0.3%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	12 (4.1%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
味覚異常 Dysgeusia	11 (3.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
振戦 Tremor	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
神経根障害 Radiculopathy	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
平衡障害 Balance disorder	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	239 (80.7%)	129 (43.6%)	97 (33.0%)	88 (31.9%)	70 (28.0%)	67 (30.0%)	60 (28.7%)	56 (29.2%)	48 (27.0%)	37 (21.9%)	30 (19.7%)	5 (5.1%)
咳嗽 Cough	122 (41.2%)	40 (13.5%)	39 (13.3%)	26 (9.4%)	21 (8.4%)	13 (5.8%)	20 (9.6%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	9 (5.3%)	11 (7.2%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
呼吸困難 Dyspnoea	68 (23.0%)	21 (7.1%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	10 (4.0%)	10 (4.5%)	4 (1.9%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	45 (15.2%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	43 (14.5%)	10 (3.4%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	10 (4.0%)	7 (3.1%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	0
鼻閉 Nasal congestion	38 (12.8%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	36 (12.2%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胸膜痛 Pleuritic pain	34 (11.5%)	13 (4.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
喘息 Asthma	33 (11.1%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	0
胸膜炎 Pleurisy	28 (9.5%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	23 (7.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	21 (7.1%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
鼻出血 Epistaxis	20 (6.8%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
喘鳴 Wheezing	18 (6.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	15 (5.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	15 (5.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	13 (4.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	6 (3.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
鼻漏 Rhinorrhoea	10 (3.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	8 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
発声障害 Dysphonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
気管支痙攣 Bronchospasm	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
臨床検査 Investigations	224 (75.7%)	93 (31.4%)	69 (23.5%)	36 (13.0%)	41 (16.4%)	46 (20.6%)	40 (19.1%)	52 (27.1%)	59 (33.1%)	46 (27.2%)	40 (26.3%)	16 (16.2%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
体重増加 Weight increased	41 (13.9%)	18 (6.1%)	14 (4.8%)	4 (1.4%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0
胸部X線 Chest X-ray	40 (13.5%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	14 (7.3%)	10 (5.6%)	10 (5.9%)	4 (2.6%)	2 (2.0%)
体重減少 Weight decreased	35 (11.8%)	13 (4.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	33 (11.1%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	25 (8.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	9 (5.1%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
四肢X線 X-ray limb	25 (8.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
心電図 Electrocardiogram	22 (7.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)
骨密度測定法 Bone densitometry	18 (6.1%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	17 (5.7%)	14 (4.7%)	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	17 (5.7%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	4 (2.6%)	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	16 (5.4%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房撮影 Mammogram	16 (5.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	7 (4.1%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
脊椎X線 Spinal X-ray	14 (4.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	13 (4.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	13 (4.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0	0	3 (2.0%)	2 (2.0%)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	13 (4.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
血圧上昇 Blood pressure increased	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0
心雑音 Cardiac murmur	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	11 (3.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	11 (3.7%)	0	0	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	11 (3.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
心エコー像 Echocardiogram	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	9 (3.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
X線 X-ray	9 (3.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
腎生検 Biopsy kidney	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	8 (2.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
膀胱鏡検査 Cystoscopy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	6 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	217 (73.3%)	88 (29.7%)	83 (28.2%)	67 (24.3%)	61 (24.4%)	56 (25.1%)	53 (25.4%)	57 (29.7%)	45 (25.3%)	39 (23.1%)	39 (25.7%)	12 (12.1%)
処置による疼痛 Procedural pain	69 (23.3%)	3 (1.0%)	17 (5.8%)	11 (4.0%)	11 (4.4%)	14 (6.3%)	9 (4.3%)	6 (3.1%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	12 (7.9%)	0
挫傷 Contusion	63 (21.3%)	19 (6.4%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	9 (3.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	8 (4.2%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	5 (3.3%)	3 (3.0%)
転倒 Fall	57 (19.3%)	9 (3.0%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	11 (4.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
肉離れ Muscle strain	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	33 (11.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
足骨折 Foot fracture	32 (10.8%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
裂傷 Laceration	29 (9.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	28 (9.5%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
歯牙破折 Tooth fracture	24 (8.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	17 (5.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (2.0%)
交通事故 Road traffic accident	14 (4.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
創傷 Wound	14 (4.7%)	0	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
関節損傷 Joint injury	13 (4.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
上顆炎 Epicondylitis	12 (4.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
腱断裂 Tendon rupture	12 (4.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
関節脱臼 Joint dislocation	10 (3.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
擦過傷 Excoriation	9 (3.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
靭帯断裂 Ligament rupture	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
熱傷 Thermal burn	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
頭部損傷 Head injury	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
四肢損傷 Limb injury	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
ストレス骨折 Stress fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
上肢骨折 Upper limb fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
精神障害 Psychiatric disorders	176 (59.5%)	59 (19.9%)	58 (19.7%)	40 (14.5%)	36 (14.4%)	25 (11.2%)	19 (9.1%)	28 (14.6%)	16 (9.0%)	21 (12.4%)	11 (7.2%)	4 (4.0%)
不眠症 Insomnia	104 (35.1%)	23 (7.8%)	30 (10.2%)	22 (8.0%)	12 (4.8%)	8 (3.6%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
うつ病 Depression	96 (32.4%)	26 (8.8%)	21 (7.1%)	10 (3.6%)	11 (4.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	10 (5.6%)	6 (3.6%)	2 (1.3%)	0
不安 Anxiety	60 (20.3%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	15 (6.0%)	5 (2.2%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	145 (49.0%)	42 (14.2%)	38 (12.9%)	29 (10.5%)	30 (12.0%)	28 (12.6%)	19 (9.1%)	18 (9.4%)	22 (12.4%)	20 (11.8%)	15 (9.9%)	3 (3.0%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	25 (8.4%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	24 (8.1%)	9 (3.0%)	1 (0.3%)	7 (2.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	24 (8.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
脱水 Dehydration	18 (6.1%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	18 (6.1%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	16 (5.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	15 (5.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
体液貯留 Fluid retention	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
低血糖症 Hypoglycaemia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	0
痛風 Gout	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	135 (45.6%)	52 (17.6%)	35 (11.9%)	23 (8.3%)	23 (9.2%)	14 (6.3%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	11 (6.2%)	17 (10.1%)	6 (3.9%)	4 (4.0%)
高血圧 Hypertension	75 (25.3%)	15 (5.1%)	20 (6.8%)	13 (4.7%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	8 (3.8%)	12 (6.3%)	6 (3.4%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	21 (7.1%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
低血圧 Hypotension	13 (4.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)
ほてり Hot flush	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
血管炎 Vasculitis	11 (3.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
血腫 Haematoma	8 (2.7%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
潮紅 Flushing	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
眼障害 Eye disorders	131 (44.3%)	36 (12.2%)	35 (11.9%)	26 (9.4%)	18 (7.2%)	18 (8.1%)	18 (8.6%)	18 (9.4%)	11 (6.2%)	15 (8.9%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
眼乾燥 Dry eye	33 (11.1%)	7 (2.4%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
白内障 Cataract	25 (8.4%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	3 (2.0%)	1 (1.0%)
霧視 Vision blurred	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.3%)	1 (1.0%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	9 (3.0%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
複視 Diplopia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)
上強膜炎 Episcleritis	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
眼痛 Eye pain	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
緑内障 Glaucoma	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	126 (42.6%)	55 (18.6%)	32 (10.9%)	26 (9.4%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	12 (5.7%)	11 (5.7%)	9 (5.1%)	10 (5.9%)	5 (3.3%)	0
貧血 Anaemia	45 (15.2%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	32 (10.8%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.9%)	9 (3.6%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	27 (9.1%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
好中球減少症 Neutropenia	15 (5.1%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	13 (4.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	113 (38.2%)	36 (12.2%)	29 (9.9%)	24 (8.7%)	12 (4.8%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	7 (3.6%)	6 (3.4%)	9 (5.3%)	4 (2.6%)	5 (5.1%)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
月経過多 Menorrhagia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	103 (34.8%)	33 (11.1%)	23 (7.8%)	14 (5.1%)	13 (5.2%)	17 (7.6%)	18 (8.6%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	6 (3.6%)	9 (5.9%)	2 (2.0%)
蛋白尿 Proteinuria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	15 (5.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血尿 Haematuria	14 (4.7%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
排尿困難 Dysuria	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
尿失禁 Urinary incontinence	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	99 (33.4%)	18 (6.1%)	28 (9.5%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	14 (6.3%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	12 (6.7%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	4 (4.0%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	71 (24.0%)	12 (4.1%)	19 (6.5%)	11 (4.0%)	6 (2.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	16 (5.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	93 (31.4%)	8 (2.7%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	13 (5.2%)	13 (5.8%)	15 (7.2%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	10 (5.9%)	9 (5.9%)	1 (1.0%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	14 (4.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
脂肪腫 Lipoma	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	8 (2.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	84 (28.4%)	21 (7.1%)	11 (3.7%)	19 (6.9%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	11 (5.7%)	11 (6.2%)	10 (5.9%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
動悸 Palpitations	23 (7.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	2 (2.0%)
狭心症 Angina pectoris	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	11 (3.7%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	68 (23.0%)	14 (4.7%)	10 (3.4%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	2 (0.9%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	3 (3.0%)
回転性めまい Vertigo	28 (9.5%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
耳痛 Ear pain	19 (6.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	3 (3.0%)
耳垢栓塞 Cerumen impaction	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	40 (13.5%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	25 (8.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	25 (8.4%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胆石症 Cholelithiasis	12 (4.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
有害事象発現例数	216 (73.0%)	152 (51.4%)	100 (34.0%)	70 (25.4%)	69 (27.6%)	67 (30.0%)	58 (27.8%)	54 (28.1%)	46 (25.8%)	43 (25.4%)	30 (19.7%)	9 (9.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	155 (52.4%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	52 (18.8%)	48 (19.2%)	45 (20.2%)	41 (19.6%)	47 (24.5%)	36 (20.2%)	30 (17.8%)	26 (17.1%)	6 (6.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	71 (24.0%)	17 (5.7%)	24 (8.2%)	18 (6.5%)	14 (5.6%)	15 (6.7%)	13 (6.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	8 (4.7%)	5 (3.3%)	2 (2.0%)
副鼻腔炎 Sinusitis	50 (16.9%)	12 (4.1%)	12 (4.1%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	6 (2.2%)	6 (2.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	11 (5.7%)	5 (2.8%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	0
気管支炎 Bronchitis	35 (11.8%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	0
インフルエンザ Influenza	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	14 (4.7%)	2 (0.7%)	0	4 (1.4%)	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.1%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	12 (4.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
歯膿瘍 Tooth abscess	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
肺炎 Pneumonia	21 (7.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
中耳炎 Otitis media	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ウイルス感染 Viral infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	3 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
せつ Furuncle	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
耳感染 Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染 Bacterial infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染 Fungal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	0	0	0	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	47 (15.9%)	31 (10.5%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	8 (3.2%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	4 (2.4%)	0	2 (2.0%)
関節痛 Arthralgia	19 (6.4%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
背部痛 Back pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
筋肉痛 Myalgia	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	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	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	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	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	51 (17.2%)	26 (8.8%)	15 (5.1%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
発疹 Rash	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
脱毛症 Alopecia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	6 (2.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	4 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	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	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾癬 Psoriasis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑 Macule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	64 (21.6%)	38 (12.8%)	19 (6.5%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)
悪心 Nausea	37 (12.5%)	27 (9.1%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
下痢 Diarrhoea	21 (7.1%)	12 (4.1%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
嘔吐 Vomiting	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大腸炎 Colitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	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	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	58 (19.6%)	36 (12.2%)	18 (6.1%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
疲労 Fatigue	23 (7.8%)	17 (5.7%)	9 (3.1%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
発熱 Pyrexia	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	6 (2.0%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
小結節 Nodule	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	51 (17.2%)	33 (11.1%)	14 (4.8%)	9 (3.3%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
頭痛 Headache	34 (11.5%)	24 (8.1%)	9 (3.1%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
浮動性めまい Dizziness	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
錯感覚 Paraesthesia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	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	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
健忘 Amnesia	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	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	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	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	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	0	0	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	47 (15.9%)	16 (5.4%)	10 (3.4%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	0
咳嗽 Cough	12 (4.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
呼吸困難 Dyspnoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	10 (3.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
鼻閉 Nasal congestion	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	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	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	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	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	45 (15.2%)	32 (10.8%)	11 (3.7%)	3 (1.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
体重増加 Weight increased	11 (3.7%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胸部X線 Chest X-ray	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
体重減少 Weight decreased	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢X線 X-ray limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨密度測定法 Bone densitometry	0	0	0	0	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	8 (2.7%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房撮影 Mammogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎X線 Spinal X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
X線 X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	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	0	0	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
膀胱鏡検査 Cystoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷 Head injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	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	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
精神障害 Psychiatric disorders	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
不眠症 Insomnia	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	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	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
高血圧 Hypertension	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
眼乾燥 Dry eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	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	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	31 (10.5%)	17 (5.7%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
貧血 Anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	6 (2.0%)	0	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
好中球減少症 Neutropenia	9 (3.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	9 (3.0%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	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	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.3%)	0
蛋白尿 Proteinuria	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
耳痛 Ear pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	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	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
有害事象発現例数	294 (99.3%)	291 (98.3%)	283 (96.3%)	260 (94.2%)	239 (95.6%)	203 (91.0%)	190 (90.9%)	182 (94.8%)	162 (91.0%)	157 (92.9%)	137 (90.1%)	105 (80.2%)	45 (51.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	285 (96.3%)	223 (75.3%)	216 (73.5%)	191 (69.2%)	181 (72.4%)	144 (64.6%)	129 (61.7%)	139 (72.4%)	115 (64.6%)	110 (65.1%)	91 (59.9%)	72 (55.0%)	22 (25.0%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	217 (73.3%)	91 (30.7%)	75 (25.5%)	65 (23.6%)	68 (27.2%)	53 (23.8%)	39 (18.7%)	42 (21.9%)	30 (16.9%)	30 (17.8%)	20 (13.2%)	17 (13.0%)	4 (4.5%)
副鼻腔炎 Sinusitis	141 (47.6%)	39 (13.2%)	45 (15.3%)	53 (19.2%)	28 (11.2%)	24 (10.8%)	20 (9.6%)	31 (16.1%)	17 (9.6%)	23 (13.6%)	13 (8.6%)	17 (13.0%)	6 (6.8%)
尿路感染 Urinary tract infection	137 (46.3%)	45 (15.2%)	38 (12.9%)	37 (13.4%)	26 (10.4%)	23 (10.3%)	32 (15.3%)	32 (16.7%)	23 (12.9%)	16 (9.5%)	15 (9.9%)	8 (6.1%)	3 (3.4%)
気管支炎 Bronchitis	113 (38.2%)	30 (10.1%)	28 (9.5%)	34 (12.3%)	24 (9.6%)	22 (9.9%)	15 (7.2%)	16 (8.3%)	16 (9.0%)	8 (4.7%)	14 (9.2%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
インフルエンザ Influenza	72 (24.3%)	20 (6.8%)	9 (3.1%)	14 (5.1%)	16 (6.4%)	11 (4.9%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	71 (24.0%)	6 (2.0%)	13 (4.4%)	20 (7.2%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	7 (3.9%)	7 (4.1%)	15 (9.9%)	10 (7.6%)	2 (2.3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	64 (21.6%)	18 (6.1%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	9 (4.3%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	7 (4.1%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	63 (21.3%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)	10 (3.6%)	12 (4.8%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	56 (18.9%)	8 (2.7%)	8 (2.7%)	9 (3.3%)	12 (4.8%)	11 (4.9%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	49 (16.6%)	13 (4.4%)	17 (5.8%)	14 (5.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	0	3 (2.3%)	2 (2.3%)
肺炎 Pneumonia	47 (15.9%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	1 (0.8%)	2 (2.3%)
帯状疱疹 Herpes zoster	45 (15.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	43 (14.5%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	42 (14.2%)	7 (2.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	2 (1.5%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	35 (11.8%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	34 (11.5%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
中耳炎 Otitis media	32 (10.8%)	4 (1.4%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	31 (10.5%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	26 (8.8%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	25 (8.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	11 (4.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	22 (7.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	20 (6.8%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	20 (6.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	3 (2.3%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	18 (6.1%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
ウイルス感染 Viral infection	18 (6.1%)	11 (3.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	17 (5.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	5 (3.8%)	1 (1.1%)
皮膚感染 Skin infection	16 (5.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
喉頭炎 Laryngitis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	13 (4.4%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
膀胱炎 Cystitis	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
耳感染 Ear infection	12 (4.1%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (2.3%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	11 (3.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	11 (3.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	11 (3.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	11 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	10 (3.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
せつ Furuncle	10 (3.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0
爪囲炎 Paronychia	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
迷路炎 Labyrinthitis	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
眼感染 Eye infection	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
単純ヘルペス Herpes simplex	7 (2.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
憩室炎 Diverticulitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	276 (93.2%)	203 (68.6%)	187 (63.6%)	145 (52.5%)	136 (54.4%)	112 (50.2%)	100 (47.8%)	100 (52.1%)	88 (49.4%)	82 (48.5%)	65 (42.8%)	45 (34.4%)	15 (17.0%)
関節痛 Arthralgia	196 (66.2%)	90 (30.4%)	84 (28.6%)	61 (22.1%)	54 (21.6%)	33 (14.8%)	38 (18.2%)	31 (16.1%)	27 (15.2%)	26 (15.4%)	21 (13.8%)	14 (10.7%)	3 (3.4%)
背部痛 Back pain	125 (42.2%)	35 (11.8%)	33 (11.2%)	22 (8.0%)	20 (8.0%)	16 (7.2%)	16 (7.7%)	14 (7.3%)	18 (10.1%)	12 (7.1%)	11 (7.2%)	9 (6.9%)	0
四肢痛 Pain in extremity	107 (36.1%)	28 (9.5%)	27 (9.2%)	19 (6.9%)	20 (8.0%)	14 (6.3%)	15 (7.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	11 (6.5%)	7 (4.6%)	4 (3.1%)	3 (3.4%)
関節炎 Arthritis	101 (34.1%)	53 (17.9%)	36 (12.2%)	10 (3.6%)	15 (6.0%)	6 (2.7%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	93 (31.4%)	35 (11.8%)	27 (9.2%)	18 (6.5%)	15 (6.0%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	5 (3.8%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	77 (26.0%)	16 (5.4%)	18 (6.1%)	19 (6.9%)	11 (4.4%)	5 (2.2%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
関節腫脹 Joint swelling	67 (22.6%)	19 (6.4%)	13 (4.4%)	17 (6.2%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	3 (3.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	67 (22.6%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
変形性関節症 Osteoarthritis	59 (19.9%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	9 (4.0%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	8 (4.5%)	12 (7.1%)	6 (3.9%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
滑液包炎 Bursitis	53 (17.9%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頚部痛 Neck pain	46 (15.5%)	11 (3.7%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
腱炎 Tendonitis	37 (12.5%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	29 (9.8%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	0	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
滑膜炎 Synovitis	28 (9.5%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	8 (3.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
線維筋痛 Fibromyalgia	27 (9.1%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	7 (3.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	26 (8.8%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	26 (8.8%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
骨減少症 Osteopenia	24 (8.1%)	2 (0.7%)	12 (4.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	3 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	24 (8.1%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (2.3%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	23 (7.8%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	21 (7.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
弾発指 Trigger finger	19 (6.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	16 (5.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
筋力低下 Muscular weakness	15 (5.1%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	15 (5.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	15 (5.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
関節硬直 Joint stiffness	14 (4.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	13 (4.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
多発性関節炎 Polyarthritis	13 (4.4%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外骨腫 Exostosis	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
関節滲出液 Joint effusion	12 (4.1%)	5 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
脊椎痛 Spinal pain	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.8%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	10 (3.4%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	9 (3.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	7 (2.4%)	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腱鞘炎 Tenosynovitis	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	257 (86.8%)	154 (52.0%)	131 (44.6%)	101 (36.6%)	76 (30.4%)	61 (27.4%)	66 (31.6%)	78 (40.6%)	54 (30.3%)	44 (26.0%)	37 (24.3%)	29 (22.1%)	5 (5.7%)
悪心 Nausea	142 (48.0%)	63 (21.3%)	40 (13.6%)	30 (10.9%)	21 (8.4%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	16 (9.0%)	11 (6.5%)	11 (7.2%)	8 (6.1%)	1 (1.1%)
下痢 Diarrhoea	115 (38.9%)	51 (17.2%)	27 (9.2%)	28 (10.1%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	16 (7.7%)	15 (7.8%)	9 (5.1%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	6 (4.6%)	3 (3.4%)
嘔吐 Vomiting	89 (30.1%)	27 (9.1%)	24 (8.2%)	19 (6.9%)	13 (5.2%)	9 (4.0%)	15 (7.2%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	61 (20.6%)	16 (5.4%)	17 (5.8%)	10 (3.6%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	60 (20.3%)	28 (9.5%)	21 (7.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	4 (1.9%)	11 (5.7%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
腹痛 Abdominal pain	51 (17.2%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	10 (3.6%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	7 (3.3%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
便秘 Constipation	51 (17.2%)	7 (2.4%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (3.3%)	1 (0.8%)	0
消化不良 Dyspepsia	40 (13.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	32 (10.8%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
齲歯 Dental caries	31 (10.5%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
歯痛 Toothache	31 (10.5%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
胃炎 Gastritis	23 (7.8%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
口内乾燥 Dry mouth	22 (7.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	21 (7.1%)	2 (0.7%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	20 (6.8%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	20 (6.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
嚥下障害 Dysphagia	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	18 (6.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腸憩室 Diverticulum intestinal	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
大腸炎 Colitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
歯周病 Periodontal disease	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
口内炎 Stomatitis	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	256 (86.5%)	146 (49.3%)	110 (37.4%)	86 (31.2%)	66 (26.4%)	61 (27.4%)	55 (26.3%)	50 (26.0%)	44 (24.7%)	51 (30.2%)	35 (23.0%)	21 (16.0%)	5 (5.7%)
発疹 Rash	98 (33.1%)	31 (10.5%)	21 (7.1%)	18 (6.5%)	13 (5.2%)	14 (6.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	9 (5.3%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
脱毛症 Alopecia	53 (17.9%)	22 (7.4%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
紅斑 Erythema	37 (12.5%)	13 (4.4%)	9 (3.1%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	1 (0.8%)	0
そう痒症 Pruritus	35 (11.8%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0	1 (1.1%)
蕁麻疹 Urticaria	32 (10.8%)	14 (4.7%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
斑状出血 Ecchymosis	25 (8.4%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	25 (8.4%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	24 (8.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	24 (8.1%)	13 (4.4%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	23 (7.8%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	21 (7.1%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	20 (6.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	2 (2.3%)
皮膚炎 Dermatitis	20 (6.8%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	20 (6.8%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
湿疹 Eczema	19 (6.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	19 (6.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.5%)	1 (1.1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
寝汗 Night sweats	17 (5.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	16 (5.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	15 (5.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	12 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
皮膚病変 Skin lesion	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
ざ瘡 Acne	11 (3.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
酒さ Rosacea	9 (3.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
水疱 Blister	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
丘疹 Papule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
乾癬 Psoriasis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑 Macule	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	247 (83.4%)	140 (47.3%)	112 (38.1%)	77 (27.9%)	58 (23.2%)	61 (27.4%)	34 (16.3%)	38 (19.8%)	37 (20.8%)	29 (17.2%)	22 (14.5%)	16 (12.2%)	7 (8.0%)
疲労 Fatigue	137 (46.3%)	67 (22.6%)	50 (17.0%)	22 (8.0%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	5 (3.3%)	4 (3.1%)	3 (3.4%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	83 (28.0%)	27 (9.1%)	23 (7.8%)	11 (4.0%)	14 (5.6%)	19 (8.5%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	14 (7.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
発熱 Pyrexia	82 (27.7%)	39 (13.2%)	13 (4.4%)	15 (5.4%)	13 (5.2%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	8 (4.2%)	3 (1.7%)	9 (5.3%)	7 (4.6%)	3 (2.3%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	71 (24.0%)	12 (4.1%)	18 (6.1%)	18 (6.5%)	2 (0.8%)	12 (5.4%)	9 (4.3%)	5 (2.6%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	49 (16.6%)	15 (5.1%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
疼痛 Pain	45 (15.2%)	13 (4.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
悪寒 Chills	20 (6.8%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	20 (6.8%)	13 (4.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	14 (4.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	13 (4.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
倦怠感 Malaise	12 (4.1%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
胸痛 Chest pain	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
無力症 Asthenia	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
浮腫 Oedema	8 (2.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	244 (82.4%)	134 (45.3%)	116 (39.5%)	85 (30.8%)	71 (28.4%)	52 (23.3%)	45 (21.5%)	51 (26.6%)	34 (19.1%)	33 (19.5%)	29 (19.1%)	17 (13.0%)	5 (5.7%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭痛 Headache	156 (52.7%)	72 (24.3%)	48 (16.3%)	31 (11.2%)	29 (11.6%)	16 (7.2%)	13 (6.2%)	17 (8.9%)	14 (7.9%)	7 (4.1%)	7 (4.6%)	9 (6.9%)	0
浮動性めまい Dizziness	65 (22.0%)	19 (6.4%)	19 (6.5%)	16 (5.8%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	8 (4.2%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0
片頭痛 Migraine	64 (21.6%)	23 (7.8%)	20 (6.8%)	12 (4.3%)	9 (3.6%)	7 (3.1%)	4 (1.9%)	8 (4.2%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	40 (13.5%)	12 (4.1%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
錯感覚 Paraesthesia	37 (12.5%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)	0	2 (2.3%)
坐骨神経痛 Sciatica	22 (7.4%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	0	0	2 (1.5%)	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	18 (6.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	18 (6.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
緊張性頭痛 Tension headache	14 (4.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
失神 Syncope	13 (4.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
健忘 Amnesia	12 (4.1%)	1 (0.3%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	11 (3.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	10 (3.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
神経根障害 Radiculopathy	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
睡眠の質低下 Poor quality sleep	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	241 (81.4%)	129 (43.6%)	97 (33.0%)	89 (32.2%)	70 (28.0%)	67 (30.0%)	60 (28.7%)	56 (29.2%)	48 (27.0%)	37 (21.9%)	38 (25.0%)	18 (13.7%)	11 (12.5%)
咳嗽 Cough	124 (41.9%)	40 (13.5%)	39 (13.3%)	27 (9.8%)	21 (8.4%)	13 (5.8%)	20 (9.6%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	9 (5.3%)	12 (7.9%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
呼吸困難 Dyspnoea	71 (24.0%)	21 (7.1%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	10 (4.0%)	10 (4.5%)	4 (1.9%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	47 (15.9%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	47 (15.9%)	10 (3.4%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	10 (4.0%)	7 (3.1%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	4 (2.4%)	8 (5.3%)	3 (2.3%)	0
鼻閉 Nasal congestion	40 (13.5%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (2.3%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	36 (12.2%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	34 (11.5%)	13 (4.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
喘息 Asthma	33 (11.1%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)	13 (4.7%)	7 (2.8%)	5 (2.2%)	4 (1.9%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	0	1 (1.1%)
胸膜炎 Pleurisy	29 (9.8%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
咽喉刺激感 Throat irritation	23 (7.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	22 (7.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
鼻出血 Epistaxis	21 (7.1%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
湿性咳嗽 Productive cough	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
喘鳴 Wheezing	19 (6.4%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	13 (4.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	6 (3.1%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	10 (3.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.1%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	9 (3.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (2.3%)
気管支痙攣 Bronchospasm	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
発声障害 Dysphonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
鼻乾燥 Nasal dryness	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
臨床検査 Investigations	227 (76.7%)	93 (31.4%)	70 (23.8%)	36 (13.0%)	42 (16.8%)	45 (20.2%)	42 (20.1%)	56 (29.2%)	62 (34.8%)	50 (29.6%)	47 (30.9%)	34 (26.0%)	8 (9.1%)
胸部X線 Chest X-ray	47 (15.9%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	10 (5.9%)	6 (3.9%)	5 (3.8%)	3 (3.4%)
体重増加 Weight increased	42 (14.2%)	18 (6.1%)	14 (4.8%)	4 (1.4%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	38 (12.8%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
体重減少 Weight decreased	35 (11.8%)	13 (4.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	29 (9.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)
四肢X線 X-ray limb	26 (8.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
心電図 Electrocardiogram	25 (8.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)
骨密度測定法 Bone densitometry	22 (7.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	6 (3.1%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	20 (6.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (2.3%)
乳房撮影 Mammogram	20 (6.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	7 (4.1%)	2 (1.3%)	4 (3.1%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	18 (6.1%)	14 (4.7%)	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	18 (6.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	4 (2.6%)	0	1 (1.1%)
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
脊椎X線 Spinal X-ray	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
皮膚生検 Biopsy skin	14 (4.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	3 (2.3%)	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	14 (4.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	14 (4.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	0	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
関節鏡検査 Arthroscopy	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	2 (1.5%)	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	13 (4.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	12 (4.1%)	0	0	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	12 (4.1%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
心雑音 Cardiac murmur	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	11 (3.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	10 (3.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
腎生検 Biopsy kidney	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	9 (3.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	9 (3.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
X線 X-ray	9 (3.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
乳房生検 Biopsy breast	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓負荷試験 Cardiac stress test	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
膀胱鏡検査 Cystoscopy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
心筋血流スキャン Scan myocardial perfusion	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	6 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	221 (74.7%)	88 (29.7%)	83 (28.2%)	67 (24.3%)	61 (24.4%)	56 (25.1%)	53 (25.4%)	57 (29.7%)	45 (25.3%)	39 (23.1%)	40 (26.3%)	29 (22.1%)	10 (11.4%)
処置による疼痛 Procedural pain	70 (23.6%)	3 (1.0%)	17 (5.8%)	11 (4.0%)	11 (4.4%)	14 (6.3%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	13 (8.6%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
挫傷 Contusion	66 (22.3%)	19 (6.4%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	9 (3.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	8 (4.2%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	7 (5.3%)	1 (1.1%)
転倒 Fall	58 (19.6%)	9 (3.0%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	11 (4.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	12 (7.9%)	7 (5.3%)	2 (2.3%)
靭帯捻挫 Ligament sprain	35 (11.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
肉離れ Muscle strain	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
足骨折 Foot fracture	32 (10.8%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
裂傷 Laceration	30 (10.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	28 (9.5%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
歯牙破折 Tooth fracture	24 (8.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	18 (6.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
交通事故 Road traffic accident	15 (5.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
創傷 Wound	15 (5.1%)	0	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
上顆炎 Epicondylitis	13 (4.4%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
関節損傷 Joint injury	12 (4.1%)	0	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	12 (4.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
靭帯断裂 Ligament rupture	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
肋骨骨折 Rib fracture	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
擦過傷 Excoriation	8 (2.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
サンバーン Sunburn	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
熱傷 Thermal burn	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
手首関節骨折 Wrist fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭部損傷 Head injury	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	2 (2.3%)
精神障害 Psychiatric disorders	180 (60.8%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	40 (14.5%)	36 (14.4%)	24 (10.8%)	19 (9.1%)	28 (14.6%)	16 (9.0%)	21 (12.4%)	14 (9.2%)	7 (5.3%)	1 (1.1%)
不眠症 Insomnia	110 (37.2%)	23 (7.8%)	30 (10.2%)	22 (8.0%)	12 (4.8%)	8 (3.6%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
うつ病 Depression	95 (32.1%)	26 (8.8%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	9 (4.0%)	5 (2.4%)	10 (5.2%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
不安 Anxiety	61 (20.6%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	15 (6.0%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	144 (48.6%)	42 (14.2%)	38 (12.9%)	29 (10.5%)	30 (12.0%)	28 (12.6%)	21 (10.0%)	18 (9.4%)	22 (12.4%)	20 (11.8%)	15 (9.9%)	8 (6.1%)	5 (5.7%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
低カリウム血症 Hypokalaemia	36 (12.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	3 (3.4%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	26 (8.8%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
食欲減退 Decreased appetite	24 (8.1%)	9 (3.0%)	1 (0.3%)	7 (2.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	24 (8.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	21 (7.1%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	5 (2.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0
脱水 Dehydration	19 (6.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
高血糖 Hyperglycaemia	16 (5.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	15 (5.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
体液貯留 Fluid retention	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
痛風 Gout	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)	0
血管障害 Vascular disorders	134 (45.3%)	51 (17.2%)	35 (11.9%)	23 (8.3%)	23 (9.2%)	14 (6.3%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	11 (6.2%)	17 (10.1%)	7 (4.6%)	6 (4.6%)	0
高血圧 Hypertension	74 (25.0%)	15 (5.1%)	20 (6.8%)	13 (4.7%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	8 (3.8%)	12 (6.3%)	6 (3.4%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	21 (7.1%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	13 (4.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
ほてり Hot flush	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	11 (3.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
血腫 Haematoma	9 (3.0%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
潮紅 Flushing	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
眼障害 Eye disorders	133 (44.9%)	36 (12.2%)	35 (11.9%)	26 (9.4%)	19 (7.6%)	19 (8.5%)	18 (8.6%)	18 (9.4%)	12 (6.7%)	16 (9.5%)	12 (7.9%)	5 (3.8%)	0
眼乾燥 Dry eye	33 (11.1%)	7 (2.4%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
白内障 Cataract	27 (9.1%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
霧視 Vision blurred	14 (4.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	9 (3.0%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
眼瞼炎 Blepharitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
上強膜炎 Episcleritis	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
緑内障 Glaucoma	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	127 (42.9%)	55 (18.6%)	32 (10.9%)	26 (9.4%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	12 (5.7%)	11 (5.7%)	9 (5.1%)	10 (5.9%)	5 (3.3%)	5 (3.8%)	1 (1.1%)
貧血 Anaemia	44 (14.9%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	32 (10.8%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.9%)	9 (3.6%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
白血球減少症 Leukopenia	27 (9.1%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	15 (5.1%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	13 (4.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	114 (38.5%)	35 (11.8%)	29 (9.9%)	24 (8.7%)	12 (4.8%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	7 (3.6%)	7 (3.9%)	9 (5.3%)	5 (3.3%)	9 (6.9%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	13 (4.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
月経過多 Menorrhagia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	109 (36.8%)	33 (11.1%)	23 (7.8%)	14 (5.1%)	13 (5.2%)	17 (7.6%)	18 (8.6%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	6 (3.6%)	11 (7.2%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
蛋白尿 Proteinuria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	16 (5.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (2.3%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血尿 Haematuria	16 (5.4%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (2.3%)
頻尿 Pollakiuria	15 (5.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
尿失禁 Urinary incontinence	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
尿意切迫 Micturition urgency	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
急性腎不全 Acute kidney injury	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	101 (34.1%)	18 (6.1%)	28 (9.5%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	14 (6.3%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	5 (3.8%)	2 (2.3%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	73 (24.7%)	12 (4.1%)	19 (6.5%)	11 (4.0%)	6 (2.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	16 (5.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
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)	100 (33.8%)	8 (2.7%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	13 (5.2%)	13 (5.8%)	15 (7.2%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	10 (5.9%)	12 (7.9%)	7 (5.3%)	2 (2.3%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	14 (4.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	14 (4.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	86 (29.1%)	21 (7.1%)	11 (3.7%)	19 (6.9%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	11 (5.7%)	11 (6.2%)	11 (6.5%)	4 (2.6%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
動悸 Palpitations	24 (8.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	2 (1.5%)	0
狭心症 Angina pectoris	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	11 (3.7%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	69 (23.3%)	14 (4.7%)	10 (3.4%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	2 (0.9%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	6 (4.6%)	1 (1.1%)
回転性めまい Vertigo	31 (10.5%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
耳痛 Ear pain	20 (6.8%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
耳鳴 Tinnitus	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
内分泌障害 Endocrine disorders	40 (13.5%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	25 (8.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	27 (9.1%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
胆石症 Cholelithiasis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
有害事象発現例数	215 (72.6%)	152 (51.4%)	99 (33.7%)	70 (25.4%)	69 (27.6%)	67 (30.0%)	59 (28.2%)	52 (27.1%)	45 (25.3%)	43 (25.4%)	36 (23.7%)	32 (24.4%)	8 (9.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	154 (52.0%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	52 (18.8%)	48 (19.2%)	45 (20.2%)	41 (19.6%)	46 (24.0%)	35 (19.7%)	29 (17.2%)	31 (20.4%)	23 (17.6%)	5 (5.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	72 (24.3%)	17 (5.7%)	24 (8.2%)	18 (6.5%)	14 (5.6%)	15 (6.7%)	13 (6.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	7 (4.1%)	6 (3.9%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
副鼻腔炎 Sinusitis	50 (16.9%)	12 (4.1%)	12 (4.1%)	15 (5.4%)	10 (4.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	7 (3.9%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	6 (2.2%)	6 (2.4%)	9 (4.0%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	5 (2.8%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
気管支炎 Bronchitis	38 (12.8%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
インフルエンザ Influenza	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	14 (4.7%)	2 (0.7%)	0	4 (1.4%)	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	13 (4.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	24 (8.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
中耳炎 Otitis media	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
皮膚感染 Skin infection	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
膀胱炎 Cystitis	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
耳感染 Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	4 (1.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
せつ Furuncle	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
爪囲炎 Paronychia	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	47 (15.9%)	31 (10.5%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	8 (3.2%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	4 (2.4%)	0	3 (2.3%)	0
関節痛 Arthralgia	19 (6.4%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
背部痛 Back pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頚部痛 Neck pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	64 (21.6%)	38 (12.8%)	19 (6.5%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
悪心 Nausea	37 (12.5%)	27 (9.1%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
下痢 Diarrhoea	21 (7.1%)	12 (4.1%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
嘔吐 Vomiting	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
大腸炎 Colitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	51 (17.2%)	26 (8.8%)	15 (5.1%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
発疹 Rash	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
脱毛症 Alopecia	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
紅斑 Erythema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	6 (2.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	4 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	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	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
乾癬 Psoriasis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑 Macule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	58 (19.6%)	36 (12.2%)	18 (6.1%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
疲労 Fatigue	23 (7.8%)	17 (5.7%)	9 (3.1%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
疼痛 Pain	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
悪寒 Chills	6 (2.0%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	52 (17.6%)	33 (11.1%)	14 (4.8%)	9 (3.3%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭痛 Headache	34 (11.5%)	24 (8.1%)	9 (3.1%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	49 (16.6%)	16 (5.4%)	10 (3.4%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
咳嗽 Cough	13 (4.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	10 (3.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
鼻閉 Nasal congestion	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	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	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	46 (15.5%)	32 (10.8%)	11 (3.7%)	3 (1.1%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
胸部X線 Chest X-ray	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
体重増加 Weight increased	11 (3.7%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢X線 X-ray limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨密度測定法 Bone densitometry	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
乳房撮影 Mammogram	0	0	0	0	0	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	8 (2.7%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎X線 Spinal X-ray	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
X線 X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓負荷試験 Cardiac stress test	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱鏡検査 Cystoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋血流スキャン Scan myocardial perfusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	0	0	0	0	0	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	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭部損傷 Head injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	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	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
高血圧 Hypertension	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	32 (10.8%)	17 (5.7%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
貧血 Anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	6 (2.0%)	0	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	9 (3.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	9 (3.0%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
蛋白尿 Proteinuria	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血尿 Haematuria	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 Acute kidney injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
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 (4.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
動悸 Palpitations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820