BEL112233試験（旧番号：HGS1006-C1066）

BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）

1. 治験の標題

A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 in the United States

2. 報告書番号

2015N252490_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同治験（米国の 51 施設）

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2008 年 8 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 3 月 26 日

6. 開発のフェーズ

第 IIIB 相

7. 目的

- BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）を完了した米国の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及び忍容性を評価する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの生活の質（QOL）に対する長期的な影響を評価する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期有効性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、第 III 相の BEL110751 試験を完了した米国の 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。なお、BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者は、別の非盲検長期継続投与試験である BEL112234 試験に移行することができた。

本継続投与試験への組入れに同意した適格な被験者にベリムマブを 28 日ごとに 1 時間かけて静脈内投与した。先行の BEL110751 試験参加中に受けていた標準治療を本試験でも引

き続き併用することとした。本試験は最終被験者の組入れから 5 年経過するか、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。

治験実施計画書作成時点では、先行試験でベリムマブ 1 又は 10 mg/kg の投与を受けていた被験者は同用量を継続することとし、プラセボの投与を受けていた被験者はベリムマブ 10 mg/kg を投与することとした。その後治験実施計画書を改訂し、1 mg/kg の投与を受けていた被験者は 10 mg/kg に増量した（改訂第 1 版）。

本試験では被験者の長期安全性を評価した。また、治験責任医師は各来院時に被験者の臨床評価を行うこととした。更に、有効性、バイオマーカー及び QOL を探索的に評価することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

BEL110751 試験で 72 週の来院時までを完了し、BEL110751 試験の治験薬最終投与（ベリムマブ又はプラセボ）から 4 週間後（最短 2 週間後、最大 8 週間後）に本試験でのベリムマブの初回投与を受けることができる SLE 患者を適格とした。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）が認められないこと、被験者に過度のリスクが生じる可能性がある有害事象が第 III 相試験で発現していないこと、本試験への参加が適切でないと治験責任医師が判断するような他の内科的疾患、臨床検査値異常又は状態がないことも条件とした。

10. 治療及び投与

治験薬（ベリムマブ）は 28 日ごとに 1 又は 10 mg/kg を静脈内投与することとした（1 mg/kg は治験実施計画書第 1 改訂まで）。

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。

- 1 mg/kg 投与用：凍結乾燥ベリムマブ 120 mg/5 mL バイアル
- 10 mg/kg 投与用：凍結乾燥ベリムマブ 400 mg/20 mL バイアル

120 mg 製剤は 3 種類、400 mg 製剤は 7 種類のロットを使用した。

試験期間中、臨床症状の変化により治験責任医師が必要と判断した場合は併用薬を変更できることとした（追加、中止、変更、用量の調整等）。また、他の治験薬、抗腫瘍壊死因子（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）、生物学的製剤［例：リツキシマブ、アバタセプト、インターロイキン-1 受容体阻害薬（Anakinra）］、シクロホスファミド（静脈内投与）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

安全性の評価として治験薬の曝露、有害事象、臨床検査値の変動、バイタルサイン、免疫原性及び Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）を含めた。

健康関連 QOL の評価は 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）version 2 と Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）により行った。

有効性の主要評価項目は SLE responder index（SRI）レスポンダー率とし、この他に Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、医師による全般的評価（PGA）、SLE Flare Index（SFI）、ステロイド投与量、バイオマーカー［抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、補体、尿蛋白、IgG、B リンパ球刺激因子（BLyS）、B 細胞サブセット］を含めた。

治験実施計画書では SLICC 障害指数を有効性の評価項目としていた。しかし、SLICC 障害指数は安全性関連のイベントによるスコアであり、外部の委員会では安全性の評価項目とみなされている。そのため、SLICC 障害指数は安全性の評価項目に変更した。

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 BEL1107551 試験を完了し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

SLICC 障害指数のメタアナリシスの一部として本試験の中間解析を行った（データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。この解析では正式なデータ固定は行わなかった。また、ベリムマブの製造承認申請のために安全性の中間解析を行った（データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

今回、安全性、健康関連 QOL 及び有効性の最終解析を行った（最終データ：2015 年 3 月 26 日）。

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、BEL112233 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 BEL112233 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 BEL112233 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 90 mg/dL 未満又は C4 が 16 mg/dL 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. 解析手法

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ず、すべての解析は探索的に実施した。すべての解析は要約統計量を用いて行った。

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。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験の初回投与時を起点とした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は、BEL112233 試験でのベリムマブの初回投与時を起点とした。したがって、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、本 BEL112233 試験の解析に先行試験のデータが含まれている。

有効性及び QOL の評価では、試験の進行に伴い中止例が増加していくため、特に試験の後半では選択バイアスが発生する可能性があることに注意が必要である。

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

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。

12.4.1. 有効性

有効性及びバイオマーカーはベリムマブ初回投与から 24 週間ごとに評価した。ただし、血清 IgG は 1 年目は 24 及び 48 週時、2 年目以降は 48 週時に評価した。BLyS は 8 週フォローアップ時に評価した。

主要評価項目：SRI レスポンダー率

主要評価項目は、評価時点ごとの SRI レスポンダー率とした。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）をすべて満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（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）

評価時点ごとの SRI レスポンダーの割合を投与群ごとに示した。

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投与群ごとに要約した。

BILAG

先行試験でベースライン前に 1 回以上の評価を実施しているため、ベースライン前のいずれのデータも評価に使用した。BILAG レスポンダー数と割合を評価時点及び投与群ごとに示した。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、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投与群ごとに要約した。

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投与群ごとに要約した。

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投与群ごとに示した。

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 SLE flare がみられた被験者数及び割合、重度の SLE flare がみられた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。

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 SFI による SLE flare までの期間とし、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。重度の 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投与群及び来院日ごとに要約した。

規定の各評価時点にステロイド投与量が 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%減量できた日数を投与群ごとに要約した。ベースライン後のすべての記録における、基準を満たした日数を累積した。ベースラインにステロイドの投与を受けていない被験者はこの解析から除外した。

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、試験期間中に 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、7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を評価時点ごと、投与群ごとに要約した。

12.4.2. バイオマーカー

各評価時点の B 細胞サブセットの変化量及び変化率を要約した。

尿蛋白の解析では尿蛋白／クレアチニン比（mg/mg）を用いた。尿蛋白の変化量及び変化率を評価時点及び投与群ごとに要約した。ベースラインの尿蛋白が基準値（0.5 g/24 hr 以下）又は高値（0.5 g/24 hr 超）の被験者数及び割合を要約した。試験期間中の尿蛋白値の変動を要約した。

IgG、自己抗体（抗 dsDNA 抗体）、BLyS 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を投与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。

IgG のベースラインからの変動（基準範囲に基づく）を評価時点ごとに要約した。各評価時点における IgG 値が基準値下限未満であった被験者数及び割合を示し、ベースラインの IgG の状態別（基準値下限未満又は以上）にも示した。

血清クレアチニン値のベースラインからの変化量及び変化率を投与群及び評価時点ごとに要約した。

12.4.3. 安全性

安全性の評価項目は治験薬の曝露、有害事象、臨床検査値の変動、免疫原性及び SLICC 障害指数とした。なお、治験実施計画書では SLICC 障害指数を有効性の評価項目に含めたが、解析時には安全性の評価項目に変更した。

治験薬の曝露

治験薬の曝露として、ベリムマブの投与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 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。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

臨床検査値は 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。

---

[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。

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、評価時点ごと、投与群ごとに集計した。年ごとの集計では、対象期間に複数回数の評価が行われている場合は、最も遅い日のデータを用いた。

血清クレアチニンがベースラインから 25%以上増加した被験者、2 倍以上に増加した被験者、25%以上減少した被験者の割合を求めた。

SLICC 障害指数

SLICC 障害指数は 48 週ごと及び終了／中止時に評価した。SLICC 障害指数のスコアとベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに集計した。

SLICC 障害指数は臓器系の永続的障害の評価尺度であり、時間の経過とともに増加する。一度「あり」となった項目では症状が改善したとしても「あり」のままとなる。少数の被験者で SLICC 障害指数が誤って判定され、スコアがベースラインから減少していた。この誤りが先行試験で発生していた場合、データを修正することができなかった。そのため、SLICC 障害指数の集計では Worst Observation Carried Forward（WOCF）法を用いた。WOCF 法では、試験期間中にスコアが減少した場合にはそれ以前の最悪値で置き換えた。WOCF で置き変えた後の値を用いて総スコアを算出し、集計及び報告に用いた。

12.4.4. QOL

SF-36 による評価を 48 週間ごと及び試験終了／中止時に実施した。SF-36 の下位尺度の総スコア及びサマリースコアのベースラインからの変化量を投与群及び評価時点ごとに要約した。

FACIT-F による評価を 48 週間ごと及び試験終了／中止時に実施した。FACIT-F スコアのベースラインからの変化量、FACIT-F スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合を投与群及び評価時点ごとに要約した。ベースラインの FACIT-F スコアが 4 点未満の被験者は改善なしとみなした。

13. 最終解析時の結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

先行試験（BEL110751 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。合計 826 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。先行試験では、米国の被験者のみが本 BEL112233 試験に移行することができ、米国以外の被験者は別の非盲検長期継続投与試験である BEL112234 試験に移行することができた。先行試験で無作為化された被験者のうち 32%（268/826 例）が、ベリムマブの非盲検投与を受けるために BEL112233 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 (%)
BEL110751 試験			
無作為化された被験者	277 (100)	549 (100)	826 (100)
完了した被験者	186 (67.1)	390 (71.0)	576 (69.7)
BEL112233 試験に移行した被験者	91 (32.9)	177 (32.2)	268 (32.4)
BEL112233 試験の MITT 集団	91 (32.9)	177 (32.2)	268 (32.4)

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.1
注：無作為化された被験者数を分母として割合を算出した。

BEL112233 試験の被験者の内訳を表 2 に示す。BEL112233 試験では、組み入れられた 268 例全例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。140 例（52%）が試験を完了し、128 例（48%）が中止した。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（24%）、有害事象（20%）、その他（17%）であった。

表 2　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=91 n (%)	ベリムマブ群 N=177 n (%)	合計 N=268 n (%)
組み入れられた被験者	91 (100)	177 (100)	268 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者 [1]	91 (100)	177 (100)	268 (100)
試験完了 [2]	45 (49.5)	95 (53.7)	140 (52.2)
試験中止 [2]	46 (50.5)	82 (46.3)	128 (47.8)
中止理由 [3]			
有害事象	10 (21.7)	15 (18.3)	25 (19.5)
有効性欠如	5 (10.9)	9 (11.0)	14 (10.9)
追跡不能	3 (6.5)	9 (11.0)	12 (9.4)
服薬不遵守	3 (6.5)	3 (3.7)	6 (4.7)
その他	11 (23.9)	11 (13.4)	22 (17.2)
治験責任医師による判断	5 (10.9)	12 (14.6)	17 (13.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (1.2)	1 (0.8)
被験者の希望	9 (19.6)	22 (26.8)	31 (24.2)

Data Source: BEL112233 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。

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）全例がベリムマブの投与を受けたため、268 例全例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 90 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（250/268 例、93%）。年齢の平均値（SD）は 42.8 歳（11.33）、範囲は 21～72 歳であった。被験者の 19%はヒスパニック／ラテン系民族であった。人種は黒人ーアフリカ系アメリカ人が 21%、アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 3%、アジア人が 5%、白人が 69%、Mixed race が 2%であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 28.4 kg/m^2（7.43）、体重の範囲は 43～178 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=268
性別, n (%)	
女性	250 (93.3)
男性	18 (6.7)
年齢（歳）	
平均値（SD）	42.8 (11.33)
年齢, n (%)	
45 歳以下	162 (60.4)
45 歳超 65 歳未満	98 (36.6)
65 歳以上 75 歳未満	8 (3.0)
75 歳以上	0
体重（kg）	
平均値（SD）	76.0 (22.16)
中央値（範囲）	72.2 (43, 178)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	28.4 (7.43)
地域, n(%)	
米国／カナダ [1]	268 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	52 (19.4)
非ヒスパニック／ラテン民族	216 (80.6)
人種, n (%)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	57 (21.3)
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	8 (3.0)
アジア人	13 (4.9)
白人	186 (69.4)
Mixed race	4 (1.5)

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.9, Table 1.23
1. BEL112233 試験では米国の被験者のみ組み入れた。

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、98%）、関節炎（96%）、頬部紅斑（72%）、日光過敏（71%）、免疫異常（63%）、口腔潰瘍（56%）、抗 dsDNA 抗体（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又は BEL112233 試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 5.9 年、範囲は 0～36 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（70%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 7.8 点（3.86）であった。ベースラインの PGA スコアの平均値（SD）は 1.2

点（0.60）であり、被験者の多く（70%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。ベースラインに BILAG による評価でカテゴリーB の臓器系が 1 つ以上みられた被験者は 76%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 65 例（24%）であった。被験者の 44%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）。SLICC 障害指数による臓器系障害は軽度であり、SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 1.2 点（1.51）であった。被験者のほとんど（87%）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（BEL110751 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、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、先行試験中に疾患活動性の改善がみられていた。先行試験（BEL110751 試験）では、プラセボ群（275 例）におけるベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値（SD）は 9.8 点（3.97）であり、そのうち本試験に移行した 91 例における本試験でのベースラインは 5.6 点（3.59）であった。PGA スコアの平均値（SD）は先行試験のベースラインで 1.48 点（0.47）、本試験のベースラインで 0.80 点（0.597）であった。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 つ以上あった被験者は先行試験のベースラインで 68%、本試験のベースラインで 25%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 5.6 点（3.59）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 8.9 点（3.49）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 0.80 点（0.597）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 1.40 点（0.489）であった。更に、ベースラインに 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（25%）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（64%）。

表 4　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

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=91	ベリムマブ群 N=177	合計 N=268
SLE 罹病期間[1]（年）			
平均値（SD）	8.2 (5.97)	7.4 (7.15)	7.7 (6.77)
中央値（範囲）	6.5 (1, 25)	5.6 (0, 36)	5.9 (0, 36)
BILAG[2], n (%)			
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	23 (25.3)	114 (64.4)	137 (51.1)
1A 以上[4]	3 (3.3)	17 (9.6)	20 (7.5)
1B 以上[5]	50 (54.9)	154 (87.0)	204 (76.1)
0A かつ 0B[6]	40 (44.0)	16 (9.0)	56 (20.9)
SELENA SLEDAI スコア（点）			
平均値（SD）	5.6 (3.59)	8.9 (3.49)	7.8 (3.86)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)			
9 点以下	82 (90.1)	106 (59.9)	188 (70.1)
10 点以上	9 (9.9)	71 (40.1)	80 (29.9)
SFI, n (%)			
1 回以上の SLE flare	18 (19.8)	47 (26.6)	65 (24.3)
1 回以上の重度の SLE flare	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.7)
PGA スコア（点）			
平均値（SD）	0.80 (0.597)	1.40 (0.489)	1.19 (0.600)
PGA スコア, n (%)			
0～1 点	54 (59.3)	25 (14.1)	79 (29.5)
1 点超～2.5 点	37 (40.7)	151 (85.3)	188 (70.1)
2.5 点超	0	1 (0.6)	1 (0.4)
SLICC 障害指数（点）			
平均値（SD）	1.2 (1.68)	1.1 (1.41)	1.2 (1.51)
SLICC 障害指数, n (%)			
0 点	43 (47.3)	76 (42.9)	119 (44.4)
1 点以上	48 (52.7)	101 (57.1)	149 (55.6)
補体, n (%)			
C3 低値（90 mg/dL 未満）及び／又は C4 低値（16 mg/dL 未満）	41 (45.1)	78 (44.1)	119 (44.4)
上記以外	50 (54.9)	99 (55.9)	149 (55.6)
尿蛋白（g/24 hr）			
平均値（SD）	0.29 (0.457)	0.32 (0.609)	0.31 (0.561)
尿蛋白, n (%)			
0.5 g/24 hr 以下	78 (85.7)	154 (87.0)	232 (86.6)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	8 (8.8)	10 (5.6)	18 (6.7)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	4 (4.4)	7 (4.0)	11 (4.1)
2 g/24 hr 以上	1 (1.1)	6 (3.4)	7 (2.6)

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.26

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（62%）、発疹（52%）、抗 dsDNA 抗体上昇（50%）、低補体血症（44%）、脱毛（42%）であった。BILAG による重症度がベースラインに中等度～重度（カテゴリーA 又は

B）であった臓器系（上位 3 つ）は筋骨格系（59%）、皮膚粘膜症状（46%）、血液異常（12%）であった。

被験者の 36%はベースラインの FACIT-F スコアが 20 点未満であり、平均値（SD）は 26.5 点（12.42）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 94%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 32%及び 37%であった。被験者のほとんど（261 例、98%）でベースラインの 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）

疾患特性	合計 N=268
抗 dsDNA 抗体	
n	268
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	135 (50.4)
平均値（SD）, IU/mL	146.3 (62.46)
ANA[1]（力価）	
n	268
陽性（80 倍以上）, n (%)	244 (91.0)
平均値（SD）, 倍	805.4 (502.74)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	268
陽性[2], n (%)	251 (93.7)
aCL 抗体	
n	267
陽性[3], n (%)	72 (27.0)
IgG	
n	268
平均値（SD）, g/L	15.157 (6.0615)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	8 (3.0)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	91 (34.0)
IgM	
n	268
平均値（SD）, g/L	1.065 (0.7707)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	46 (17.2)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	11 (4.1)
IgA	
n	268
平均値（SD）, g/L	2.838 (1.5134)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	6 (2.2)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	34 (12.7)
C3	
n	268
平均値（SD）, mg/dL	106.8 (31.05)
低値（90 mg/dL 未満）, n (%)	86 (32.1)

疾患特性	合計 N=268
C4	
n	268
平均値（SD）, mg/dL	19.8 (9.91)
低値（16 mg/dL 未満）, n (%)	98 (36.6)
BLyS	
n	266
検出限界超, n (%)	261 (98.1)
平均値（SD）, ng/mL	1.574 (1.0818)

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.45, Table 1.46, Table 1.47
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。

ベースラインの B 細胞数を表 6 に示す。ベースラインの B 細胞数の平均値（SD）は、CD20+B 細胞が 141/μL（120.76）、CD19+B 細胞が 143/μL（121.21）、ナイーブ B 細胞が 117/μL（108.83）、活性化 B 細胞が 3/mL（3.47）であった。

表 6　ベースラインの疾患特性（B 細胞）(MITT 集団)

疾患特性	合計 N=268
CD20+B 細胞（/μL）	
n	262
平均値（SD）	140.7 (120.76)
メモリーB 細胞（CD19+/CD20+/CD27+）（/μL）	
n	262
平均値（SD）	24.5 (27.13)
ナイーブ B 細胞（CD19+/CD20+/CD27-）（/μL）	
n	262
平均値（SD）	116.6 (108.83)
活性化 B 細胞（CD19+/CD20+/CD69+）（/mL）	
n	260
平均値（SD）	2.8 (3.47)
形質細胞様細胞（CD19+/CD20+/CD138+）（/mL）	
n	261
平均値（SD）	1.8 (5.09)
SLE サブセット（CD19+/CD27BRIGHT/CD38BRIGHT）（/mL）	
n	262
平均値（SD）	0.3 (0.62)
形質細胞（CD19+/CD20-/CD138+）（/mL）	
n	261
平均値（SD）	0.7 (1.33)
短寿命形質細胞（CD19+/CD20-/CD27hi+）（/μL）	
n	262
平均値（SD）	0.3 (0.61)
CD19+B 細胞（/μL）	
n	265
平均値（SD）	143.0 (121.21)

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.48

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（27%）、ステロイド及び抗マラリア薬（18%）、抗マラリア薬のみ（15%）、ステロイド及び免疫抑制剤（12%）、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（12%）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メトトレキサートとアザチオプリンであった。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が 40 mg/日超（prednisone 換算）の被験者はいなかった。また、7.5 mg/日以下、7.5 mg/日超 40 mg/日以下であった被験者はそれぞれ 33%、32%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 7 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 6～7 年目にかけて経時的に低下した（注：7 年目以降は評価対象例数が 65 例と少数であった）。ステロイドを投与されていない（最高投与量が 0 mg/日）被験者の割合は 0～1 年目（23%）から 6～7 年目（40%）にかけて経時的に上昇し、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（41%）から 6～7 年目（22%）にかけて経時的に低下した。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、いずれも試験期間中おおむね一定していた。ステロイドの投与量の経時的な変動に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 7　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=268 n (%)	0～1 年目 N=268 n (%)	1～2 年目 N=259 n (%)	2～3 年目 N=244 n (%)	3～4 年目 N=219 n (%)	4～5 年目 N=202 n (%)	5～6 年目 N=192 n (%)	6～7 年目 N=130 n (%)	7 年目～ N=65 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）									
0 mg/日	27 (10.1)	61 (22.8)	74 (28.6)	72 (29.5)	77 (35.2)	76 (37.6)	72 (37.5)	52 (40.0)	20 (30.8)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	22 (8.2)	64 (23.9)	76 (29.3)	65 (26.6)	58 (26.5)	48 (23.8)	42 (21.9)	34 (26.2)	21 (32.3)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	109 (40.7)	109 (40.7)	91 (35.1)	71 (29.1)	56 (25.6)	50 (24.8)	55 (28.6)	28 (21.5)	17 (26.2)
40 mg/日超	109 (40.7)	34 (12.7)	17 (6.6)	35 (14.3)	27 (12.3)	26 (12.9)	23 (12.0)	16 (12.3)	7 (10.8)
不明	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.3

13.2. 有効性の結果

13.1.3.項に記載した通り、先行試験における治療によりベースラインの疾患活動性に差がみられたため、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、本試験は非盲検の長期継続投与試験であり、経時的な有効性の推移を評価するのが適切である。そのため、主要評価項目である SRI レスポンダー率とその構成要素（SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合、BILAG の悪化がない被験者の割合、PGA の悪化がない被験者の割合）では全被験者の結果とともに先行試験における治療別に結果を示すが、その他の評価項目では全被験者の結果のみを示す。

また、7 年目の 24 週時より後は、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者のデータがほとんどなく、また、8～9 年目は評価対象例数が少ない（63 例以下）。そのため、試験後期の有効性の結果の解釈には注意が必要である。このことから、有効性に関しては 7 年目の 24 週時まで（IgG は 6 年目の 48 週時まで）のデータのみを示した。

13.2.1. SRI レスポンダー率

各評価時点の SRI レスポンダー率を表 8 に示す。全体集団では、SRI レスポンダー率は 1 年目の 24 週時（41.9%）から 7 年目の 24 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 7 年目の 24 週時であった。

6 年目の 48 週時までは、SRI レスポンダー率は先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者の方がプラセボ群に無作為化された被験者よりも高かった。この違いは、先行試験でベリムマブ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高かったためと考えられた。

表 8　SRI レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

評価時点	先行試験における治療		合計 N=268 n/n (%)
	プラセボ群 (N=91) n/n (%)	ベリムマブ群 (N=177) n/n (%)	
1 年目, 24 週時	10/60 (16.7)	86/169 (50.9)	96/229 (41.9)
1 年目, 48 週時	13/56 (23.2)	89/169 (52.7)	102/225 (45.3)
2 年目, 24 週時	16/55 (29.1)	96/172 (55.8)	112/227 (49.3)
2 年目, 48 週時	16/53 (30.2)	84/151 (55.6)	100/204 (49.0)
3 年目, 24 週時	19/50 (38.0)	89/161 (55.3)	108/211 (51.2)
3 年目, 48 週時	18/46 (39.1)	90/139 (64.7)	108/185 (58.4)
4 年目, 24 週時	18/48 (37.5)	89/140 (63.6)	107/188 (56.9)
4 年目, 48 週時	20/44 (45.5)	93/130 (71.5)	113/174 (64.9)
5 年目, 24 週時	21/41 (51.2)	91/127 (71.7)	112/168 (66.7)
5 年目, 48 週時	20/43 (46.5)	78/114 (68.4)	98/157 (62.4)
6 年目, 24 週時	24/41 (58.5)	90/123 (73.2)	114/164 (69.5)
6 年目, 48 週時	11/15 (73.3)	80/108 (74.1)	91/123 (74.0)
7 年目, 24 週時	6/7 (85.7)	84/112 (75.0)	90/119 (75.6)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.1
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満の被験者は本解析から除外した。

13.2.1.1. SELENA SLEDAI

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 スコアが改善した被験者の割合を評価時点ごとに表 9 に示す。SRI レスポンダー率と同様に、全体集団における SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は 1 年目の 24 週時（44.4%）から 7 年目の 24 週時（78.2%）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 7 年目の 24 週時であった。

また、6 年目の 24 週時までは、SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者の方がプラセボ群に無作為化された被験者よりも高かった。先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、先行試験の間に SELENA SLEDAI スコアの改善がみられており、本試験のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者（8.9 点）よりも先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者（5.6 点）の方が低かった（表 4）。したがって、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善は困難であったと考えられる。

表 9 SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合（MITT 集団） 最終データ

評価時点	先行試験における治療		合計 N=268 n/n (%)
	プラセボ群 (N=91) n/n (%)	ベリムマブ群 (N=177) n/n (%)	
1 年目, 24 週時	13/65 (20.0)	91/169 (53.8)	104/234 (44.4)
1 年目, 48 週時	17/61 (27.9)	96/170 (56.5)	113/231 (48.9)
2 年目, 24 週時	18/60 (30.0)	100/172 (58.1)	118/232 (50.9)
2 年目, 48 週時	19/57 (33.3)	93/159 (58.5)	112/216 (51.9)
3 年目, 24 週時	20/54 (37.0)	94/161 (58.4)	114/215 (53.0)
3 年目, 48 週時	20/49 (40.8)	96/142 (67.6)	116/191 (60.7)
4 年目, 24 週時	18/48 (37.5)	96/143 (67.1)	114/191 (59.7)
4 年目, 48 週時	21/44 (47.7)	99/133 (74.4)	120/177 (67.8)
5 年目, 24 週時	24/41 (58.5)	91/128 (71.1)	115/169 (68.0)
5 年目, 48 週時	21/43 (48.8)	86/119 (72.3)	107/162 (66.0)
6 年目, 24 週時	26/41 (63.4)	93/124 (75.0)	119/165 (72.1)
6 年目, 48 週時	12/15 (80.0)	83/110 (75.5)	95/125 (76.0)
7 年目, 24 週時	7 /7(100.0)	86/112 (76.8)	93/119 (78.2)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.4
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満の被験者は解析から除いた。

各評価時点の SELENA SLEDAI スコア及びベースラインからの変化率を表 10 に示す。試験期間中、SELENA SLEDAI スコアは経時的に減少し、SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合の集計（表 9）と一貫性がみられた。ベースラインからの平均変化率（SD）は 1 年目の 24 週時に-27.1%（48.29）、7 年目の 24 週時に-64.9%（37.46）であった。

表 10　SELENA SLEDAI スコア及びベースラインからの変化率（MITT 集団）
最終データ

評価時点 [1]	合計 N=268	
	SELENA SLEDAI スコア	ベースラインからの変化率（%）
ベースライン [2], n	268	―
平均値（SD）	7.78 (3.863)	―
1 年目, 24 週時, n	262	252
平均値（SD）	5.20 (3.391)	-27.07 (48.293)
1 年目, 48 週時, n	256	247
平均値（SD）	4.69 (3.369)	-35.03 (40.215)
2 年目, 24 週時, n	254	246
平均値（SD）	4.69 (3.490)	-36.62 (43.778)
2 年目, 48 週時, n	238	230
平均値（SD）	4.50 (3.541)	-37.64 (47.107)
3 年目, 24 週時, n	236	228
平均値（SD）	4.44 (3.585)	-39.24 (45.178)
3 年目, 48 週時, n	214	206
平均値（SD）	4.02 (3.685)	-41.75 (59.614)
4 年目, 24 週時, n	214	206
平均値（SD）	3.96 (3.580)	-44.65 (48.176)
4 年目, 48 週時, n	200	192
平均値（SD）	3.51 (3.487)	-51.55 (44.940)
5 年目, 24 週時, n	192	184
平均値（SD）	3.61 (3.664)	-50.17 (48.956)
5 年目, 48 週時, n	185	177
平均値（SD）	3.28 (3.578)	-52.42 (46.219)
6 年目, 24 週時, n	188	180
平均値（SD）	2.88 (2.821)	-60.15 (40.292)
6 年目, 48 週時, n	139	134
平均値（SD）	3.31 (3.443)	-58.69 (42.054)
7 年目, 24 週時, n	127	125
平均値（SD）	3.17 (3.567)	-64.85 (37.459)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.3
1. 評価時点より前に被験者が試験を中止した場合は中止時のデータを用いた。このデータは次時点以降への補完はしなかった。
2. 先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。

13.2.1.2. BILAG

先行試験における BILAG の評価時点は本試験とは異なるため、BILAG のデータの解釈には注意が必要である［先行試験では 4 週間ごと（56 週時及び 64 週時を除く）、本試験では 24 週間ごとに評価］。

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 11 に示す。全体集団では、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、95%以上であった。

表 11　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	先行試験における治療		合計 N=268 n/n (%)
	プラセボ群 (N=91) n/n (%)	ベリムマブ群 (N=177) n/n (%)	
1 年目, 24 週時	84/88 (95.5)	174/177 (98.3)	258/265 (97.4)
1 年目, 48 週時	75/81 (92.6)	173/177 (97.7)	248/258 (96.1)
2 年目, 24 週時	72/77 (93.5)	174/177 (98.3)	246/254 (96.9)
2 年目, 48 週時	72/74 (97.3)	154/164 (93.9)	226/238 (95.0)
3 年目, 24 週時	67/70 (95.7)	158/166 (95.2)	225/236 (95.3)
3 年目, 48 週時	65/67 (97.0)	141/147 (95.9)	206/214 (96.3)
4 年目, 24 週時	66/66 (100.0)	144/148 (97.3)	210/214 (98.1)
4 年目, 48 週時	61/62 (98.4)	135/138 (97.8)	196/200 (98.0)
5 年目, 24 週時	58/59 (98.3)	131/133 (98.5)	189/192 (98.4)
5 年目, 48 週時	61/61(100.0)	119/124 (96.0)	180/185 (97.3)
6 年目, 24 週時	57/59 (96.6)	129/129 (100.0)	186/188 (98.9)
6 年目, 48 週時	25/25 (100.0)	112/114 (98.2)	137/139 (98.6)
7 年目, 24 週時	12/12 (100.0)	113/115 (98.3)	125/127 (98.4)

Data Source: BEL112233 CSR 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。
注：事前に規定した評価時点（24 週間ごと）における評価結果を解析に含めた。

各評価時点の BILAG レスポンダー率を表 12 に示す。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 BILAG レスポンダー率は 1 年目の 24 週時に 67.1%であった。BILAG レスポンダー率は全体的に増加し、7 年目の 24 週時には 85.7%であった。BILAG レスポンダー率が最も高かったのは 5 年目の 24 週時で 86.8%であった。

表 12　BILAG レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=268 n/n (%)
1 年目, 24 週時	141/210 (67.1)
1 年目, 48 週時	151/207 (72.9)
2 年目, 24 週時	145/207 (70.0)
2 年目, 48 週時	133/190 (70.0)
3 年目, 24 週時	137/190 (72.1)
3 年目, 48 週時	130/169 (76.9)
4 年目, 24 週時	139/170 (81.8)
4 年目, 48 週時	137/159 (86.2)
5 年目, 24 週時	132/152 (86.8)
5 年目, 48 週時	116/144 (80.6)
6 年目, 24 週時	124/149 (83.2)
6 年目, 48 週時	100/116 (86.2)
7 年目, 24 週時	96/112 (85.7)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.5
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。

13.2.1.3. PGA

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を評価時点ごとに表 13 に示す。全体集団では、PGA の悪化がない被験者の割合は 7 年目の 24 週時までのいずれの評価時点でも 89%以上であり、最も高かったのは 6 年目の 48 週時の 94.2%であった。

表 13 PGA の悪化がない被験者の割合（MITT 集団） 最終データ

評価時点	先行試験における治療		合計 N=268 n/n (%)
	プラセボ群 (N=91) n/n (%)	ベリムマブ群 (N=177) n/n (%)	
1 年目, 24 週時	67/84 (79.8)	166/177 (93.8)	233/261 (89.3)
1 年目, 48 週時	67/76 (88.2)	167/177 (94.4)	234/253 (92.5)
2 年目, 24 週時	57/69 (82.6)	167/177 (94.4)	224/246 (91.1)
2 年目, 48 週時	61/71 (85.9)	152/156 (97.4)	213/227 (93.8)
3 年目, 24 週時	56/64 (87.5)	152/166 (91.6)	208/230 (90.4)
3 年目, 48 週時	57/65 (87.7)	137/144 (95.1)	194/209 (92.8)
4 年目, 24 週時	55/65 (84.6)	132/145 (91.0)	187/210 (89.0)
4 年目, 48 週時	55/62 (88.7)	128/135 (94.8)	183/197 (92.9)
5 年目, 24 週時	50/60 (83.3)	121/132 (91.7)	171/192 (89.1)
5 年目, 48 週時	54/61 (88.5)	111/119 (93.3)	165/180 (91.7)
6 年目, 24 週時	53/58 (91.4)	122/128 (95.3)	175/186 (94.1)
6 年目, 48 週時	23/25 (92.0)	107/113 (94.7)	130/138 (94.2)
7 年目, 24 週時	11/12 (91.7)	108/115 (93.9)	119/127 (93.7)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.18

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。

各評価時点の PGA スコア及びベースラインからの変化率を表 14 に示す。7 年目の 24 週時までは PGA スコアは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 24 週時には-0.38%（0.618）であったが、7 年目の 24 週時には-0.77%（0.677）となった。

表 14　PGA スコア及びベースラインからの変化率（MITT 集団）　最終データ

評価時点 [1]	合計 N=268	
	PGA スコア	ベースラインからの変化率（%）
ベースライン [2], n	268	―
平均値（SD）	1.194 (0.600)	―
1 年目, 24 週時, n	261	261
平均値（SD）	0.816 (0.517)	-0.375 (0.618)
1 年目, 48 週時, n	253	253
平均値（SD）	0.728 (0.508)	-0.477 (0.606)
2 年目, 24 週時, n	246	246
平均値（SD）	0.737 (0.524)	-0.498 (0.627)
2 年目, 48 週時, n	227	227
平均値（SD）	0.686 (0.510)	-0.491 (0.607)
3 年目, 24 週時, n	230	230
平均値（SD）	0.717 (0.545)	-0.479 (0.645)
3 年目, 48 週時, n	209	209
平均値（SD）	0.622 (0.479)	-0.547 (0.640)
4 年目, 24 週時, n	210	210
平均値（SD）	0.672 (0.558)	-0.505 (0.711)
4 年目, 48 週時, n	197	197
平均値（SD）	0.632 (0.486)	-0.534 (0.669)
5 年目, 24 週時, n	192	192
平均値（SD）	0.592 (0.488)	-0.581 (0.687)
5 年目, 48 週時, n	180	180
平均値（SD）	0.604 (0.500)	-0.527 (0.678)
6 年目, 24 週時, n	186	186
平均値（SD）	0.570 (0.503)	-0.593 (0.686)
6 年目, 48 週時, n	138	138
平均値（SD）	0.548 (0.464)	-0.708 (0.665)
7 年目, 24 週時, n	127	127
平均値（SD）	0.567 (0.500)	-0.768 (0.677)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.17

1. 評価時点より前に被験者が試験を中止した場合は中止時のデータを用いた。このデータは次時点以降への補完はしなかった。

2. 先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。

13.2.2. SLE flare

13.2.2.1. BILAG で定義した SLE flare

先行試験における BILAG の評価時点は本試験とは異なるため、BILAG のデータの解釈には注意が必要である。

SLE flare（BILAG による）がみられた累積被験者数を評価時点ごとに表 15 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 24 週時までに 1 回以上の SLE flare を経験した被験者は 12.4%、7 年目の 24 週時までに経験した被験者は 31.5%であった。

表 15 SLE flare（BILAG による）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=268 n (%)
ベースライン後に flare の評価を行った被験者数	267
1 年目, 24 週時	33 (12.4)
1 年目, 48 週時	52 (19.5)
2 年目, 24 週時	62 (23.2)
2 年目, 48 週時	69 (25.8)
3 年目, 24 週時	73 (27.3)
3 年目, 48 週時	76 (28.5)
4 年目, 24 週時	78 (29.2)
4 年目, 48 週時	78 (29.2)
5 年目, 24 週時	78 (29.2)
5 年目, 48 週時	79 (29.6)
6 年目, 24 週時	80 (30.0)
6 年目, 48 週時	82 (30.7)
7 年目, 24 週時	84 (31.5)

Data Source: BEL112233 CSR 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。BILAG の評価は先行試験では各来院時（ベリムマブを投与された被験者で 56 週時と 64 週時を除く 4 週ごと）に、BEL112233 試験では 24 週ごとに行っており、これらすべてを解析に含めた。

13.2.2.2. SFI で定義した SLE flare

SFI による SLE flare の評価では、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 を用いた。本試験では、SFI による SLE flare のデータは規定の来院時だけでなく、来院の間にみられた SLE flare についてもデータを収集した。先行試験では来院の間にみられた SLE flare のデータは収集しておらず、また、SLE flare のデータの収集時点が先行試験と本試験で異なるため、SFI による SLE flare の解釈には注意が必要である。

SLE flare（SFI による）がみられた累積被験者数を表 16 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、SLE flare が 1 年目の 24 週時までにみられた被験者は 55.8%、7 年目の 24 週時までにみられた被験者は 92.5%であった。

また、重度の SLE flare が 1 年目の 24 週時までにみられた被験者は 5.6%、7 年目の 24 週時までにみられた被験者は 20.6%であった。

表 16　SLE flare（SFI による）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=268 n (%)	
	軽度/中等度又は重度	重度の flare
ベースライン後に flare の評価を行った被験者数	267	267
1 年目, 24 週時	149 (55.8)	15 (5.6)
1 年目, 48 週時	194 (72.7)	21 (7.9)
2 年目, 24 週時	211 (79.0)	21 (7.9)
2 年目, 48 週時	222 (83.1)	23 (8.6)
3 年目, 24 週時	227 (85.0)	33 (12.4)
3 年目, 48 週時	231 (86.5)	37 (13.9)
4 年目, 24 週時	234 (87.6)	42 (15.7)
4 年目, 48 週時	235 (88.0)	46 (17.2)
5 年目, 24 週時	238 (89.1)	47 (17.6)
5 年目, 48 週時	242 (90.6)	49 (18.4)
6 年目, 24 週時	244 (91.4)	52 (19.5)
6 年目, 48 週時	245 (91.8)	53 (19.9)
7 年目, 24 週時	247 (92.5)	55 (20.6)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.11, Table 4.13
注：SFI による SLE flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインに SFI 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。

SLE flare がみられた被験者の割合を評価時点ごとに表 17 に示す。SLE flare（重症度を問わない）がみられた被験者の割合は 7 年目の 24 週時にかけておおむね一定しており、1 年目の 24 週時が最も低く（22.5%）、3 年目の 24 週時が最も高かった（38.3%）。

表 17　SLE flare（SFI による）がみられた被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=268 n/n (%)
1 年目, 24 週時	59/262 (22.5)
1 年目, 48 週時	66/255 (25.9)
2 年目, 24 週時	66/254 (26.0)
2 年目, 48 週時	74/239 (31.0)
3 年目, 24 週時	90/235 (38.3)
3 年目, 48 週時	63/215 (29.3)
4 年目, 24 週時	76/215 (35.3)
4 年目, 48 週時	49/200 (24.5)
5 年目, 24 週時	60/193 (31.1)
5 年目, 48 週時	53/185 (28.6)
6 年目, 24 週時	52/188 (27.7)
6 年目, 48 週時	42/139 (30.2)
7 年目, 24 週時	36/127 (28.3)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.9

13.2.3. ステロイド投与量

各評価時点のステロイド投与量及びベースラインからの変化率を表 18 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中央値（範囲）は、1 年目の 24 週時には 0%（-100.00～380.84）であったが、7 年目の 24 週時には-47.11%（-100.00～300.00）となった。

表 18　ステロイド投与量及びベースラインからの変化率（MITT 集団）　最終データ

評価時点 [1]	合計 N=268	
	ステロイド投与量（mg/日）（prednisone 換算）	ベースラインからの変化率（%）[3]
ベースライン [2], n	268	―
中央値（範囲）	5.000 (0.00, 40.00)	―
1 年目, 24 週時, n	258	167
中央値（範囲）	5.000 (0.00, 32.51)	0.000 (-100.00, 380.84)
1 年目, 48 週時, n	258	168
中央値（範囲）	5.000 (0.00, 30.00)	0.000 (-100.00, 348.55)
2 年目, 24 週時, n	253	162
中央値（範囲）	4.379 (0.00, 30.01)	-2.426 (-100.00, 365.22)
2 年目, 48 週時, n	239	157
中央値（範囲）	4.167 (0.00, 40.00)	-5.527 (-100.00, 246.43)
3 年目, 24 週時, n	225	145
中央値（範囲）	3.554 (0.00, 42.20)	-20.000 (-100.00, 200.00)
3 年目, 48 週時, n	215	137
中央値（範囲）	2.500 (0.00, 41.20)	-20.000 (-100.00, 487.86)
4 年目, 24 週時, n	215	137
中央値（範囲）	2.143 (0.00, 41.07)	-25.000 (-100.00, 481.17)
4 年目, 48 週時, n	200	127
中央値（範囲）	1.818 (0.00, 34.27)	-33.333 (-100.00, 428.90)
5 年目, 24 週時, n	191	122
中央値（範囲）	1.250 (0.00, 28.71)	-33.993 (-100.00, 400.00)
5 年目, 48 週時, n	186	117
中央値（範囲）	1.132 (0.00, 28.00)	-34.531 (-100.00, 1073.53)
6 年目, 24 週時, n	178	113
中央値（範囲）	0.711 (0.00, 27.83)	-42.857 (-100.00, 532.53)
6 年目, 48 週時, n	143	88
中央値（範囲）	0.621 (0.00, 27.50)	-50.000 (-100.00, 650.00)
7 年目, 24 週時, n	125	77
中央値（範囲）	1.488 (0.00, 31.14)	-47.106 (-100.00, 300.00)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.19

1. 評価時点より前に被験者が試験を中止した場合は中止時のデータを用いた。このデータは次時点以降への補完はしなかった。

2. 先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。

3. ベースラインにステロイド投与を受けていた被験者における値。

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表 19 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の割合は、1 年目の 24 週時には 2.5%であったが、7 年目の 24 週時には 38.1%に増加した。

表 19　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

評価時点	合計 N=86 n/n (%)
1 年目, 24 週時	2/80 (2.5)
1 年目, 48 週時	17/81 (21.0)
2 年目, 24 週時	30/78 (38.5)
2 年目, 48 週時	31/76 (40.8)
3 年目, 24 週時	32/64 (50.0)
3 年目, 48 週時	26/63 (41.3)
4 年目, 24 週時	28/65 (43.1)
4 年目, 48 週時	23/62 (37.1)
5 年目, 24 週時	19/57 (33.3)
5 年目, 48 週時	22/57 (38.6)
6 年目, 24 週時	19/55 (34.5)
6 年目, 48 週時	20/47 (42.6)
7 年目, 24 週時	16/42 (38.1)

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.21
注：ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者を対象とした。

ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者で、ステロイドを 7.5 mg/日以下又はベースラインから 50%以上減量した日数の中央値（範囲）は 444 日（0～2684）であった。

13.3. バイオマーカーの結果

13.3.1. B 細胞

CD20+B 細胞は 7 年目の 24 週時にかけて経時的に減少した。CD20+B 細胞のベースラインからの変化率の中央値は、1 年目の 24 週時には-31.82%であったが、7 年目の 24 週時には-83.22%となった。CD19+B 細胞においても同様に、ベースラインからの経時的な減少がみられた

ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞の減少も認められた。ナイーブ B 細胞のベースラインからの変化率の中央値は、1 年目の 24 週時には-55.56%であったが、7 年目の 24 週時には-87.39%となった。活性化 B 細胞のベースラインからの変化率の中央値は、1 年目の 24 週時には-33.35%であったが、7 年目の 24 週時には-98.85%となった。

13.3.2. 尿蛋白

ベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超であった被験者における、尿蛋白のベースラインからの変化率の中央値（25%点、75%点）は、1 年目の 24 週時には-34.50%（-71.03、0.00）であったが、7 年目の 24 週時には-77.30%（-90.35、-51.34）となった。尿蛋白が基準値から高値へ変動した被験者の割合は全体的に低く、1 年目の 24 週時で 1.4%、7 年目の 24 週時で 0.9%であった。一方、尿蛋白がベースラインに高値であったが基準値へ変動した被験者の割合は全体的に増加し、1 年目の 24 週時には 32.4%であったが、7 年目の 24 週時には 64.3%であった。ベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超であった被験者のうち、尿蛋白が 50%以上減少した被験者の割合は 1 年目の 24 週時に 41.2%、7 年目の 24 週時には 78.6%であった。

13.3.3. IgG

IgG の持続的な減少が 1 年目の 24 週時から認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に-13.01%、6 年目の 48 週時に-27.63%であった。IgG が基準値下限未満の被験者の割合は全体的に増加し、1 年目の 24 週時には 5.6%であったが、6 年目の 48 週時には 14.0%であった。

13.3.4. 抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、BlyS

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中央値は 1 年目の 24 週時に-9.77%、7 年目の 24 週時に-74.74%であった。

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中央値は 1 年目の 24 週時に 10.91%、7 年目の 24 週時に 36.11%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中央値は 1 年目の 24 週時に 30.77%、7 年目の 24 週時に 63.64%であった。

BlyS の平均値はベースライン（n=266）に 1.55 ng/mL であったが、8 週フォローアップ来院時（n=98）では 2.36 ng/mL に増加し、ベースラインからの平均増加率（SD）は 190.7%（796.73）であった。しかしながら、8 週フォローアップ来院時に残留していたベリムマブに BLyS が結合した場合、正確な BLyS の測定ができない可能性があるため、投与後の BLyS の値については解釈に注意が必要である。

13.4. 安全性の結果

13.4.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 20 に示す。曝露期間の中央値は 2167 日であり、最小値は 28 日、最大値は 2908 日であった。投与回数は 70～79 回の被験者が 15%、80～89 回の被験者が 19%であり、90 回以上投与された被験者は 23%であった。投与回数の平均値（SD）は 67 回（26.4）であった。

表 20　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=268
曝露期間（日）[1]	
n	268
平均値（SD）	1962.1 (746.44)
中央値（範囲）	2166.5 (28, 2908)
投与回数（回）	
n	268
平均値（SD）	67.3 (26.39)
中央値（範囲）	72.0 (1, 104)

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.11

1. 曝露期間=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。

13.4.2. 有害事象

有害事象の概略を表 21 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 1-2 に示す。なお、中間解析時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における結果についても付録表 1-1 に示す。

被験者の 99.6%（267/268 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 54%に発現し、ベリムマブの投与中止に至った有害事象は 10%に発現した。重度の有害事象は 37%、重篤な有害事象は 42%で報告された。本試験での死亡例は 2 例（0.7%）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、重度の有害事象の発現割合は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは経時的に低下した。治験薬の投与中止に至った有害事象の年ごとの発現割合は 0～3.7%であった。

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死亡の報告はなかった。

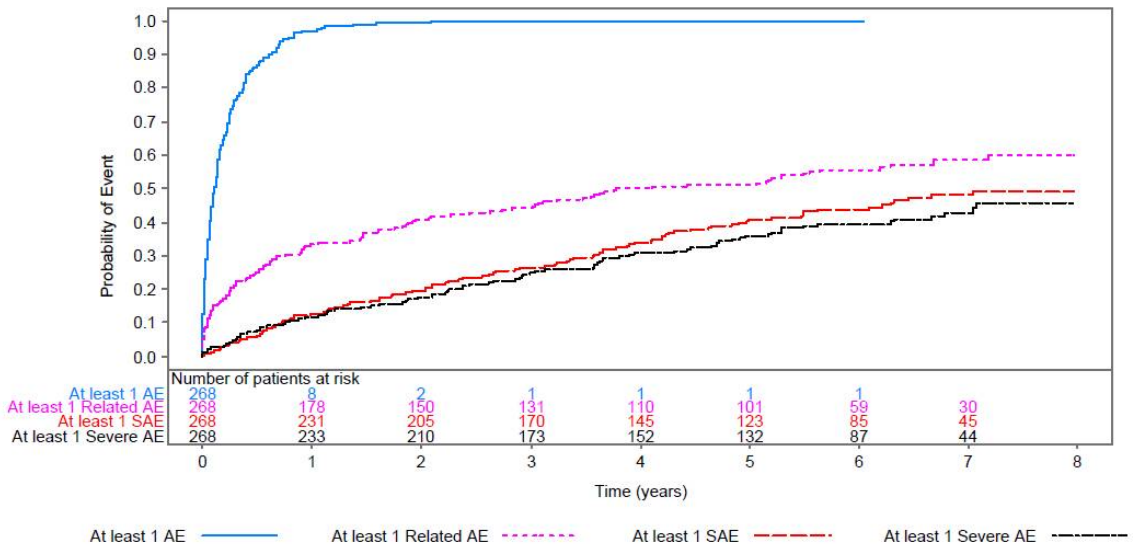


図 1　　有害事象の累積発現率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112233 CSR Figure 2.3
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 はその時点で試験継続中であり、イベントが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 21　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 年目～ n (%)
MITT 集団									
	N=268	N=268	N=259	N=244	N=219	N=202	N=192	N=130	N=65
有害事象発現例数	267 (99.6)	260 (97.0)	235 (90.7)	206 (84.4)	184 (84.0)	167 (82.7)	145 (75.5)	87 (66.9)	31 (47.7)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	145 (54.1)	89 (33.2)	55 (21.2)	40 (16.4)	35 (16.0)	30 (14.9)	32 (16.7)	13 (10.0)	3 (4.6)
重篤な有害事象	112 (41.8)	33 (12.3)	30 (11.6)	25 (10.2)	22 (10.0)	24 (11.9)	16 (8.3)	13 (10.0)	3 (4.6)
重度の有害事象 [2]	100 (37.3)	31 (11.6)	19 (7.3)	23 (9.4)	21 (9.6)	18 (8.9)	15 (7.8)	10 (7.7)	3 (4.6)
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	131 (48.9)	44 (16.4)	35 (13.5)	30 (12.3)	27 (12.3)	30 (14.9)	20 (10.4)	15 (11.5)	4 (6.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	26 (9.7)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.9)	8 (3.7)	0	2 (1.0)	2 (1.5)	0
死亡	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）									
	N=90	N=90	N=88	N=87	N=80	N=72	N=69	N=51	N=28
有害事象発現例数	90 (100.0)	88 (97.8)	76 (86.4)	71 (81.6)	63 (78.8)	58 (80.6)	50 (72.5)	31 (60.8)	11 (39.3)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	50 (55.6)	25 (27.8)	20 (22.7)	13 (14.9)	12 (15.0)	8 (11.1)	7 (10.1)	4 (7.8)	1 (3.6)
重篤な有害事象	32 (35.6)	6 (6.7)	8 (9.1)	5 (5.7)	6 (7.5)	6 (8.3)	5 (7.2)	6 (11.8)	0
重度の有害事象 [2]	35 (38.9)	10 (11.1)	8 (9.1)	5 (5.7)	5 (6.3)	7 (9.7)	4 (5.8)	7 (13.7)	0
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	44 (48.9)	11 (12.2)	11 (12.5)	8 (9.2)	8 (10.0)	10 (13.9)	6 (8.7)	8 (15.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (7.8)	0	0	2 (2.3)	2 (2.5)	0	1 (1.4)	2 (3.9)	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.12, Table 2.13

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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには治療期間最終来院日後のデータは含めなかった。

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）。

13.4.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 22 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」（93%）、「筋骨格系および結合組織障害」（82%）、「胃腸障害」（72%）、「神経系障害」（62%）、「皮膚および皮下組織障害」（62%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（60%）、「傷害、中毒および処置合併症」（59%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（59%）、「精神障害」（40%）、「代謝および栄養障害」（34%）、「血管障害」（34%）、「臨床検査」（33%）、「眼障害」（30%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて低下したが、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

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 23 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」（134/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（76/100 人年）、「胃腸障害」（54/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（32/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（30/100 人年）、「神経系障害」（30/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（29/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（28/100 人年）であった。いずれの SOC でも、発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは経時的に低下した。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 24 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は関節炎（40%）、悪心（33%）、頭痛（32%）、細菌性上気道感染（29%）、ウイルス性上気道感染（28%）であった。全期間に 10%以上でみられた有害事象の発現割合は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて低下したか、もしくは一定であったが、細菌性尿路感染は例外であった。細菌性尿路感染の発現割合は 0～1 年目（3%）から 1～2 年目（8%）にかけて上昇し、その後 6～7 年目まではおおむね一定であった。

表 22　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=268 n (%)	0～1 年目 N=268 n (%)	1～2 年目 N=259 n (%)	2～3 年目 N=244 n (%)	3～4 年目 N=219 n (%)	4～5 年目 N=202 n (%)	5～6 年目 N=192 n (%)	6～7 年目 N=130 n (%)	7 年目～ N=65 n (%)
有害事象発現例数	267 (99.6)	260 (97.0)	235 (90.7)	206 (84.4)	184 (84.0)	167 (82.7)	145 (75.5)	87 (66.9)	31 (47.7)
感染症および寄生虫症	250 (93.3)	194 (72.4)	161 (62.2)	135 (55.3)	135 (61.6)	112 (55.4)	98 (51.0)	53 (40.8)	18 (27.7)
筋骨格系および結合組織障害	220 (82.1)	132 (49.3)	104 (40.2)	101 (41.4)	79 (36.1)	70 (34.7)	55 (28.6)	36 (27.7)	10 (15.4)
胃腸障害	192 (71.6)	103 (38.4)	83 (32.0)	69 (28.3)	50 (22.8)	45 (22.3)	42 (21.9)	21 (16.2)	8 (12.3)
神経系障害	165 (61.6)	79 (29.5)	62 (23.9)	47 (19.3)	35 (16.0)	36 (17.8)	25 (13.0)	14 (10.8)	5 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	165 (61.6)	83 (31.0)	41 (15.8)	47 (19.3)	35 (16.0)	41 (20.3)	31 (16.1)	20 (15.4)	9 (13.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	160 (59.7)	72 (26.9)	60 (23.2)	42 (17.2)	34 (15.5)	34 (16.8)	28 (14.6)	15 (11.5)	5 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	159 (59.3)	70 (26.1)	46 (17.8)	49 (20.1)	43 (19.6)	37 (18.3)	26 (13.5)	20 (15.4)	3 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	157 (58.6)	69 (25.7)	52 (20.1)	44 (18.0)	31 (14.2)	27 (13.4)	29 (15.1)	22 (16.9)	7 (10.8)
精神障害	108 (40.3)	39 (14.6)	34 (13.1)	27 (11.1)	16 (7.3)	14 (6.9)	7 (3.6)	8 (6.2)	2 (3.1)
代謝および栄養障害	92 (34.3)	34 (12.7)	15 (5.8)	24 (9.8)	20 (9.1)	13 (6.4)	8 (4.2)	7 (5.4)	0
血管障害	90 (33.6)	34 (12.7)	18 (6.9)	20 (8.2)	17 (7.8)	7 (3.5)	11 (5.7)	6 (4.6)	1 (1.5)
臨床検査	87 (32.5)	27 (10.1)	19 (7.3)	21 (8.6)	14 (6.4)	10 (5.0)	10 (5.2)	8 (6.2)	0
眼障害	79 (29.5)	23 (8.6)	21 (8.1)	17 (7.0)	12 (5.5)	10 (5.0)	11 (5.7)	4 (3.1)	2 (3.1)
生殖系および乳房障害	63 (23.5)	17 (6.3)	15 (5.8)	14 (5.7)	13 (5.9)	11 (5.4)	7 (3.6)	5 (3.8)	0
心臓障害	57 (21.3)	19 (7.1)	16 (6.2)	11 (4.5)	11 (5.0)	9 (4.5)	5 (2.6)	3 (2.3)	1 (1.5)
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）	55 (20.5)	13 (4.9)	14 (5.4)	11 (4.5)	9 (4.1)	6 (3.0)	8 (4.2)	5 (3.8)	1 (1.5)
腎および尿路障害	55 (20.5)	19 (7.1)	12 (4.6)	11 (4.5)	8 (3.7)	7 (3.5)	8 (4.2)	3 (2.3)	0
免疫系障害	54 (20.1)	20 (7.5)	17 (6.6)	11 (4.5)	4 (1.8)	6 (3.0)	8 (4.2)	5 (3.8)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	52 (19.4)	18 (6.7)	10 (3.9)	11 (4.5)	6 (2.7)	5 (2.5)	4 (2.1)	5 (3.8)	1 (1.5)
耳および迷路障害	37 (13.8)	15 (5.6)	9 (3.5)	7 (2.9)	8 (3.7)	5 (2.5)	4 (2.1)	1 (0.8)	0
内分泌障害	23 (8.6)	6 (2.2)	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.5)	0
肝胆道系障害	23 (8.6)	8 (3.0)	5 (1.9)	5 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.8)	1 (1.5)
社会環境	11 (4.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (1.5)

SOC	全期間 N=268 n (%)	0～1 年目 N=268 n (%)	1～2 年目 N=259 n (%)	2～3 年目 N=244 n (%)	3～4 年目 N=219 n (%)	4～5 年目 N=202 n (%)	5～6 年目 N=192 n (%)	6～7 年目 N=130 n (%)	7 年目～ N=65 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.16
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：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。

表 23　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 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	7401 (504.0)	1903 (724.2)	1359 (534.9)	1186 (511.3)	934 (440.1)	836 (425.6)	655 (413.7)	414 (401.9)	95 (305.6)
感染症および寄生虫症	1974 (134.4)	494 (188.0)	363 (142.9)	282 (121.6)	272 (128.2)	233 (118.6)	194 (122.5)	110 (106.8)	18 (57.9)
筋骨格系および結合組織障害	1109 (75.5)	256 (97.4)	200 (78.7)	204 (88.0)	146 (68.8)	128 (65.2)	95 (60.0)	66 (64.1)	14 (45.0)
胃腸障害	787 (53.6)	223 (84.9)	139 (54.7)	140 (60.4)	93 (43.8)	88 (44.8)	58 (36.6)	37 (35.9)	9 (29.0)
傷害、中毒および処置合併症	474 (32.3)	111 (42.2)	78 (30.7)	77 (33.2)	73 (34.4)	58 (29.5)	39 (24.6)	32 (31.1)	4 (12.9)
皮膚および皮下組織障害	441 (30.0)	115 (43.8)	58 (22.8)	79 (34.1)	46 (21.7)	57 (29.0)	45 (28.4)	31 (30.1)	9 (29.0)
神経系障害	436 (29.7)	129 (49.1)	91 (35.8)	62 (26.7)	46 (21.7)	46 (23.4)	32 (20.2)	19 (18.4)	7 (22.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	419 (28.5)	107 (40.7)	93 (36.6)	55 (23.7)	53 (25.0)	44 (22.4)	36 (22.7)	19 (18.4)	12 (38.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	409 (27.9)	112 (42.6)	80 (31.5)	56 (24.1)	37 (17.4)	44 (22.4)	43 (27.2)	28 (27.2)	7 (22.5)
精神障害	182 (12.4)	49 (18.6)	41 (16.1)	37 (16.0)	17 (8.0)	16 (8.1)	9 (5.7)	10 (9.7)	2 (6.4)
代謝および栄養障害	148 (10.1)	42 (16.0)	23 (9.1)	28 (12.1)	25 (11.8)	14 (7.1)	9 (5.7)	7 (6.8)	0
血管障害	134 (9.1)	41 (15.6)	21 (8.3)	25 (10.8)	17 (8.0)	8 (4.1)	13 (8.2)	8 (7.8)	1 (3.2)
臨床検査	133 (9.1)	34 (12.9)	22 (8.7)	24 (10.3)	18 (8.5)	13 (6.6)	14 (8.8)	8 (7.8)	0
眼障害	121 (8.2)	25 (9.5)	23 (9.1)	21 (9.1)	14 (6.6)	12 (6.1)	13 (8.2)	7 (6.8)	6 (19.3)
生殖系および乳房障害	99 (6.7)	25 (9.5)	20 (7.9)	15 (6.5)	14 (6.6)	13 (6.6)	7 (4.4)	5 (4.9)	0
心臓障害	94 (6.4)	22 (8.4)	23 (9.1)	13 (5.6)	13 (6.1)	12 (6.1)	6 (3.8)	4 (3.9)	1 (3.2)
免疫系障害	88 (6.0)	27 (10.3)	18 (7.1)	13 (5.6)	5 (2.4)	10 (5.1)	9 (5.7)	5 (4.9)	1 (3.2)
腎および尿路障害	78 (5.3)	22 (8.4)	17 (6.7)	12 (5.2)	8 (3.8)	8 (4.1)	8 (5.1)	3 (2.9)	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）	74 (5.0)	14 (5.3)	14 (5.5)	12 (5.2)	9 (4.2)	8 (4.1)	11 (6.9)	5 (4.9)	1 (3.2)
血液およびリンパ系障害	65 (4.4)	18 (6.9)	13 (5.1)	11 (4.7)	6 (2.8)	5 (2.5)	5 (3.2)	6 (5.8)	1 (3.2)
耳および迷路障害	56 (3.8)	17 (6.5)	9 (3.5)	8 (3.4)	10 (4.7)	6 (3.1)	5 (3.2)	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	34 (2.3)	10 (3.8)	7 (2.8)	5 (2.2)	4 (1.9)	4 (2.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (3.2)
内分泌障害	26 (1.8)	6 (2.3)	3 (1.2)	5 (2.2)	3 (1.4)	6 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.9)	0
社会環境	12 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.6)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (3.2)

SOC	全期間 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.30
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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
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［（最終来院日－初回来院日+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 BEL112233 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 24　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 10%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	7401, 267 (99.6)	1903, 260 (97.0)	1359, 235 (90.7)	1186, 206 (84.4)	934, 184 (84.0)	836, 167 (82.7)	655, 145 (75.5)	414, 87 (66.9)	95, 31 (47.7)
関節痛	224, 108 (40.3)	52, 41 (15.3)	49, 34 (13.1)	40, 32 (13.1)	32, 27 (12.3)	18, 15 (7.4)	20, 15 (7.8)	11, 8 (6.2)	2, 2 (3.1)
悪心	157, 88 (32.8)	58, 41 (15.3)	32, 26 (10.0)	25, 22 (9.0)	17, 15 (6.8)	13, 11 (5.4)	3, 3 (1.6)	7, 6 (4.6)	2, 2 (3.1)
頭痛	137, 86 (32.1)	47, 32 (11.9)	27, 23 (8.9)	19, 18 (7.4)	17, 15 (6.8)	16, 12 (5.9)	7, 5 (2.6)	2, 2 (1.5)	1, 1 (1.5)
細菌性上気道感染	135, 77 (28.7)	21, 16 (6.0)	16, 15 (5.8)	20, 17 (7.0)	27, 24 (11.0)	22, 19 (9.4)	19, 16 (8.3)	7, 7 (5.4)	2, 2 (3.1)
ウイルス性上気道感染	121, 76 (28.4)	20, 19 (7.1)	23, 20 (7.7)	24, 22 (9.0)	20, 17 (7.8)	15, 12 (5.9)	11, 10 (5.2)	6, 6 (4.6)	2, 2 (3.1)
細菌性尿路感染	172, 70 (26.1)	10, 9 (3.4)	27, 21 (8.1)	21, 18 (7.4)	24, 20 (9.1)	41, 27 (13.4)	28, 19 (9.9)	20, 15 (11.5)	0, 0
背部痛	87, 65 (24.3)	16, 16 (6.0)	19, 16 (6.2)	17, 17 (7.0)	13, 12 (5.5)	8, 8 (4.0)	6, 5 (2.6)	8, 8 (6.2)	0, 0
副鼻腔炎	100, 62 (23.1)	36, 28 (10.4)	22, 19 (7.3)	14, 12 (4.9)	10, 8 (3.7)	9, 9 (4.5)	5, 5 (2.6)	4, 4 (3.1)	0, 0
疲労	100, 60 (22.4)	35, 26 (9.7)	19, 15 (5.8)	16, 15 (6.1)	10, 8 (3.7)	7, 7 (3.5)	6, 6 (3.1)	4, 4 (3.1)	3, 3 (4.6)
上気道感染	94, 59 (22.0)	52, 40 (14.9)	22, 19 (7.3)	3, 3 (1.2)	7, 7 (3.2)	4, 3 (1.5)	4, 4 (2.1)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.5)
下痢	82, 58 (21.6)	31, 27 (10.1)	10, 9 (3.5)	13, 12 (4.9)	10, 9 (4.1)	8, 8 (4.0)	5, 5 (2.6)	5, 5 (3.8)	0, 0
ウイルス性胃腸炎	89, 58 (21.6)	19, 16 (6.0)	12, 12 (4.6)	10, 7 (2.9)	18, 18 (8.2)	15, 13 (6.4)	8, 8 (4.2)	5, 5 (3.8)	1, 1 (1.5)
不眠症	61, 57 (21.3)	18, 17 (6.3)	13, 13 (5.0)	10, 10 (4.1)	8, 8 (3.7)	8, 8 (4.0)	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.8)	0, 0
細菌性副鼻腔炎	111, 56 (20.9)	7, 7 (2.6)	17, 15 (5.8)	24, 14 (5.7)	20, 14 (6.4)	15, 14 (6.9)	15, 12 (6.3)	10, 9 (6.9)	1, 1 (1.5)
四肢痛	87, 55 (20.5)	18, 16 (6.0)	15, 13 (5.0)	19, 16 (6.6)	7, 6 (2.7)	12, 11 (5.4)	7, 6 (3.1)	9, 7 (5.4)	0, 0
尿路感染	99, 52 (19.4)	53, 36 (13.4)	29, 23 (8.9)	3, 3 (1.2)	10, 8 (3.7)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (1.5)

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
咳嗽	69, 51 (19.0)	14, 13 (4.9)	10, 8 (3.1)	12, 12 (4.9)	10, 9 (4.1)	10, 10 (5.0)	9, 9 (4.7)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.5)
高血圧	53, 46 (17.2)	16, 16 (6.0)	12, 10 (3.9)	7, 7 (2.9)	5, 5 (2.3)	4, 4 (2.0)	6, 6 (3.1)	3, 2 (1.5)	0, 0
嘔吐	84, 46 (17.2)	20, 16 (6.0)	12, 9 (3.5)	21, 16 (6.6)	8, 7 (3.2)	13, 10 (5.0)	9, 6 (3.1)	1, 1 (0.8)	0, 0
転倒	65, 44 (16.4)	12, 9 (3.4)	15, 13 (5.0)	10, 9 (3.7)	7, 7 (3.2)	6, 5 (2.5)	8, 6 (3.1)	7, 7 (5.4)	0, 0
筋骨格痛	56, 43 (16.0)	13, 12 (4.5)	10, 9 (3.5)	4, 3 (1.2)	14, 13 (5.9)	5, 5 (2.5)	4, 4 (2.1)	5, 4 (3.1)	1, 1 (1.5)
SLE 関節炎	61, 43 (16.0)	11, 10 (3.7)	11, 9 (3.5)	14, 14 (5.7)	8, 6 (2.7)	5, 5 (2.5)	11, 10 (5.2)	0, 0	1, 1 (1.5)
不安	56, 42 (15.7)	16, 15 (5.6)	12, 10 (3.9)	12, 11 (4.5)	5, 5 (2.3)	4, 4 (2.0)	4, 3 (1.6)	2, 2 (1.5)	1, 1 (1.5)
鼻咽頭炎	57, 42 (15.7)	14, 12 (4.5)	8, 8 (3.1)	8, 8 (3.3)	9, 9 (4.1)	9, 7 (3.5)	5, 5 (2.6)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.5)
胃食道逆流性疾患	49, 39 (14.6)	17, 14 (5.2)	12, 12 (4.6)	4, 4 (1.6)	5, 5 (2.3)	4, 4 (2.0)	7, 6 (3.1)	0, 0	0, 0
インフルエンザ	51, 39 (14.6)	14, 14 (5.2)	9, 7 (2.7)	4, 4 (1.6)	8, 8 (3.7)	5, 5 (2.5)	5, 5 (2.6)	5, 5 (3.8)	1, 1 (1.5)
発疹	54, 39 (14.6)	14, 12 (4.5)	6, 6 (2.3)	11, 8 (3.3)	6, 5 (2.3)	6, 4 (2.0)	4, 3 (1.6)	6, 6 (4.6)	1, 1 (1.5)
非心臓性胸痛	52, 38 (14.2)	10, 9 (3.4)	14, 13 (5.0)	5, 5 (2.0)	7, 7 (3.2)	6, 2 (1.0)	4, 4 (2.1)	5, 4 (3.1)	1, 1 (1.5)
細菌性気管支炎	65, 37 (13.8)	6, 6 (2.2)	6, 5 (1.9)	10, 8 (3.3)	10, 9 (4.1)	17, 14 (6.9)	11, 9 (4.7)	5, 4 (3.1)	0, 0
滑液包炎	46, 37 (13.8)	11, 10 (3.7)	10, 10 (3.9)	5, 5 (2.0)	6, 6 (2.7)	4, 4 (2.0)	4, 4 (2.1)	2, 2 (1.5)	4, 1 (1.5)
筋肉痛	42, 36 (13.4)	14, 13 (4.9)	11, 10 (3.9)	8, 8 (3.3)	4, 4 (1.8)	4, 4 (2.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
外陰腟真菌感染	52, 36 (13.4)	20, 20 (7.5)	11, 9 (3.5)	7, 7 (2.9)	4, 4 (1.8)	1, 1 (0.5)	6, 5 (2.6)	2, 2 (1.5)	1, 1 (1.5)
腹痛	47, 35 (13.1)	17, 15 (5.6)	3, 3 (1.2)	11, 9 (3.7)	7, 6 (2.7)	5, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.5)
気管支炎	49, 35 (13.1)	20, 15 (5.6)	17, 14 (5.4)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	3, 2 (1.5)	0, 0

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
発熱	50, 34 (12.7)	13, 11 (4.1)	8, 6 (2.3)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.4)	6, 5 (2.5)	11, 8 (4.2)	6, 6 (4.6)	0, 0
ビタミン D 欠乏	35, 34 (12.7)	8, 8 (3.0)	7, 7 (2.7)	7, 7 (2.9)	7, 7 (3.2)	0, 0	4, 4 (2.1)	2, 2 (1.5)	0, 0
うつ病	35, 33 (12.3)	12, 10 (3.7)	8, 8 (3.1)	7, 7 (2.9)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	3, 3 (2.3)	0, 0
呼吸困難	35, 31 (11.6)	14, 13 (4.9)	4, 4 (1.5)	3, 3 (1.2)	6, 6 (2.7)	1, 1 (0.5)	3, 3 (1.6)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.5)
関節腫脹	42, 31 (11.6)	12, 10 (3.7)	4, 4 (1.5)	9, 8 (3.3)	6, 6 (2.7)	4, 4 (2.0)	4, 3 (1.6)	3, 3 (2.3)	0, 0
末梢性浮腫	48, 31 (11.6)	16, 12 (4.5)	9, 7 (2.7)	6, 6 (2.5)	4, 4 (1.8)	3, 3 (1.5)	5, 5 (2.6)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.5)
末梢腫脹	44, 31 (11.6)	10, 8 (3.0)	7, 6 (2.3)	8, 8 (3.3)	6, 4 (1.8)	4, 4 (2.0)	7, 5 (2.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
浮動性めまい	36, 29 (10.8)	13, 12 (4.5)	5, 5 (1.9)	6, 5 (2.0)	4, 4 (1.8)	3, 3 (1.5)	3, 2 (1.0)	0, 0	0, 0
季節性アレルギー	43, 29 (10.8)	18, 13 (4.9)	8, 8 (3.1)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.5)	5, 5 (2.5)	6, 5 (2.6)	1, 1 (0.8)	0, 0
副鼻腔うっ血	35, 28 (10.4)	11, 9 (3.4)	11, 10 (3.9)	2, 2 (0.8)	4, 4 (1.8)	3, 3 (1.5)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.5)
蜂巣炎	36, 27 (10.1)	10, 9 (3.4)	4, 4 (1.5)	5, 5 (2.0)	7, 7 (3.2)	7, 6 (3.0)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.5)
靭帯捻挫	31, 27 (10.1)	11, 8 (3.0)	2, 1 (0.4)	9, 9 (3.7)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.5)
腱炎	30, 27 (10.1)	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	8, 8 (3.3)	1, 1 (0.5)	8, 8 (4.0)	6, 5 (2.6)	2, 2 (1.5)	0, 0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.78
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。

13.4.2.2. 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 25 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 54%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（33%）から 6～7 年目（10%）にかけて低下した。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（8.2%）、ウイルス性上気道感染（7.8%）、細菌性尿路感染（7.5%）、細菌性上気道感染（7.1%）、悪心（5.6%）、副鼻腔炎（5.6%）、尿路感染（5.2%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 26 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 50/100 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（91/100 人年）から 6～7 年目（25/100 人年）にかけて低下した。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（29/100 人年）。「感染症および寄生虫症」の有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。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 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは低下した。

表 25　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 2%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	728, 145 (54.1)	240, 89 (33.2)	127, 55 (21.2)	81, 40 (16.4)	84, 35 (16.0)	95, 30 (14.9)	70, 32 (16.7)	26, 13 (10.0)	3, 3 (4.6)
上気道感染	36, 22 (8.2)	19, 13 (4.9)	8, 8 (3.1)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	2, 1 (0.5)	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.8)	0, 0
ウイルス性上気道感染	26, 21 (7.8)	6, 6 (2.2)	5, 4 (1.5)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.4)	5, 4 (2.0)	4, 4 (2.1)	0, 0	0, 0
細菌性尿路感染	54, 20 (7.5)	2, 2 (0.7)	7, 7 (2.7)	6, 5 (2.0)	4, 4 (1.8)	20, 10 (5.0)	13, 8 (4.2)	2, 2 (1.5)	0, 0
細菌性上気道感染	24, 19 (7.1)	4, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	3, 3 (1.2)	5, 5 (2.3)	5, 5 (2.5)	3, 3 (1.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
悪心	30, 15 (5.6)	19, 10 (3.7)	7, 5 (1.9)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
副鼻腔炎	17, 15 (5.6)	9, 9 (3.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	0, 0
尿路感染	26, 14 (5.2)	18, 12 (4.5)	7, 4 (1.5)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性副鼻腔炎	24, 13 (4.9)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	6, 4 (1.6)	7, 4 (1.8)	1, 1 (0.5)	3, 2 (1.0)	2, 2 (1.5)	0, 0
気管支炎	13, 11 (4.1)	6, 5 (1.9)	5, 4 (1.5)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
細菌性気管支炎	23, 11 (4.1)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.8)	4, 3 (1.2)	4, 3 (1.4)	5, 5 (2.5)	4, 3 (1.6)	2, 1 (0.8)	0, 0
注入に伴う反応	55, 11 (4.1)	7, 7 (2.6)	12, 3 (1.2)	13, 1 (0.4)	13, 2 (0.9)	10, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
蜂巣炎	11, 10 (3.7)	4, 4 (1.5)	2, 2 (0.8)	0, 0	3, 3 (1.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.5)
疲労	11, 8 (3.0)	9, 7 (2.6)	2, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
帯状疱疹	16, 8 (3.0)	4, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	0, 0	1, 1 (0.5)	3, 3 (1.5)	3, 3 (1.6)	3, 3 (2.3)	0, 0
口腔ヘルペス	8, 8 (3.0)	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
外陰腟真菌感染	9, 7 (2.6)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.8)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	3, 3 (1.6)	0, 0	0, 0
咳嗽	6, 6 (2.2)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
下痢	8, 6 (2.2)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	3, 3 (1.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	9, 6 (2.2)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
細菌性肺炎	7, 6 (2.2)	3, 2 (0.7)	2, 2 (0.8)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.87
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。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。

表 26　治験薬との因果関係がある有害事象の 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 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	728 (49.6)	240 (91.3)	127 (50.0)	81 (34.9)	84 (39.6)	95 (48.4)	70 (44.2)	26 (25.2)	3 (9.7)
感染症および寄生虫症	431 (29.4)	124 (47.2)	71 (27.9)	49 (21.1)	50 (23.6)	62 (31.6)	51 (32.2)	19 (18.4)	3 (9.7)
胃腸障害	56 (3.8)	29 (11.0)	10 (3.9)	4 (1.7)	4 (1.9)	6 (3.1)	2 (1.3)	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	56 (3.8)	7 (2.7)	13 (5.1)	13 (5.6)	13 (6.1)	10 (5.1)	0	0	0
神経系障害	36 (2.5)	21 (8.0)	10 (3.9)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (2.3)	17 (6.5)	4 (1.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.5)	4 (2.5)	2 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	24 (1.6)	10 (3.8)	3 (1.2)	4 (1.7)	3 (1.4)	4 (2.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (1.4)	9 (3.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (1.4)	8 (3.0)	4 (1.6)	0	3 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.6)	1 (1.0)	0
臨床検査	13 (0.9)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	3 (1.9)	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	8 (0.5)	3 (1.1)	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (1.3)	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）	6 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.0)	0
眼障害	5 (0.3)	3 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
心臓障害	4 (0.3)	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
免疫系障害	4 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	4 (0.3)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0
社会環境	2 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.39
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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
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［（最終来院日－初回来院日+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 BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.2.3. 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 27 に示す。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象の全期間の発現割合は37%であった。重度の有害事象の発現割合は 0～1 年目（12%）から 6～7 年目（8%）にかけて低下した。全期間に最もよくみられた重度の有害事象（4 つ）は頭痛（3%）、腹痛（2%）、関節炎（2%）、非心臓性胸痛（2%）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 28 に示す。重度の有害事象の全期間の発現率は 15/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目が最も高く（21/100 人年）、その後は低下し 6～7 年目には 14/100 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（3/100 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 6～7 年目にかけて比較的一定であった。重度の有害事象の SOC 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 27　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 0.5%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	225, 100 (37.3)	56, 31 (11.6)	28, 19 (7.3)	37, 23 (9.4)	27, 21 (9.6)	32, 18 (8.9)	28, 15 (7.8)	14, 10 (7.7)	3, 3 (4.6)
頭痛	9, 9 (3.4)	3, 3 (1.1)	0, 0	4, 4 (1.6)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
腹痛	6, 6 (2.2)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
関節痛	6, 6 (2.2)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
非心臓性胸痛	6, 6 (2.2)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	3, 3 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
背部痛	4, 4 (1.5)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	4, 4 (1.5)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.5)
白血球減少症	4, 4 (1.5)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	4, 4 (1.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.8)	0, 0
嘔吐	8, 4 (1.5)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	3, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
うつ病	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
薬物過敏症	3, 3 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0
低血糖症	3, 3 (1.1)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
骨壊死	3, 3 (1.1)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
肺炎	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
処置による出血	3, 3 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
急性心筋梗塞	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
不安	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
細菌性腎盂腎炎	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性気管支炎	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胆石症	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸炎	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0
変形性関節症	3, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0
四肢痛	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
錯感覚	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
急性腎不全	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
肩回旋筋腱板症候群	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
敗血症性ショック	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
失神	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
熱傷	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
血小板減少症	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
一過性脳虚血発作	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.5)

Data Source: BEL112233 CSR 2.86 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：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 28　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の 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 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	225 (15.3)	56 (21.3)	28 (11.0)	37 (16.0)	27 (12.7)	32 (16.3)	28 (17.7)	14 (13.6)	3 (9.7)
感染症および寄生虫症	36 (2.5)	7 (2.7)	3 (1.2)	7 (3.0)	7 (3.3)	6 (3.1)	5 (3.2)	0	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	33 (2.2)	10 (3.8)	4 (1.6)	5 (2.2)	1 (0.5)	8 (4.1)	3 (1.9)	2 (1.9)	0
胃腸障害	21 (1.4)	5 (1.9)	4 (1.6)	2 (0.9)	4 (1.9)	2 (1.0)	4 (2.5)	0	0
神経系障害	20 (1.4)	4 (1.5)	2 (0.8)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.9)	1 (1.0)	2 (6.4)
傷害、中毒および処置合併症	17 (1.2)	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (1.9)	4 (2.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (0.9)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.9)	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.7)	4 (1.5)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
血管障害	10 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.9)	0
代謝および栄養障害	9 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.5)	0	2 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	7 (0.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0
心臓障害	7 (0.5)	0	3 (1.2)	0	0	3 (1.5)	0	1 (1.0)	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 (0.5)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	7 (0.5)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0
臨床検査	6 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0
精神障害	6 (0.4)	2 (0.8)	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	4 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	3 (0.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (0.1)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.38
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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
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［（最終来院日－初回来院日+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 BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.3. 死亡

死亡の一覧を表 29 に示す。合計 2 例の死亡が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。2 例とも治験薬投与中に死亡したものであり、1 例（高血圧性心疾患）は 1～2 年目、もう 1 例（各種物質毒性）は 3～4 年目に死亡した。各種物質毒性による死亡は治験依頼者の判定により重篤な自殺既遂とされた（13.4.6.4.）。

表 29　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
US018-003	高血圧性心疾患	関連なし	29
US052-005	各種物質毒性 [1]	関連なし	10

Data Source: BEL112233 CSR Listing 23
MedDRA ver.17.1/J.17.1
1. 治験依頼者の判定では自殺既遂。

13.4.4. 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 30 に示す。重篤な有害事象は 112 例（42%）に 286 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象はなかった。最もよくみられた重篤な有害事象（5 つ）は非心臓性胸痛（5%）、蜂巣炎（3%）、肺炎（2%）、細菌性肺炎（2%）、発熱（2%）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 31 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 20/100 人年であった。重篤な有害事象の年ごとの発現率は 0～1 年目（24/100 人年）から 6～7 年目（15/100 人年）にかけて低下した。しかし、3～4 年目（15/100 人年）から 4～5 年目（23/100 人年）、5～6 年目（25/100 人年）にかけては上昇した。4～5 年目にかけての上昇はおもに SOC「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「心臓障害」、「代謝および栄養障害」の事象の増加によるものであった。5～6 年目にかけての上昇はおもに SOC「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「血管障害」、「神経系障害」の事象の増加によるものであった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC はみられず、ほとんどの SOC では全期間の発現率が 1/100 人年未満であった。全期間の発現率が 1/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（4/100 人年）、「胃腸障害」（2/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（2/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2/100 人年）、「神経系障害」（1/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（1/100 人年）、「血管障害」（1/100 人年）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（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。いずれの SOC でも、重篤な有害事象の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 30　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	286, 112 (41.8)	63, 33 (12.3)	49, 30 (11.6)	38, 25 (10.2)	31, 22 (10.0)	46, 24 (11.9)	40, 16 (8.3)	15, 13 (10.0)	3, 3 (4.6)
非心臓性胸痛	13, 12 (4.5)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	0, 0
蜂巣炎	7, 7 (2.6)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.5)
肺炎	5, 5 (1.9)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.8)	0, 0
細菌性肺炎	6, 5 (1.9)	4, 3 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	5, 5 (1.9)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	3, 3 (1.6)	0, 0	0, 0
胆石症	4, 4 (1.5)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	4, 4 (1.5)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
失神	4, 4 (1.5)	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.8)	0, 0
腹痛	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
関節痛	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
うつ病	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	3, 3 (1.1)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
高血圧	3, 3 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
ウイルス性肺炎	3, 3 (1.1)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.8)	0, 0

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
処置による出血	3, 3 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
肺塞栓症	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0
嘔吐	8, 3 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	4, 1 (0.5)	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.82
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 31　重篤な有害事象の 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 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	286 (19.5)	63 (24.0)	49 (19.3)	38 (16.4)	31 (14.6)	46 (23.4)	40 (25.3)	15 (14.6)	3 (9.7)
感染症および寄生虫症	59 (4.0)	15 (5.7)	11 (4.3)	7 (3.0)	6 (2.8)	9 (4.6)	8 (5.1)	2 (1.9)	1 (3.2)
胃腸障害	32 (2.2)	8 (3.0)	4 (1.6)	6 (2.6)	4 (1.9)	4 (2.0)	6 (3.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (2.0)	7 (2.7)	6 (2.4)	4 (1.7)	3 (1.4)	5 (2.5)	3 (1.9)	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (1.7)	3 (1.1)	4 (1.6)	1 (0.4)	4 (1.9)	4 (2.0)	6 (3.8)	3 (2.9)	0
神経系障害	21 (1.4)	6 (2.3)	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.9)	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	20 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.9)	4 (1.9)	5 (2.5)	4 (2.5)	1 (1.0)	0
血管障害	15 (1.0)	3 (1.1)	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.9)	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 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2.2)	3 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	0	0
心臓障害	9 (0.6)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0	3 (1.5)	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	0	2 (1.9)	0
精神障害	8 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	8 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	6 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (0.3)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (0.3)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
免疫系障害	2 (0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.34
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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
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［（最終来院日－初回来院日+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 BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.5. 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 32 に示す。合計 26 例（10%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。4 例を除き、有害事象により中止した被験者は最初の 4 年間（0～1 年目、1～2 年目、2～3 年目、3～4 年目）に中止した。2 例（白血球減少症、ループス血管炎）は 5～6 年目に、2 例（ホジキン病、腸骨動脈閉塞）は 6～7 年目に中止した。全期間に 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は乳管内増殖性病変（2 例、1%）のみであった。

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 33 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 3～4 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。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」（0.2/100 人年）、「胃腸障害」（0.1/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（0.1/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（0.1/100 人年）、「血管障害」（0.1/100 人年）であった。

表 32　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	26, 26 (9.7)	3, 3 (1.1)	4, 4 (1.5)	7, 7 (2.9)	8, 8 (3.7)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.5)	0, 0
乳管内増殖性病変	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性関節炎	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
慢性皮膚エリテマトーデス	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
うつ病	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性皮膚炎	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
節外周辺帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胃炎	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
肝酵素上昇	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ホジキン病	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
高血圧性心疾患	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
低γグロブリン血症	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
腸骨動脈閉塞	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
注入に伴う反応	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
白血球減少症	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=268 件数, n (%)	0～1 年目 N=268 件数, n (%)	1～2 年目 N=259 件数, n (%)	2～3 年目 N=244 件数, n (%)	3～4 年目 N=219 件数, n (%)	4～5 年目 N=202 件数, n (%)	5～6 年目 N=192 件数, n (%)	6～7 年目 N=130 件数, n (%)	7 年目～ N=65 件数, n (%)
ループス血管炎	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0
悪心	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
非小細胞肺癌	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
エストロゲン受容体陽性乳癌	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
遠隔転移を伴う卵巣癌	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
敗血症性ショック	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
脊髄小脳失調症	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ブドウ球菌感染	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
各種物質毒性	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.88
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 33　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	26 (1.8)	3 (1.1)	4 (1.6)	7 (3.0)	8 (3.8)	0	2 (1.3)	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）	7 (0.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	3 (0.2)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.1)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.1)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
心臓障害	1 (<0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.40
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：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
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［（最終来院日－初回来院日+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 BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.6. 注目すべき有害事象

13.4.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は低かった（全期間で 0.7/100 人年）。固形癌と血液癌の全期間の発現率はいずれも 0.3/100 人年であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（1～2 年目）から 1.9/100 人年（6～7 年目）の範囲内であり、0～1 年目、4～5 年目、5～6 年目は 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。

13.4.6.2. 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 8/100 人年であった。年ごとの発現率は 1～2 年目（8/100 人年）から 2～3 年目（13/100 人年）にかけて一時的に上昇したが、それ以外の年では 0～1 年目（10/100 人年）から 6～7 年目（7/100 人年）にかけて低下した。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は比較的低かった（4/100 人年）。年ごとの発現率も同様であり、最も高かったのは 3～4 年目（7/100 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発現率は 0～1 年目（3/100 人年）から 6～7 年目（5/100 人年）にかけて比較的一定であったが、5～6 年目（1/100 人年）に一時的に低下した。

広域検索で重篤な注入後全身性反応が 1 例に発現した（0.1/100 人年未満）。Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した事象、治験依頼者の判定により重篤とされた事象はみられなかった。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。

13.4.6.3. 感染症

感染症の発現率は 0～1 年目（6/100 人年）から 6～7 年目（6/100 人年）にかけておおむね一定であったが、5～6 年目には 11/100 人年に一時的に上昇した。この一時的な上昇は日和見感染（治験依頼者の判定による）と帯状疱疹によるものであった。重篤な感染症の発現率は 0～1 年目（0.4/100 人年）から 5～6 年目（0.6/100 人年）にかけては低く一定であり、6～7 年目は 0/100 人年であった。日和見感染の全期間の発現率は低く（1.6/100 人年）、年ごとの発現率は 0（3～4 年目）～3.8/100 人年（5～6 年目）であった。結核と帯状疱疹を除いた日和見感染の全期間の発現率は 0.5/100 人年であった。

敗血症の発現率も低かった。敗血症は 5 例で発現し、このうち 3 例（全期間の発現率は 0.2/100 人年）は重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は 0.6/100 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。治験薬の投与中止に至ったのは 2～3 年目に発現した敗血症性ショック 1 例（0.4%）のみであった。

---

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

13.4.6.4. 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（0.3/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 6〜7 年目であった（1.0/100 人年）。全期間に合計 3 件（0.2/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 2 件が重篤と判断された。2 件のうち 1 件（自殺念慮）は 2〜3 年目に（0.4/100 人年）、もう 1 件（自殺企図）は 4〜5 年目に（0.5/100 人年）報告された。いずれの被験者も死亡には至らなかった。

治験依頼者の判定により、3 件（全期間の発現率 0.2/100 人年）が重篤とされた。このうち 1 例（各種物質毒性）は SMQ による検索では特定されなかったが、治験依頼者が自殺既遂と判定したものであり、被験者は死亡した。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。

13.4.7. 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リンパ球減少のみであり、50 例（28%）が Grade 3 であった。Grade 4 のリンパ球減少は全期間に 2 例（1%）で認められた。これは対象集団の背景（SLE の疾患活動性、免疫抑制剤の使用、ステロイドの使用）と一致していた。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く、全期間、年ごとのいずれの期間でも 10%を超えなかった。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の割合はいずれのパラメータ（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）でも全期間に 4%を超えなかった。Grade 3 又は 4 の異常が唯一報告された尿検査パラメータは尿蛋白／クレアチニン比（増加）であった（全期間に Grade 3：5%、Grade 4：3%）。Grade 3 の IgG（減少）が認められた被験者は全期間で 7 例（3%）であり、Grade 4 も 1 例（0.4%）で認められた（1〜2 年目）。全体的に、Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.4.8. その他の安全性評価

13.4.8.1. 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 2 例が持続性の陽性となった。この 2 例では、その後の評価時に再び持続性の陽性となった被験者はなく、1 例が 1 回一過性の陽性となった。これら 2 例では局所部位反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

更に 1 例が 8 週フォローアップ時（最終評価時）に一過性の陽性となった。最終評価時に 1 回陽性であったため、本来であれば持続性の陽性となるが、本被験者はその後の規定外来院時の検査（臨床データベースには含まれていない）で陰性であったため、8 週フォローアップ時の結果は一過性の陽性と報告された。

13.4.8.2. 血清クレアチニン

血清クレアチニンが 25%以上増加した被験者の割合は 0～1 年目が最も高く、2～3 年目までに減少し、6～7 年目にかけては一定であった。血清クレアチニンが 25%以上増加した被験者の割合は、先行試験でプラセボを投与された被験者（8%、0～1 年目）と比較してベリムマブを投与された被験者（23%、0～1 年目）で高かった。試験期間中に血清クレアチニンがベースラインの 2 倍以上に増加した被験者は 4 例のみであった（1～2 年目及び 6～7 年目に各 1 例、5～6 年目に 2 例）。血清クレアチニンがベースラインに異常値（124 µmol/L 超）であり、25%以上減少した被験者もわずかであった（いずれの年も 2 例以下）。

13.4.8.3. 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 74 mmHg（9.9）と 120 mmHg（15.8）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。7 年目の 48 週における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73 mmHg（9.9）と 121 mmHg（14.2）であった。

13.4.8.4. SLICC 障害指数

SLICC 障害指数スコアの経時的推移を表 34 に示す。ベースラインの SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 1.2（1.51）であった。試験中の臓器系障害の進行の程度は低く、7 年目の 48 週時の SLICC 障害指数スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.4（0.68）であった。SLICC 障害指数スコアがベースラインから増加した被験者は少数であり（7 年目の 48 週時に 30%）、70%（7 年目の 48 週時）の被験者はベースラインから悪化していなかった（変化量=0）。

表 34　SLICC 障害指数スコアの経時的推移（WOCF、MITT 集団）　最終データ

	合計 N=268	
	SLICC 障害指数スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン		
n	268	0
平均値（SD）	1.2 (1.51)	―
1 年目, 48 週時		
n	263	263
平均値（SD）	1.2 (1.50)	0.1 (0.28)
2 年目, 48 週時		
n	256	256
平均値（SD）	1.3 (1.59)	0.1 (0.40)
3 年目, 48 週時		
n	239	239
平均値（SD）	1.4 (1.64)	0.2 (0.50)
4 年目, 48 週時		
n	212	212
平均値（SD）	1.4 (1.61)	0.3 (0.55)
5 年目, 48 週時		
n	195	195
平均値（SD）	1.4 (1.57)	0.3 (0.56)
6 年目, 48 週時		
n	187	187
平均値（SD）	1.4 (1.56)	0.3 (0.60)
7 年目, 48 週時		
n	126	126
平均値（SD）	1.5 (1.56)	0.4 (0.68)
8 年目, 48 週時		
n	65	65
平均値（SD）	1.5 (1.82)	0.4 (0.63)

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.5

注：先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。被験者が試験を中止した年では、48 週時ではなく中止時のデータを用い、翌年以降への補完はしなかった。

13.4.9.　妊娠

合計 5 件の女性被験者の妊娠が報告された。このうち 4 件は正常出産（先天異常なし）、1 件は自然流産であった。

13.5. QOL の結果

13.5.1. SF-36

身体的健康サマリー（PCS）スコアの平均値（SD）はベースラインの 37.04（9.93）から 6 年目の 48 週時には 41.65（10.00）と全体的に増加し、ベースラインからの平均変化量（SD）は 4.79（9.41）であった。精神的健康サマリー（MCS）スコアの平均値（SD）はベースラインの 44.3（11.34）から 6 年目の 48 週時には 47.0（11.55）と全体的にわずかに増加し、ベースラインからの平均変化量（SD）は 2.71（11.27）であった。これらの PCS と MCS の増加量は一般に認められている臨床的に意義のある最小変化量（MCID）である 2.5 点[Strand, 2005]を上回っていた。PCS 及び MCS スコアにより測定した MITT 集団における健康関連 QOL のベネフィットは、6 年目の 48 週時までほぼ維持されていた。

個々の下位尺度では、6 年目の 48 週時に 8 項目中 6 項目［体の痛み、全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、社会生活機能、活力］でベースラインからの変化量が MCID（5 点）[Strand, 2005]を上回った。

13.5.2. FACIT-F

FACIT-F スコアの平均値（SD）はベースラインの 26.5（12.42）から 6 年目の 48 週時には 30.2（13.50）とわずかに増加し、ベースラインからの平均変化量（SD）は 3.7（11.79）であった。MITT 集団では、6 年目の 48 週時に 33%の被験者で MCID（4 点）以上の FACIT-F スコアの改善が認められた。

13.6. 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。
- 本試験は非盲検の継続投与試験であり、対照としてプラセボ群を設定しなかったが、有害事象の発現率は SLE 患者で予想されるものとおおむね一致していた。
- 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。
- 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。
- 本試験では、被験者の臓器系障害の進行の程度は低く、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果が得られた。
- 先行試験で認められた、SF-36 による QOL の改善が長期にわたり維持された。
- ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

13.7. 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（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
有害事象発現例数	267 (99.6%)	260 (97.0%)	235 (90.7%)	206 (84.4%)	184 (84.0%)	165 (81.7%)	129 (75.9%)	79 (66.4%)	14 (35.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	249 (92.9%)	194 (72.4%)	161 (62.2%)	136 (55.7%)	135 (61.6%)	110 (54.5%)	83 (48.8%)	44 (37.0%)	3 (7.7%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	75 (28.0%)	16 (6.0%)	15 (5.8%)	17 (7.0%)	24 (11.0%)	18 (8.9%)	12 (7.1%)	4 (3.4%)	1 (2.6%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	73 (27.2%)	19 (7.1%)	20 (7.7%)	22 (9.0%)	17 (7.8%)	12 (5.9%)	9 (5.3%)	3 (2.5%)	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	66 (24.6%)	9 (3.4%)	21 (8.1%)	18 (7.4%)	20 (9.1%)	27 (13.4%)	14 (8.2%)	12 (10.1%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	60 (22.4%)	28 (10.4%)	19 (7.3%)	12 (4.9%)	8 (3.7%)	10 (5.0%)	4 (2.4%)	3 (2.5%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	57 (21.3%)	16 (6.0%)	12 (4.6%)	7 (2.9%)	18 (8.2%)	13 (6.4%)	7 (4.1%)	3 (2.5%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	57 (21.3%)	40 (14.9%)	19 (7.3%)	3 (1.2%)	7 (3.2%)	3 (1.5%)	4 (2.4%)	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	53 (19.8%)	7 (2.6%)	15 (5.8%)	14 (5.7%)	14 (6.4%)	12 (5.9%)	7 (4.1%)	5 (4.2%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	52 (19.4%)	36 (13.4%)	23 (8.9%)	3 (1.2%)	8 (3.7%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	40 (14.9%)	12 (4.5%)	8 (3.1%)	8 (3.3%)	9 (4.1%)	7 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
インフルエンザ Influenza	39 (14.6%)	14 (5.2%)	7 (2.7%)	4 (1.6%)	8 (3.7%)	5 (2.5%)	4 (2.4%)	5 (4.2%)	0
気管支炎 Bronchitis	35 (13.1%)	15 (5.6%)	14 (5.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.4%)	2 (1.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	35 (13.1%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)	8 (3.3%)	9 (4.1%)	14 (6.9%)	6 (3.5%)	3 (2.5%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	35 (13.1%)	20 (7.5%)	9 (3.5%)	7 (2.9%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	5 (2.9%)	1 (0.8%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	26 (9.7%)	9 (3.4%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	7 (3.2%)	6 (3.0%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	25 (9.3%)	8 (3.0%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	5 (2.5%)	7 (4.1%)	3 (2.5%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	20 (7.5%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	1 (0.6%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	19 (7.1%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	3 (2.5%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	17 (6.3%)	7 (2.6%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	15 (5.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	13 (4.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	13 (4.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
肺炎 Pneumonia	13 (4.9%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	2 (1.7%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	12 (4.5%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
中耳炎 Otitis media	12 (4.5%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
咽頭炎 Pharyngitis	12 (4.5%)	8 (3.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	12 (4.5%)	5 (1.9%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	12 (4.5%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
歯感染 Tooth infection	10 (3.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
皮膚感染 Skin infection	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	0	2 (1.7%)	0
毛包炎 Folliculitis	8 (3.0%)	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	0	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	8 (3.0%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	7 (2.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	7 (2.6%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (2.6%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	219 (81.7%)	132 (49.3%)	103 (39.8%)	102 (41.8%)	79 (36.1%)	69 (34.2%)	51 (30.0%)	33 (27.7%)	4 (10.3%)
関節痛 Arthralgia	106 (39.6%)	41 (15.3%)	34 (13.1%)	32 (13.1%)	27 (12.3%)	15 (7.4%)	14 (8.2%)	7 (5.9%)	1 (2.6%)
背部痛 Back pain	65 (24.3%)	16 (6.0%)	16 (6.2%)	17 (7.0%)	12 (5.5%)	9 (4.5%)	5 (2.9%)	8 (6.7%)	0
四肢痛 Pain in extremity	53 (19.8%)	16 (6.0%)	13 (5.0%)	16 (6.6%)	6 (2.7%)	10 (5.0%)	6 (3.5%)	5 (4.2%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	42 (15.7%)	12 (4.5%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)	13 (5.9%)	5 (2.5%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	42 (15.7%)	11 (4.1%)	9 (3.5%)	14 (5.7%)	6 (2.7%)	5 (2.5%)	9 (5.3%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	37 (13.8%)	10 (3.7%)	10 (3.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	4 (2.0%)	4 (2.4%)	2 (1.7%)	1 (2.6%)
筋肉痛 Myalgia	36 (13.4%)	13 (4.9%)	10 (3.9%)	9 (3.7%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
関節腫脹 Joint swelling	31 (11.6%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	8 (3.3%)	6 (2.7%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	25 (9.3%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
頚部痛 Neck pain	25 (9.3%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	6 (2.7%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	2 (1.7%)	1 (2.6%)
腱炎 Tendonitis	25 (9.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	7 (2.9%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	4 (2.4%)	2 (1.7%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	22 (8.2%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	7 (3.2%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.7%)	0
変形性関節症 Osteoarthritis	21 (7.8%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	10 (5.0%)	2 (1.2%)	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	14 (5.2%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	7 (2.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	12 (4.5%)	1 (0.4%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	11 (4.1%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
筋力低下 Muscular weakness	11 (4.1%)	5 (1.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	11 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (2.6%)
側腹部痛 Flank pain	9 (3.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
骨減少症 Osteopenia	9 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	9 (3.4%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	9 (3.4%)	4 (1.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	9 (3.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	0	3 (2.5%)	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	8 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0
足変形 Foot deformity	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	6 (2.2%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	189 (70.5%)	104 (38.8%)	83 (32.0%)	69 (28.3%)	50 (22.8%)	45 (22.3%)	34 (20.0%)	19 (16.0%)	3 (7.7%)
悪心 Nausea	86 (32.1%)	41 (15.3%)	26 (10.0%)	22 (9.0%)	15 (6.8%)	11 (5.4%)	2 (1.2%)	4 (3.4%)	0
下痢 Diarrhoea	57 (21.3%)	27 (10.1%)	9 (3.5%)	12 (4.9%)	9 (4.1%)	8 (4.0%)	5 (2.9%)	4 (3.4%)	0
嘔吐 Vomiting	45 (16.8%)	16 (6.0%)	9 (3.5%)	16 (6.6%)	7 (3.2%)	10 (5.0%)	4 (2.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	38 (14.2%)	14 (5.2%)	12 (4.6%)	4 (1.6%)	5 (2.3%)	3 (1.5%)	6 (3.5%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	35 (13.1%)	15 (5.6%)	3 (1.2%)	9 (3.7%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
便秘 Constipation	26 (9.7%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	7 (2.9%)	6 (2.7%)	3 (1.5%)	5 (2.9%)	1 (0.8%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	21 (7.8%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	7 (2.9%)	0	5 (2.5%)	4 (2.4%)	2 (1.7%)	1 (2.6%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	20 (7.5%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
齲歯 Dental caries	20 (7.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
消化不良 Dyspepsia	15 (5.6%)	4 (1.5%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
胃炎 Gastritis	12 (4.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	0	2 (1.7%)	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	11 (4.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯痛 Toothache	11 (4.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	10 (3.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	9 (3.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	9 (3.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	8 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	6 (2.2%)	0	0	2 (0.8%)	0	3 (1.5%)	0	1 (0.8%)	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	165 (61.6%)	80 (29.9%)	63 (24.3%)	48 (19.7%)	35 (16.0%)	36 (17.8%)	22 (12.9%)	10 (8.4%)	1 (2.6%)
頭痛 Headache	86 (32.1%)	32 (11.9%)	23 (8.9%)	18 (7.4%)	15 (6.8%)	12 (5.9%)	4 (2.4%)	2 (1.7%)	0
浮動性めまい Dizziness	29 (10.8%)	12 (4.5%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
片頭痛 Migraine	25 (9.3%)	9 (3.4%)	8 (3.1%)	5 (2.0%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	4 (2.4%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	18 (6.7%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
錯感覚 Paraesthesia	17 (6.3%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	12 (4.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	11 (4.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	10 (3.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	9 (3.4%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
失神 Syncope	9 (3.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
健忘 Amnesia	7 (2.6%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
記憶障害 Memory impairment	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	162 (60.4%)	83 (31.0%)	41 (15.8%)	47 (19.3%)	36 (16.4%)	41 (20.3%)	30 (17.6%)	16 (13.4%)	3 (7.7%)
発疹 Rash	35 (13.1%)	12 (4.5%)	6 (2.3%)	8 (3.3%)	5 (2.3%)	3 (1.5%)	3 (1.8%)	4 (3.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
脱毛症 Alopecia	23 (8.6%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	22 (8.2%)	3 (1.1%)	8 (3.1%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	2 (1.7%)	0
そう痒症 Pruritus	21 (7.8%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	0	3 (1.8%)	2 (1.7%)	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	15 (5.6%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
湿疹 Eczema	15 (5.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	15 (5.6%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	10 (3.7%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
斑状出血 Ecchymosis	10 (3.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	0	0
紅斑 Erythema	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
酒さ Rosacea	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.8%)	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
多汗症 Hyperhidrosis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	157 (58.6%)	70 (26.1%)	46 (17.8%)	48 (19.7%)	43 (19.6%)	35 (17.3%)	23 (13.5%)	16 (13.4%)	1 (2.6%)
転倒 Fall	44 (16.4%)	9 (3.4%)	13 (5.0%)	9 (3.7%)	7 (3.2%)	5 (2.5%)	5 (2.9%)	7 (5.9%)	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	26 (9.7%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	9 (3.7%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
挫傷 Contusion	24 (9.0%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
処置による疼痛 Procedural pain	24 (9.0%)	8 (3.0%)	3 (1.2%)	8 (3.3%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	2 (1.7%)	0
肉離れ Muscle strain	18 (6.7%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
裂傷 Laceration	15 (5.6%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
交通事故 Road traffic accident	13 (4.9%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯牙破折 Tooth fracture	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	2 (1.7%)	0
熱傷 Thermal burn	8 (3.0%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
擦過傷 Excoriation	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
橈骨骨折 Radius fracture	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	156 (58.2%)	69 (25.7%)	52 (20.1%)	44 (18.0%)	32 (14.6%)	27 (13.4%)	30 (17.6%)	15 (12.6%)	0
疲労 Fatigue	61 (22.8%)	27 (10.1%)	15 (5.8%)	15 (6.1%)	8 (3.7%)	7 (3.5%)	6 (3.5%)	4 (3.4%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	37 (13.8%)	9 (3.4%)	13 (5.0%)	5 (2.0%)	7 (3.2%)	2 (1.0%)	5 (2.9%)	3 (2.5%)	0
局所腫脹 Local swelling	33 (12.3%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	9 (3.7%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	6 (3.5%)	2 (1.7%)	0
発熱 Pyrexia	32 (11.9%)	11 (4.1%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	6 (3.5%)	4 (3.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	30 (11.2%)	12 (4.5%)	7 (2.7%)	6 (2.5%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	5 (2.9%)	1 (0.8%)	0
疼痛 Pain	16 (6.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	0	0
小結節 Nodule	9 (3.4%)	0	1 (0.4%)	5 (2.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	8 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
悪寒 Chills	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	156 (58.2%)	71 (26.5%)	60 (23.2%)	42 (17.2%)	34 (15.5%)	30 (14.9%)	23 (13.5%)	11 (9.2%)	3 (7.7%)
咳嗽 Cough	49 (18.3%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	12 (4.9%)	9 (4.1%)	9 (4.5%)	6 (3.5%)	4 (3.4%)	1 (2.6%)
呼吸困難 Dyspnoea	29 (10.8%)	13 (4.9%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	27 (10.1%)	9 (3.4%)	10 (3.9%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	17 (6.3%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	2 (1.7%)	0
鼻閉 Nasal congestion	16 (6.0%)	2 (0.7%)	6 (2.3%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	16 (6.0%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	0	3 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	16 (6.0%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
喘息 Asthma	12 (4.5%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.6%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	10 (3.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	9 (3.4%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	8 (3.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	7 (2.6%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (2.6%)
喘鳴 Wheezing	7 (2.6%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (2.6%)
鼻出血 Epistaxis	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	106 (39.6%)	39 (14.6%)	34 (13.1%)	27 (11.1%)	15 (6.8%)	13 (6.4%)	7 (4.1%)	7 (5.9%)	1 (2.6%)
不眠症 Insomnia	55 (20.5%)	17 (6.3%)	13 (5.0%)	10 (4.1%)	7 (3.2%)	7 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
不安 Anxiety	42 (15.7%)	15 (5.6%)	10 (3.9%)	11 (4.5%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	2 (1.7%)	1 (2.6%)

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
うつ病 Depression	33 (12.3%)	10 (3.7%)	8 (3.1%)	7 (2.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (2.5%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	91 (34.0%)	33 (12.3%)	15 (5.8%)	24 (9.8%)	20 (9.1%)	13 (6.4%)	9 (5.3%)	4 (3.4%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	33 (12.3%)	8 (3.0%)	7 (2.7%)	7 (2.9%)	7 (3.2%)	0	4 (2.4%)	1 (0.8%)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	18 (6.7%)	10 (3.7%)	0	3 (1.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	0	0	0
脱水 Dehydration	11 (4.1%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
食欲減退 Decreased appetite	8 (3.0%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	8 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
臨床検査 Investigations	88 (32.8%)	27 (10.1%)	20 (7.7%)	22 (9.0%)	14 (6.4%)	10 (5.0%)	10 (5.9%)	4 (3.4%)	0
体重増加 Weight increased	25 (9.3%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
体重減少 Weight decreased	10 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	6 (2.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
血管障害 Vascular disorders	85 (31.7%)	34 (12.7%)	18 (6.9%)	20 (8.2%)	17 (7.8%)	7 (3.5%)	7 (4.1%)	3 (2.5%)	0
高血圧 Hypertension	42 (15.7%)	16 (6.0%)	10 (3.9%)	7 (2.9%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	15 (5.6%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
血管炎 Vasculitis	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	77 (28.7%)	23 (8.6%)	21 (8.1%)	17 (7.0%)	12 (5.5%)	10 (5.0%)	11 (6.5%)	3 (2.5%)	0
白内障 Cataract	17 (6.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
眼乾燥 Dry eye	9 (3.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	61 (22.8%)	17 (6.3%)	15 (5.8%)	13 (5.3%)	13 (5.9%)	11 (5.4%)	6 (3.5%)	4 (3.4%)	0
月経過多 Menorrhagia	12 (4.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	57 (21.3%)	19 (7.1%)	16 (6.2%)	11 (4.5%)	10 (4.6%)	9 (4.5%)	5 (2.9%)	3 (2.5%)	1 (2.6%)
動悸 Palpitations	20 (7.5%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	2 (1.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
狭心症 Angina pectoris	9 (3.4%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (2.6%)
頻脈 Tachycardia	9 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	54 (20.1%)	19 (7.1%)	13 (5.0%)	11 (4.5%)	8 (3.7%)	7 (3.5%)	6 (3.5%)	2 (1.7%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	8 (3.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	0	0
排尿困難 Dysuria	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
頻尿 Pollakiuria	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	53 (19.8%)	20 (7.5%)	17 (6.6%)	11 (4.5%)	4 (1.8%)	5 (2.5%)	8 (4.7%)	4 (3.4%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	29 (10.8%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	5 (2.9%)	1 (0.8%)	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	18 (6.7%)	4 (1.5%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
過敏症 Hypersensitivity	8 (3.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.7%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	52 (19.4%)	13 (4.9%)	14 (5.4%)	10 (4.1%)	9 (4.1%)	6 (3.0%)	6 (3.5%)	6 (5.0%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	50 (18.7%)	18 (6.7%)	10 (3.9%)	11 (4.5%)	6 (2.7%)	5 (2.5%)	2 (1.2%)	5 (4.2%)	0
貧血 Anaemia	13 (4.9%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	13 (4.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	37 (13.8%)	15 (5.6%)	9 (3.5%)	7 (2.9%)	8 (3.7%)	5 (2.5%)	4 (2.4%)	1 (0.8%)	0
回転性めまい Vertigo	16 (6.0%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0
耳痛 Ear pain	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	23 (8.6%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	2 (1.7%)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.7%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	22 (8.2%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	13 (4.9%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
社会環境 Social circumstances	11 (4.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0
閉経 Menopause	8 (3.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
有害事象発現例数	143 (53.4%)	89 (33.2%)	55 (21.2%)	40 (16.4%)	35 (16.0%)	30 (14.9%)	27 (15.9%)	11 (9.2%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	102 (38.1%)	58 (21.6%)	39 (15.1%)	28 (11.5%)	28 (12.8%)	26 (12.9%)	24 (14.1%)	9 (7.6%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	19 (7.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (2.3%)	5 (2.5%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	20 (7.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	3 (1.8%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	19 (7.1%)	2 (0.7%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	10 (5.0%)	5 (2.9%)	2 (1.7%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	13 (4.9%)	9 (3.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	21 (7.8%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.8%)	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	12 (4.5%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	2 (1.7%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	14 (5.2%)	12 (4.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	11 (4.1%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	11 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	9 (3.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
咽頭炎 Pharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	5 (1.9%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	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	12 (4.5%)	7 (2.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
関節痛 Arthralgia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
骨減少症 Osteopenia	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
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	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
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	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
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	31 (11.6%)	16 (6.0%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
悪心 Nausea	15 (5.6%)	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
下痢 Diarrhoea	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯痛 Toothache	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
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	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
神経系障害 Nervous system disorders	16 (6.0%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭痛 Headache	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	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
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	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	20 (7.5%)	9 (3.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	0	0	0
発疹 Rash	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
脱毛症 Alopecia	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	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	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	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
注入に伴う反応 Infusion related reaction	11 (4.1%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯牙破折 Tooth fracture	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
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	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	21 (7.8%)	13 (4.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
疲労 Fatigue	8 (3.0%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
発熱 Pyrexia	3 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (5.6%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	0	2 (0.9%)	3 (1.5%)	0	0	0
咳嗽 Cough	5 (1.9%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
うつ病 Depression	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	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

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
血管障害 Vascular disorders	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
貧血 Anaemia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	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
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
社会環境 Social circumstances	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112233_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
有害事象発現例数	267 (99.6%)	260 (97.0%)	235 (90.7%)	206 (84.4%)	184 (84.0%)	167 (82.7%)	145 (75.5%)	87 (66.9%)	31 (47.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	250 (93.3%)	194 (72.4%)	161 (62.2%)	135 (55.3%)	135 (61.6%)	112 (55.4%)	98 (51.0%)	53 (40.8%)	18 (27.7%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	77 (28.7%)	16 (6.0%)	15 (5.8%)	17 (7.0%)	24 (11.0%)	19 (9.4%)	16 (8.3%)	7 (5.4%)	2 (3.1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	76 (28.4%)	19 (7.1%)	20 (7.7%)	22 (9.0%)	17 (7.8%)	12 (5.9%)	10 (5.2%)	6 (4.6%)	2 (3.1%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	70 (26.1%)	9 (3.4%)	21 (8.1%)	18 (7.4%)	20 (9.1%)	27 (13.4%)	19 (9.9%)	15 (11.5%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	62 (23.1%)	28 (10.4%)	19 (7.3%)	12 (4.9%)	8 (3.7%)	9 (4.5%)	5 (2.6%)	4 (3.1%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	59 (22.0%)	40 (14.9%)	19 (7.3%)	3 (1.2%)	7 (3.2%)	3 (1.5%)	4 (2.1%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	58 (21.6%)	16 (6.0%)	12 (4.6%)	7 (2.9%)	18 (8.2%)	13 (6.4%)	8 (4.2%)	5 (3.8%)	1 (1.5%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	56 (20.9%)	7 (2.6%)	15 (5.8%)	14 (5.7%)	14 (6.4%)	14 (6.9%)	12 (6.3%)	9 (6.9%)	1 (1.5%)
尿路感染 Urinary tract infection	52 (19.4%)	36 (13.4%)	23 (8.9%)	3 (1.2%)	8 (3.7%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	42 (15.7%)	12 (4.5%)	8 (3.1%)	8 (3.3%)	9 (4.1%)	7 (3.5%)	5 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
インフルエンザ Influenza	39 (14.6%)	14 (5.2%)	7 (2.7%)	4 (1.6%)	8 (3.7%)	5 (2.5%)	5 (2.6%)	5 (3.8%)	1 (1.5%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	37 (13.8%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)	8 (3.3%)	9 (4.1%)	14 (6.9%)	9 (4.7%)	4 (3.1%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	36 (13.4%)	20 (7.5%)	9 (3.5%)	7 (2.9%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
気管支炎 Bronchitis	35 (13.1%)	15 (5.6%)	14 (5.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	27 (10.1%)	9 (3.4%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	7 (3.2%)	6 (3.0%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
帯状疱疹 Herpes zoster	25 (9.3%)	8 (3.0%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	5 (2.5%)	7 (3.6%)	3 (2.3%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	21 (7.8%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス Oral herpes	19 (7.1%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (2.3%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	17 (6.3%)	7 (2.6%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	15 (5.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	13 (4.9%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	1 (1.5%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	13 (4.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	12 (4.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
中耳炎 Otitis media	12 (4.5%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	0	0	2 (1.0%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	12 (4.5%)	8 (3.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	12 (4.5%)	5 (1.9%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
肺炎 Pneumonia	12 (4.5%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
鼻炎 Rhinitis	12 (4.5%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
歯感染 Tooth infection	11 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
毛包炎 Folliculitis	9 (3.4%)	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	0	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	0	2 (1.5%)	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	8 (3.0%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	7 (2.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	7 (2.6%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	1 (1.5%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	7 (2.6%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (1.5%)
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
咬傷感染 Infected bites	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	220 (82.1%)	132 (49.3%)	104 (40.2%)	101 (41.4%)	79 (36.1%)	70 (34.7%)	55 (28.6%)	36 (27.7%)	10 (15.4%)
関節痛 Arthralgia	108 (40.3%)	41 (15.3%)	34 (13.1%)	32 (13.1%)	27 (12.3%)	15 (7.4%)	15 (7.8%)	8 (6.2%)	2 (3.1%)
背部痛 Back pain	65 (24.3%)	16 (6.0%)	16 (6.2%)	17 (7.0%)	12 (5.5%)	8 (4.0%)	5 (2.6%)	8 (6.2%)	0
四肢痛 Pain in extremity	55 (20.5%)	16 (6.0%)	13 (5.0%)	16 (6.6%)	6 (2.7%)	11 (5.4%)	6 (3.1%)	7 (5.4%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	43 (16.0%)	12 (4.5%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)	13 (5.9%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)	4 (3.1%)	1 (1.5%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	43 (16.0%)	10 (3.7%)	9 (3.5%)	14 (5.7%)	6 (2.7%)	5 (2.5%)	10 (5.2%)	0	1 (1.5%)
滑液包炎 Bursitis	37 (13.8%)	10 (3.7%)	10 (3.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	4 (2.0%)	4 (2.1%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
筋肉痛 Myalgia	36 (13.4%)	13 (4.9%)	10 (3.9%)	8 (3.3%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	31 (11.6%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	8 (3.3%)	6 (2.7%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	3 (2.3%)	0
腱炎 Tendonitis	27 (10.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	26 (9.7%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	4 (3.1%)	0
頚部痛 Neck pain	25 (9.3%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	6 (2.7%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	24 (9.0%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	7 (3.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.5%)	0
変形性関節症 Osteoarthritis	24 (9.0%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	5 (2.3%)	10 (5.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
線維筋痛 Fibromyalgia	14 (5.2%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	7 (2.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
足変形 Foot deformity	12 (4.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	12 (4.5%)	1 (0.4%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	11 (4.1%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
筋力低下 Muscular weakness	11 (4.1%)	5 (1.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑液嚢腫 Synovial cyst	11 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
側腹部痛 Flank pain	9 (3.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
骨減少症 Osteopenia	9 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	9 (3.4%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	9 (3.4%)	4 (1.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	9 (3.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	0	3 (2.3%)	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	8 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	6 (2.2%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑膜炎 Synovitis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	192 (71.6%)	103 (38.4%)	83 (32.0%)	69 (28.3%)	50 (22.8%)	45 (22.3%)	42 (21.9%)	21 (16.2%)	8 (12.3%)
悪心 Nausea	88 (32.8%)	41 (15.3%)	26 (10.0%)	22 (9.0%)	15 (6.8%)	11 (5.4%)	3 (1.6%)	6 (4.6%)	2 (3.1%)
下痢 Diarrhoea	58 (21.6%)	27 (10.1%)	9 (3.5%)	12 (4.9%)	9 (4.1%)	8 (4.0%)	5 (2.6%)	5 (3.8%)	0
嘔吐 Vomiting	46 (17.2%)	16 (6.0%)	9 (3.5%)	16 (6.6%)	7 (3.2%)	10 (5.0%)	6 (3.1%)	1 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	39 (14.6%)	14 (5.2%)	12 (4.6%)	4 (1.6%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	6 (3.1%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	35 (13.1%)	15 (5.6%)	3 (1.2%)	9 (3.7%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
便秘 Constipation	26 (9.7%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	7 (2.9%)	6 (2.7%)	3 (1.5%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	0
齲歯 Dental caries	21 (7.8%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	21 (7.8%)	8 (3.0%)	6 (2.3%)	7 (2.9%)	0	5 (2.5%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	3 (4.6%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	20 (7.5%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
消化不良 Dyspepsia	18 (6.7%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
胃炎 Gastritis	12 (4.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.5%)	1 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	11 (4.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	0
歯痛 Toothache	11 (4.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	9 (3.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	9 (3.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	9 (3.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	6 (2.2%)	0	0	2 (0.8%)	0	3 (1.5%)	0	1 (0.8%)	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	165 (61.6%)	79 (29.5%)	62 (23.9%)	47 (19.3%)	35 (16.0%)	36 (17.8%)	25 (13.0%)	14 (10.8%)	5 (7.7%)
頭痛 Headache	86 (32.1%)	32 (11.9%)	23 (8.9%)	18 (7.4%)	15 (6.8%)	12 (5.9%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
浮動性めまい Dizziness	29 (10.8%)	12 (4.5%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
片頭痛 Migraine	25 (9.3%)	9 (3.4%)	8 (3.1%)	5 (2.0%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.8%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	20 (7.5%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
錯感覚 Paraesthesia	17 (6.3%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	12 (4.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	12 (4.5%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
失神 Syncope	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (2.3%)	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	10 (3.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
健忘 Amnesia	8 (3.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.5%)	1 (1.5%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	7 (2.6%)	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	165 (61.6%)	83 (31.0%)	41 (15.8%)	47 (19.3%)	35 (16.0%)	41 (20.3%)	31 (16.1%)	20 (15.4%)	9 (13.8%)
発疹 Rash	39 (14.6%)	12 (4.5%)	6 (2.3%)	8 (3.3%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	6 (4.6%)	1 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
脱毛症 Alopecia	23 (8.6%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	23 (8.6%)	3 (1.1%)	8 (3.1%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
そう痒症 Pruritus	20 (7.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	2 (1.5%)	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	16 (6.0%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (3.1%)
湿疹 Eczema	16 (6.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	15 (5.6%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	11 (4.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	10 (3.7%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
斑状出血 Ecchymosis	10 (3.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	0	1 (1.5%)
紅斑 Erythema	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
酒さ Rosacea	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.6%)	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.5%)	0
多汗症 Hyperhidrosis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	160 (59.7%)	72 (26.9%)	60 (23.2%)	42 (17.2%)	34 (15.5%)	34 (16.8%)	28 (14.6%)	15 (11.5%)	5 (7.7%)
咳嗽 Cough	51 (19.0%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	12 (4.9%)	9 (4.1%)	10 (5.0%)	9 (4.7%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
呼吸困難 Dyspnoea	31 (11.6%)	13 (4.9%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	28 (10.4%)	9 (3.4%)	10 (3.9%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	17 (6.3%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	17 (6.3%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
鼻閉 Nasal congestion	16 (6.0%)	2 (0.7%)	6 (2.3%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	16 (6.0%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	5 (2.0%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
喘息 Asthma	13 (4.9%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	11 (4.1%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
胸膜炎 Pleurisy	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	9 (3.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	9 (3.4%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.5%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	8 (3.0%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
鼻出血 Epistaxis	7 (2.6%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	7 (2.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
喘鳴 Wheezing	7 (2.6%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	159 (59.3%)	70 (26.1%)	46 (17.8%)	49 (20.1%)	43 (19.6%)	37 (18.3%)	26 (13.5%)	20 (15.4%)	3 (4.6%)
転倒 Fall	44 (16.4%)	9 (3.4%)	13 (5.0%)	9 (3.7%)	7 (3.2%)	5 (2.5%)	6 (3.1%)	7 (5.4%)	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	27 (10.1%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	9 (3.7%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
挫傷 Contusion	25 (9.3%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	4 (3.1%)	0
処置による疼痛 Procedural pain	25 (9.3%)	8 (3.0%)	3 (1.2%)	8 (3.3%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
肉離れ Muscle strain	19 (7.1%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
裂傷 Laceration	15 (5.6%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
交通事故 Road traffic accident	14 (5.2%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
熱傷 Thermal burn	8 (3.0%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
足骨折 Foot fracture	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	157 (58.6%)	69 (25.7%)	52 (20.1%)	44 (18.0%)	31 (14.2%)	27 (13.4%)	29 (15.1%)	22 (16.9%)	7 (10.8%)
疲労 Fatigue	60 (22.4%)	26 (9.7%)	15 (5.8%)	15 (6.1%)	8 (3.7%)	7 (3.5%)	6 (3.1%)	4 (3.1%)	3 (4.6%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	38 (14.2%)	9 (3.4%)	13 (5.0%)	5 (2.0%)	7 (3.2%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	4 (3.1%)	1 (1.5%)
発熱 Pyrexia	34 (12.7%)	11 (4.1%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	8 (4.2%)	6 (4.6%)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	31 (11.6%)	12 (4.5%)	7 (2.7%)	6 (2.5%)	4 (1.8%)	3 (1.5%)	5 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	31 (11.6%)	8 (3.0%)	6 (2.3%)	8 (3.3%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	5 (2.6%)	2 (1.5%)	0
疼痛 Pain	18 (6.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	4 (2.1%)	0	1 (1.5%)
胸部不快感 Chest discomfort	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.5%)	0
小結節 Nodule	8 (3.0%)	0	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
胸痛 Chest pain	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
悪寒 Chills	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
倦怠感 Malaise	6 (2.2%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
精神障害 Psychiatric disorders	108 (40.3%)	39 (14.6%)	34 (13.1%)	27 (11.1%)	16 (7.3%)	14 (6.9%)	7 (3.6%)	8 (6.2%)	2 (3.1%)
不眠症 Insomnia	57 (21.3%)	17 (6.3%)	13 (5.0%)	10 (4.1%)	8 (3.7%)	8 (4.0%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	0
不安 Anxiety	42 (15.7%)	15 (5.6%)	10 (3.9%)	11 (4.5%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
うつ病 Depression	33 (12.3%)	10 (3.7%)	8 (3.1%)	7 (2.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (2.3%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	92 (34.3%)	34 (12.7%)	15 (5.8%)	24 (9.8%)	20 (9.1%)	13 (6.4%)	8 (4.2%)	7 (5.4%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	34 (12.7%)	8 (3.0%)	7 (2.7%)	7 (2.9%)	7 (3.2%)	0	4 (2.1%)	2 (1.5%)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	18 (6.7%)	10 (3.7%)	0	3 (1.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	0	0	0
脱水 Dehydration	11 (4.1%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0
食欲減退 Decreased appetite	8 (3.0%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	8 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
血管障害 Vascular disorders	90 (33.6%)	34 (12.7%)	18 (6.9%)	20 (8.2%)	17 (7.8%)	7 (3.5%)	11 (5.7%)	6 (4.6%)	1 (1.5%)
高血圧 Hypertension	46 (17.2%)	16 (6.0%)	10 (3.9%)	7 (2.9%)	5 (2.3%)	4 (2.0%)	6 (3.1%)	2 (1.5%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	14 (5.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血管炎 Vasculitis	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	87 (32.5%)	27 (10.1%)	19 (7.3%)	21 (8.6%)	14 (6.4%)	10 (5.0%)	10 (5.2%)	8 (6.2%)	0
体重増加 Weight increased	25 (9.3%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	0
体重減少 Weight decreased	10 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	6 (2.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
眼障害 Eye disorders	79 (29.5%)	23 (8.6%)	21 (8.1%)	17 (7.0%)	12 (5.5%)	10 (5.0%)	11 (5.7%)	4 (3.1%)	2 (3.1%)
白内障 Cataract	18 (6.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
眼乾燥 Dry eye	9 (3.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	63 (23.5%)	17 (6.3%)	15 (5.8%)	14 (5.7%)	13 (5.9%)	11 (5.4%)	7 (3.6%)	5 (3.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
月経過多 Menorrhagia	14 (5.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	9 (3.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	57 (21.3%)	19 (7.1%)	16 (6.2%)	11 (4.5%)	11 (5.0%)	9 (4.5%)	5 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.5%)
動悸 Palpitations	20 (7.5%)	6 (2.2%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
狭心症 Angina pectoris	9 (3.4%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
頻脈 Tachycardia	8 (3.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	55 (20.5%)	13 (4.9%)	14 (5.4%)	11 (4.5%)	9 (4.1%)	6 (3.0%)	8 (4.2%)	5 (3.8%)	1 (1.5%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	11 (4.1%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	55 (20.5%)	19 (7.1%)	12 (4.6%)	11 (4.5%)	8 (3.7%)	7 (3.5%)	8 (4.2%)	3 (2.3%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	9 (3.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
排尿困難 Dysuria	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
頻尿 Pollakiuria	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	54 (20.1%)	20 (7.5%)	17 (6.6%)	11 (4.5%)	4 (1.8%)	6 (3.0%)	8 (4.2%)	5 (3.8%)	1 (1.5%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	29 (10.8%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	5 (2.6%)	1 (0.8%)	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	19 (7.1%)	4 (1.5%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
過敏症 Hypersensitivity	8 (3.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.5%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	52 (19.4%)	18 (6.7%)	10 (3.9%)	11 (4.5%)	6 (2.7%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)	5 (3.8%)	1 (1.5%)
貧血 Anaemia	13 (4.9%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	13 (4.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (1.5%)
白血球減少症 Leukopenia	6 (2.2%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	37 (13.8%)	15 (5.6%)	9 (3.5%)	7 (2.9%)	8 (3.7%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)	1 (0.8%)	0
回転性めまい Vertigo	16 (6.0%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
耳痛 Ear pain	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	23 (8.6%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	23 (8.6%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
胆石症 Cholelithiasis	15 (5.6%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
社会環境 Social circumstances	11 (4.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
閉経 Menopause	8 (3.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
有害事象発現例数	145 (54.1%)	89 (33.2%)	55 (21.2%)	40 (16.4%)	35 (16.0%)	30 (14.9%)	32 (16.7%)	13 (10.0%)	3 (4.6%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	104 (38.8%)	58 (21.6%)	39 (15.1%)	28 (11.5%)	28 (12.8%)	26 (12.9%)	30 (15.6%)	11 (8.5%)	3 (4.6%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	19 (7.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (2.3%)	5 (2.5%)	3 (1.6%)	2 (1.5%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	21 (7.8%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	4 (2.1%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	20 (7.5%)	2 (0.7%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	10 (5.0%)	8 (4.2%)	2 (1.5%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	15 (5.6%)	9 (3.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	22 (8.2%)	13 (4.9%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	13 (4.9%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	14 (5.2%)	12 (4.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	11 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	3 (1.6%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	7 (2.6%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	11 (4.1%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	10 (3.7%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹 Herpes zoster	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	3 (2.3%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	5 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	5 (1.9%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
肺炎 Pneumonia	5 (1.9%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染 Infected bites	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (4.9%)	7 (2.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0
関節痛 Arthralgia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
筋肉痛 Myalgia	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	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
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	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
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	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
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	31 (11.6%)	16 (6.0%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
悪心 Nausea	15 (5.6%)	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
下痢 Diarrhoea	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	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
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	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
神経系障害 Nervous system disorders	16 (6.0%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭痛 Headache	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
片頭痛 Migraine	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	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
失神 Syncope	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
健忘 Amnesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (7.5%)	9 (3.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	0	0	0
発疹 Rash	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
脱毛症 Alopecia	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	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	17 (6.3%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	0	2 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
咳嗽 Cough	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	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	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
挫傷 Contusion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	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
注入に伴う反応 Infusion related reaction	11 (4.1%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	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
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	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
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	23 (8.6%)	13 (4.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
疲労 Fatigue	8 (3.0%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	5 (1.9%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
発熱 Pyrexia	4 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
うつ病 Depression	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
血管障害 Vascular disorders	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	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
眼障害 Eye disorders	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
頻尿 Pollakiuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
貧血 Anaemia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233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=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
耳痛 Ear pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	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
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112233 FCSR Table 2.44, Table 2.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112233_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

BEL112234試験（旧番号：HGS1006-C1074）

BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）

1. 治験の標題

A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057

2. 報告書番号

2014N205511_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同治験（カナダ、欧州、ロシア、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域の 28 ヵ国、115 施設）

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2008 年 5 月 30 日（最初の被験者の同意取得日）～実施中（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

6. 開発のフェーズ

第 IIIB 相

7. 目的

- BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）又は BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）を完了し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及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、第 III 相の BEL110751 又は BEL110752 試験を完了した 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。BEL110752 試験の被験者は本 BEL112234 試験のみに移行することができた。BEL110751 試験では、米国以外の被験者は本試験に、米国の被験者は別の非盲検の長期継続投与試験である BEL112233 試験に移行することができた。また、メキシコのみ治験実施計画書を改訂し、BEL112232 試験［旧番号：HGS1006-C1070、SLE 患者にベリムマブ 100 mg/mL を 2 種類の投与方法（隔週投与又は週 3

回投与）のいずれかで反復皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 II 相試験］から 5 例の被験者が本試験に移行し、ベリムマブの投与を受けることができるようにした。

本継続投与試験への組入れに同意した適格な被験者にベリムマブを 28 日ごとに 1 時間かけて静脈内投与した。先行の BEL110751 又は BEL110752 試験参加中に受けていた安定した標準治療を本試験においても併用することとした。

治験実施計画書作成時点では、先行試験でベリムマブ 1 又は 10 mg/kg の投与を受けていた被験者は同用量を継続することとし、プラセボの投与を受けていた被験者はベリムマブ 10 mg/kg を投与することとした。その後治験実施計画書を改訂し、1 mg/kg の投与を受けていた被験者は 10 mg/kg に増量した（改訂第 1 版）。

被験者は居住国でベリムマブが市販されるまで、医師が被験者の中止を決定するまで、又は治験依頼者が SLE に対するベリムマブの開発を中止するまでの間、本試験でベリムマブの投与を受けることとした。本試験では被験者の長期安全性と疾患活動性を調査し、試験継続中の被験者は今後も調査を継続する予定である。また、治験責任医師は各来院時に被験者の臨床評価を行うこととした。

メキシコの治験実施計画書改訂

BEL112232 試験は、SLE 患者にベリムマブ 100 mg/mL を 2 種類の投与方法（隔週投与又は週 3 回投与）のいずれかで反復皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 II 相試験であったが、治験実施中に治験薬の製造委託先の製造施設が FDA の査察を受け、GMP の重大な逸脱を指摘された。BEL112232 試験では既に 2.5 年以上にわたり治験薬が使用されており、品質に関連する問題や安全性の懸念は報告されていなかった。しかし、当時の治験依頼者である HGS 社は BEL112232 試験及び当該治験薬の使用を中止し、その時点で投与中であった被験者に本 BEL112234 試験でベリムマブの投与を提供できるように、BEL112234 試験の治験実施計画書を改訂した。この改訂はメキシコ（1 施設）のみに適用され、対象となった被験者は 5 例であった。なお、BEL112232 試験はメキシコと米国で実施された試験であり、米国の被験者に対しては、BEL112232 試験中止後に市販のベリムマブ治療への切り替えを提案した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

BEL110751 試験で 72 週の来院時まで、又は BEL110752 試験で 48 週の来院時までを完了し、BEL110751 又は BEL110752 試験の治験薬最終投与（ベリムマブ又はプラセボ）から 4 週間後（最短 2 週間後、最大 8 週間後）に本試験でのベリムマブの初回投与を受けることができる SLE 患者を適格とした。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）が認められないこと、被験者に過度のリスクが生じる可能性がある有害事象が先行試験で発現していないこと、本試験への参加が適切でないと治験責任医師が判断するような他の内科的疾患、臨床検査値異常又は状態がないことも条件とした。

なお、BEL112232 試験から移行する場合の組入れ基準もほぼ同様であったが、メキシコで BEL112232 試験に組み入れられた被験者のみとし、また、BEL112232 試験でのベリムマブ最終投与から 1 年以内であればよいこととした。

10. 治療及び投与

治験薬（ベリムマブ）は 28 日ごとに 1 又は 10 mg/kg を静脈内投与することとした（1 mg/kg は治験実施計画書第 1 改訂まで）。

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。

- 1 mg/kg 投与用：凍結乾燥ベリムマブ 120 mg/5 mL バイアル
- 10 mg/kg 投与用：凍結乾燥ベリムマブ 400 mg/20 mL バイアル

120 mg 製剤は 4 種類、400 mg 製剤は 14 種類のロットを使用した。

試験期間中、臨床症状の変化により治験責任医師が必要と判断した場合は併用薬を変更できることとした（追加、中止、変更、用量の調整等）。また、他の治験薬、抗腫瘍壊死因子（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）、生物学的製剤［例：リツキシマブ、アバタセプト、インターロイキン－1 受容体阻害薬（Anakinra）］、シクロホスファミド（静脈内投与）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：Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）は蓄積された（不可逆的な）臓器系障害を評価する指標であり、本試験では疾患活動性の指標として用いた。SLICC 障害指数は BEL110752 試験では 52 週時、BEL110751 試験では 76 週時に評価し、その後 BEL112234 試験では 48 週ごと及び試験終了／中止時に評価した。治験実施計画書では SLICC 障害指数を有効性の評価項目としていたが、臓器系障害の指標であるため、安全性の評価項目と考えることもできる。そのため、中間解析では SLICC 障害指数を安全性の項目として評価した。

安全性：安全性の評価項目は有害事象と臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査、IgG、免疫原性）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 BEL110751 及び BEL110752 試験を完了し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。

また、メキシコのみの治験実施計画書改訂により、BEL112232 試験から 5 例の被験者が本試験に移行した。これらの被験者はメキシコの施設のみで組み入れられ、先行試験ではベリムマブの皮下投与を受けていた。

12.2. 中間解析

SLICC 障害指数のメタアナリシスの一部として本試験の中間解析を行った（データカットオフ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。この解析では正式なデータ固定は行わなかった。今回、ベリムマブの製造承認申請のために新たに安全性の中間解析を行った（データカットオフ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

12.3. 解析対象集団

全被験者集団はいずれかの先行試験に組み入れられたすべての被験者とし、BEL112234 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 BEL112234 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 BEL112234 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 2 本鎖 DNA 抗体（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ず、すべての解析は探索的に実施した。安全性（SLICC 障害指数を含む）の中間解析では、すべての解析で要約統計量を用いた。

データは、ベリムマブ投与 1 年ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計（SLICC 障害指数のみ）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。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験の初回投与時を起点とした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は、BEL112234 試験でのベリムマブの初回投与時を起点とした。したがって、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、本 BEL112234 試験の解析に先行試験のデータが含まれている。

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た。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では先行試験のデータを用いた。ベースライン値はほとんどの評価項目では先行試験のベースライン時のデータとなるが、ベースライン時のデータがない場合、又はスクリーニング時のみに評価する項目ではスクリーニング時のデータ

とした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では、SLICC 障害指数以外の評価項目では先行試験で利用可能な最終の値をベースライン値とした。SLICC 障害指数は安全性の評価項目に変更したため、先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者のベースライン値は BEL112234 試験のデータを用いた（利用可能な場合）。なお、BEL112232 試験（全例がベリムマブの皮下投与を受けた）では SLICC 障害指数の評価を行っておらず、ベースライン値が得られないため、BEL112232 試験から本試験に移行した被験者は SLICC 障害指数の解析から除外した。

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。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.0 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、うつ病及び自殺／自傷、死亡について要約した。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、臨床検査値は 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。

---

[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。

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。

SLICC 障害指数

SLICC 障害指数のスコアとベースラインからの変化量の要約統計量を 1 年ごとに集計した。

SLICC 障害指数は臓器系の永続的障害の評価尺度であり、時間の経過とともに増加する。一度「あり」となった項目では症状が改善したとしても「あり」のままとなる。少数の被験者で SLICC 障害指数が誤って判定され、スコアがベースラインから減少していた。この誤りが先行試験で発生していた場合、データを修正することができなかった。そのため、SLICC 障害指数の集計では Worst Observation Carried Forward（WOCF）法を用いた。WOCF 法では、試験期間中にスコアが減少した場合にはそれ以前の最悪値で置き換えた。

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（BEL110751、BEL110752 及び BEL112232 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。BEL110752 試験の被験者は本 BEL112234 試験のみに移行することができた。BEL110751 試験では、米国以外の被験者は本試験に、米国の被験者は非盲検の長期継続投与試験である BEL112233 試験に移行することができた。メキシコでは、治験実施計画書改訂により、BEL112232 試験の被験者が本試験に移行してベリムマブの継続投与を受けることができた。合計 1749 例の被験者が 3 つの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 42%（738/1749 例）の被験者がベリムマブの非盲検投与を受けるために BEL112234 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 (%)
BEL110751 試験			
無作為化された被験者	277 (100)	549 (100)	826 (100)
完了した被験者	186 (67.1)	390 (71.0)	576 (69.7)
BEL112234 試験に移行した被験者	54 (19.5)	125 (22.8)	179 (21.7)
BEL110752 試験			
無作為化された被験者	288 (100)	579 (100)	867 (100)
完了した被験者	226 (78.5)	481 (83.1)	707 (81.5)
BEL112234 試験に移行した被験者	180 (62.5)	374 (64.6)	554 (63.9)
BEL112232 試験 [1]			
無作為化された被験者	0	56 (100)	56 (100)
完了した被験者	0	50 (89.3)	50 (89.3)
BEL112234 試験に移行した被験者	0	5 (8.9)	5 (8.9)
先行 3 試験の併合（BEL110751/BEL110752/BEL112232）			
無作為化された被験者	565 (100)	1184 (100)	1749 (100)
完了した被験者	412 (72.9)	921 (77.8)	1333 (76.2)
BEL112234 試験に移行した被験者	234 (41.4)	504 (42.6)	738 (42.2)

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.1
注：試験ごとに、無作為化された被験者数を分母として割合を算出した。
注：継続投与試験ではスクリーニング時に中止した被験者のデータは使用しなかった。
1. BEL112232 試験の被験者は BEL112234 試験に移行する計画ではなかったが、メキシコの 1 施設の継続被験者のみが BEL112234 試験に移行した。BEL112232 試験では被験者をベリムマブの隔週投与群又は週 3 回投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

BEL112234 試験の被験者の内訳を表 2 に示す。BEL112234 試験では、組み入れられた 738 例のうち 735 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 735 例中 209 例（28%）が試験を完了し、356 例（48%）が中止し、173 例（24%）が継続中であった。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（42%）、その他（19%）、有害事象（19%）であった。全般的に、先行試験でベリムマブを投与された被験者、プラセボを投与された被験者で中止理由は同様であった。

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=234 n (%)	ベリムマブ群 N=504 n (%)	合計 N=738 n (%)
組み入れられた被験者	234 (100)	504 (100)	738 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者 [1]	232 (99.1)	503 (99.8)	735 (99.6)
試験完了 [2]	67 (28.9)	142 (28.2)	209 (28.4)
試験継続中 [2]	51 (22.0)	122 (24.3)	173 (23.5)
試験中止 [2]	116 (50.0)	240 (47.7)	356 (48.4)
中止理由 [3]			
被験者の希望	48 (41.4)	100 (41.7)	148 (41.6)
その他 [4]	19 (16.4)	48 (20.0)	67 (18.8)
有害事象	25 (21.6)	41 (17.1)	66 (18.5)
治験責任医師による判断	13 (11.2)	24 (10.0)	37 (10.4)
追跡不能	3 (2.6)	17 (7.1)	20 (5.6)
服薬不遵守	5 (4.3)	5 (2.1)	10 (2.8)
有効性欠如	1 (0.9)	4 (1.7)	5 (1.4)
治験実施計画書からの逸脱	2 (1.7)	1 (0.4)	3 (0.8)

Data Source: BEL112234 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. 死亡により試験を中止した 3 例では、中止理由は「その他」とされた（被験者 RO007-003、CO008-008、PH005-005）。

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）738 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 3 例を MITT 集団から除いた。従って、MITT 集団は 735 例であった。高疾患活動性集団は 404 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（695/735 例、95%）。年齢の平均値（SD）は 37.2 歳（11.17）、範囲は 18～75 歳であった。被験者の 57%はヒスパニック又はラテン系以外の民族であった。人種は黒人ーアフリカ系アメリカ人が 2%、アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 30%、アジア人が 29%、白人が 38%、Mixed race が 1%未満であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 24.6 kg/m^2（4.96）、体重の範囲は 33.8～132 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=735
性別, n (%)	
女性	695 (94.6)
男性	40 (5.4)
年齢（歳）	
平均値（SD）	37.2 (11.17)
年齢（歳）, n (%)	
45 歳以下	560 (76.2)
45 歳超 65 歳未満	166 (22.6)
65 歳以上 75 歳未満	8 (1.1)
75 歳以上	1 (0.1)
体重（kg）	
平均値（SD）	63.80 (14.155)
中央値（範囲）	61.00 (33.8, 132.0)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	24.64 (4.956)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	315 (42.9)
非ヒスパニック／ラテン民族	420 (57.1)
人種, n (%)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	18 (2.4)
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	223 (30.3)
アジア人	214 (29.1)
白人	278 (37.8)
Mixed race	2 (0.3)

Data Source: BEL112234 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、97%）、関節炎（87%）、免疫異常（79%）、頬部紅斑（76%）、日光過敏（71%）、抗 dsDNA 抗体（71%）、血算異常（54%）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又は BEL112234 試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 4.5 年、範囲は 0～37 年であった。ベースラインの Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアは被験者の多く（61%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.3 点（4.29）であった。ベースラインの医師による全般的評価（PGA）は比較的低く、平均値（SD）は 1.2 点（0.60）であり、疾患活動性は全体的に軽度であった。被験者の多く（68%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。ベースラインに British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）による評価でカテゴリーB の臓器系が 1 つ以上みられた被験者は 72%であった。ベースライン時点で SLE Flare Index（SFI）に基づく SLE flare の経験があった被験者は 107 例（15%）であった。多くの被験者（66%）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）。SLICC 障害指数による臓器系障害は軽度であり、被験者の多く（63%）のスコアが 0 点であった。被験者のほとんど（82%）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=735
SLE 罹病期間[1]（年）	
平均値（SD）	6.3 (5.99)
中央値（範囲）	4.5 (0, 37)
BILAG[2], n (%)	
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	324 (44.1)
1A 以上[4]	107 (14.6)
1B 以上[5]	531 (72.2)
0A かつ 0B[6]	171 (23.3)
SELENA SLEDAI スコア（点）	
平均値（SD）	8.3 (4.29)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)	
9 点以下	446 (60.7)
10 点以上	284 (38.6)
不明	5
SFI, n (%)	
1 回以上の SLE flare	107 (14.6)
1 回以上の重度の SLE flare	4 (0.5)
PGA スコア（点）	
平均値（SD）	1.2 (0.60)
PGA スコア, n (%)	
0～1 点	231 (31.4)
1 点超～2.5 点	499 (67.9)
2.5 点超～3 点	5 (0.7)
SLICC 障害指数（点）	
平均値（SD）	0.6 (1.02)
SLICC 障害指数, n (%)	
0 点	461 (62.7)
1 点以上	267 (36.3)
不明	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）	488 (66.4)
上記以外	247 (33.6)
尿蛋白（g/24 hr）	
平均値（SD）	0.5 (0.94)
尿蛋白, n (%)	
0.5 g/24 hr 以下	602 (81.9)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	48 (6.5)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	43 (5.9)
2 g/24 hr 以上	42 (5.7)

Data Source: BEL112234 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）は抗 dsDNA 抗体上昇（71%）、低補体血症（66%）、発疹（54%）、関節炎（48%）、脱毛（39%）であった。BILAG による重症度がベースラインに中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系（上位 3 つ）は皮膚粘膜症状（50%）、筋骨格系（44%）、血液異常（15%）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 98%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 49%及び 58%であった。被験者のほとんど（708 例、98%）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=735
抗 dsDNA 抗体	
n	735
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	528 (71.8)
平均値（SD）, IU/mL	109.1 (72.90)
ANA[1]	
n	730
陽性（80 倍以上）, n (%)	683 (93.6)
平均値（SD）, 倍	786.7 (508.72)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	732
陽性 [2], n (%)	714 (97.5)
aCL 抗体	
n	728
陽性 [3], n (%)	230 (31.6)
IgG	
n	735
平均値（SD）, g/L	16.419 (5.5275)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	6 (0.8)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	334 (45.4)
IgM	
n	735
平均値（SD）, g/L	1.115 (0.6458)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	80 (10.9)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	18 (2.4)
IgA	
n	735
平均値（SD）, g/L	3.108 (1.3484)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	15 (2.0)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	81 (11.0)
C3	
n	735
平均値（SD）, g/L	0.930 (0.2892)
低値（0.9 g/L 未満）, n (%)	359 (48.8)

	合計 N=735
C4	
n	735
平均値（SD）, g/L	0.157 (0.0928)
低値（0.16 g/L 未満）, n (%)	427 (58.1)
BLyS	
n	728
検出限界超, n (%)	708 (97.3)
平均値（SD）, ng/mL	1.617 (1.1973)

Data Source: BEL112234 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及び抗マラリア薬（36%）、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（25%）、ステロイド及び免疫抑制剤（17%）、ステロイドのみ（16%）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であり、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とクロロキンであった。ほとんどの被験者がステロイドを投与されており、ベースラインの平均投与量（prednisone 換算）は 0 mg/日超 7.5 mg/日以下（31%）又は 7.5 mg/日超 40 mg/日以下（63%）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プレドニゾロン及び 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と、ステロイドの最高投与量が中～高用量（7.5 mg/日超 40 mg/日以下、又は 40 mg/日超）であった被験者の割合は、0～1 年目から 6～7 年目にかけて経時的に低下した。全体的に、低用量のステロイドの投与を受けた被験者の比率が経時的に高くなった。

表 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=735 n (%)	ベースライン後 N=735 n (%)	0～1 年目 N=735 n (%)	1～2 年目 N=701 n (%)	2～3 年目 N=619 n (%)	3～4 年目 N=514 n (%)	4～5 年目 N=442 n (%)	5～6 年目 N=343 n (%)	6～7 年目 N=200 n (%)	7 年目～ N=28 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）										
0 mg/日	45 (6.1)	33 (4.5)	39 (5.3)	67 (9.6)	86 (13.9)	85 (16.5)	84 (19.0)	71 (20.7)	47 (23.5)	25 (89.3)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	227 (30.9)	136 (18.5)	185 (25.2)	269 (38.4)	282 (45.6)	242 (47.1)	222 (50.2)	167 (48.7)	101 (50.5)	1 (3.6)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	462 (62.9)	498 (67.8)	465 (63.3)	351 (50.1)	244 (39.4)	183 (35.6)	133 (30.1)	103 (30.0)	52 (26.0)	2 (7.1)
40 mg/日超	1 (0.1)	68 (9.3)	46 (6.3)	14 (2.0)	7 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.7)	2 (0.6)	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.36

13.2. 有効性の結果

本試験の治験実施計画書ではSLICC障害指数を有効性の評価項目としていたが、本中間解析では安全性の評価項目に変更した（13.3.8.2.参照）。

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1590日（728.5）であり、最小値は28日、最大値は2674日であった。投与回数は70～79回の被験者が20%、80～89回の被験者が16%であった。投与回数の平均値（SD）は55回（25.8）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=735
曝露期間（日）[1]	
n	735
平均値（SD）	1590.3 (728.45)
中央値（範囲）	1740.0 (28, 2674)
投与回数（回）	
n	735
平均値（SD）	55.3 (25.78)
中央値（範囲）	60.0 (1, 97)
投与回数, n (%)	
0～9回	28 (3.8)
10～19回	53 (7.2)
20～29回	89 (12.1)
30～39回	70 (9.5)
40～49回	51 (6.9)
50～59回	66 (9.0)
60～69回	79 (10.7)
70～79回	147 (20.0)
80～89回	119 (16.2)
90回以上	33 (4.5)

Data Source: BEL112234 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 96%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 40%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 9%であった。重度の有害事象は 18%、重篤な有害事象は 31%で報告された。本試験での死亡例は 10 例（1.4%）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現割合は経時的に低下し、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は徐々に安定した。

高疾患活動性集団における有害事象及び死亡の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。10 例の死亡例のうち 7 例が高疾患活動性集団の被験者であった。

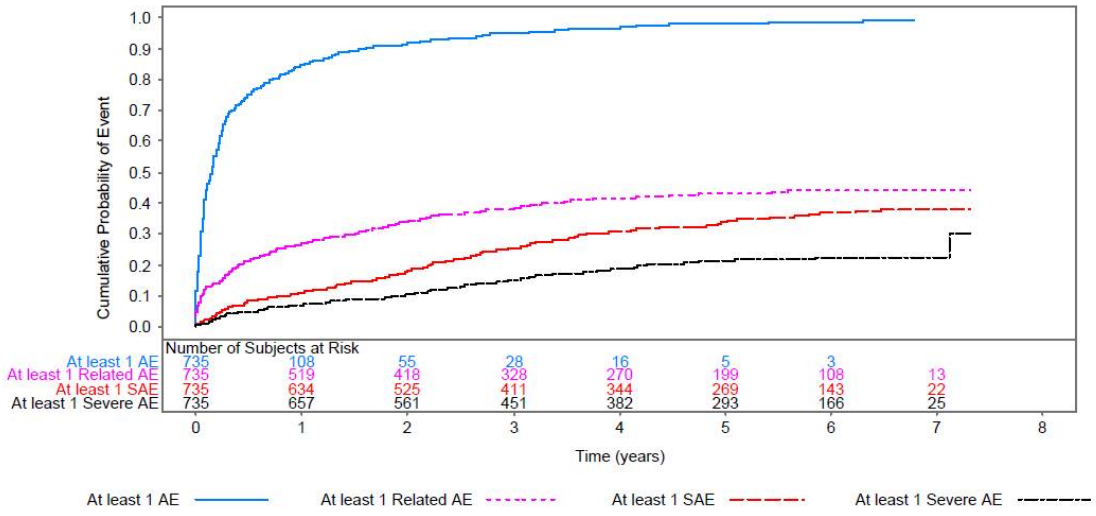


図 1 有害事象の累積発現率（MITT 集団） [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

Data Source: BEL112234 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：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 年目～ n (%)
MITT 集団									
	N=735	N=735	N=701	N=619	N=514	N=442	N=343	N=200	N=28
有害事象発現例数	705 (95.9)	617 (83.9)	501 (71.5)	438 (70.8)	342 (66.5)	256 (57.9)	168 (49.0)	72 (36.0)	2 (7.1)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	294 (40.0)	194 (26.4)	125 (17.8)	84 (13.6)	62 (12.1)	40 (9.0)	20 (5.8)	6 (3.0)	0
重篤な有害事象	225 (30.6)	78 (10.6)	58 (8.3)	66 (10.7)	44 (8.6)	27 (6.1)	16 (4.7)	5 (2.5)	0
重度の有害事象 [2]	135 (18.4)	51 (6.9)	29 (4.1)	39 (6.3)	25 (4.9)	15 (3.4)	8 (2.3)	3 (1.5)	1 (3.6)
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	257 (35.0)	98 (13.3)	67 (9.6)	79 (12.8)	49 (9.5)	34 (7.7)	21 (6.1)	6 (3.0)	1 (3.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	68 (9.3)	13 (1.8)	14 (2.0)	20 (3.2)	9 (1.8)	6 (1.4)	5 (1.5)	0	0
死亡	10 (1.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）									
	N=404	N=404	N=383	N=334	N=270	N=233	N=170	N=100	N=15
有害事象発現例数	389 (96.3)	347 (85.9)	281 (73.4)	238 (71.3)	183 (67.8)	138 (59.2)	88 (51.8)	35 (35.0)	2 (13.3)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	166 (41.1)	112 (27.7)	72 (18.8)	51 (15.3)	39 (14.4)	26 (11.2)	13 (7.6)	4 (4.0)	0
重篤な有害事象	128 (31.7)	50 (12.4)	30 (7.8)	32 (9.6)	26 (9.6)	17 (7.3)	5 (2.9)	2 (2.0)	0
重度の有害事象 [2]	77 (19.1)	30 (7.4)	13 (3.4)	26 (7.8)	14 (5.2)	8 (3.4)	3 (1.8)	2 (2.0)	1 (6.7)
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	147 (36.4)	61 (15.1)	34 (8.9)	43 (12.9)	28 (10.4)	21 (9.0)	6 (3.5)	3 (3.0)	1 (6.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	42 (10.4)	7 (1.7)	10 (2.6)	15 (4.5)	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (1.2)	0	0
死亡	7 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0

Data Source: BEL112234 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」（81%）、「筋骨格系および結合組織障害」（50%）、「胃腸障害」（48%）、「皮膚および皮下組織障害」（42%）、「神経系障害」（42%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（29%）、「傷害、中毒および処置合併症」（27%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は経時的に低下したが、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

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」（102/100 人年）、「胃腸障害」（33/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（33/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（23/100 人年）、「神経系障害」（23/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（15/100 人年）であった。いずれの SOC でも、発現率は 0〜1 年目が最も高かった。全体的に、有害事象の SOC 別の発現率は一定であったか、もしくは経時的に低下した。

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）有害事象は頭痛（28%）、鼻咽頭炎（21%）、下痢（19%）、関節炎（18%）及びインフルエンザ（17%）であった。よくみられた有害事象のほとんどで、発現割合は経時的に低下したか、もしくは一定であったが、細菌性尿路感染とウイルス性上気道感染は例外であった。細菌性尿路感染とウイルス性上気道感染の発現割合はいずれも 2〜3 年目までは上昇し、その後は一定であったか、又は低下した。

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=735 n (%)	0～1 年目 N=735 n (%)	1～2 年目 N=701 n (%)	2～3 年目 N=619 n (%)	3～4 年目 N=514 n (%)	4～5 年目 N=442 n (%)	5～6 年目 N=343 n (%)	6～7 年目 N=200 n (%)	7 年目～ N=28 n (%)
有害事象発現例数	705 (95.9)	617 (83.9)	501 (71.5)	438 (70.8)	342 (66.5)	256 (57.9)	168 (49.0)	72 (36.0)	2 (7.1)
感染症および寄生虫症	598 (81.4)	447 (60.8)	326 (46.5)	285 (46.0)	231 (44.9)	166 (37.6)	116 (33.8)	33 (16.5)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	368 (50.1)	206 (28.0)	154 (22.0)	111 (17.9)	84 (16.3)	64 (14.5)	26 (7.6)	15 (7.5)	0
胃腸障害	350 (47.6)	213 (29.0)	137 (19.5)	99 (16.0)	91 (17.7)	46 (10.4)	37 (10.8)	16 (8.0)	0
皮膚および皮下組織障害	310 (42.2)	202 (27.5)	106 (15.1)	74 (12.0)	53 (10.3)	24 (5.4)	23 (6.7)	4 (2.0)	0
神経系障害	305 (41.5)	202 (27.5)	104 (14.8)	77 (12.4)	52 (10.1)	30 (6.8)	22 (6.4)	11 (5.5)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	243 (33.1)	120 (16.3)	73 (10.4)	81 (13.1)	55 (10.7)	25 (5.7)	14 (4.1)	4 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	214 (29.1)	135 (18.4)	51 (7.3)	43 (6.9)	30 (5.8)	15 (3.4)	10 (2.9)	4 (2.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	201 (27.3)	84 (11.4)	53 (7.6)	38 (6.1)	51 (9.9)	26 (5.9)	15 (4.4)	4 (2.0)	0
血管障害	162 (22.0)	91 (12.4)	56 (8.0)	47 (7.6)	27 (5.3)	21 (4.8)	9 (2.6)	2 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	143 (19.5)	75 (10.2)	32 (4.6)	27 (4.4)	23 (4.5)	9 (2.0)	9 (2.6)	6 (3.0)	0
生殖系および乳房障害	139 (18.9)	63 (8.6)	31 (4.4)	30 (4.8)	19 (3.7)	15 (3.4)	8 (2.3)	6 (3.0)	0
眼障害	138 (18.8)	60 (8.2)	34 (4.9)	27 (4.4)	25 (4.9)	16 (3.6)	5 (1.5)	2 (1.0)	0
精神障害	134 (18.2)	61 (8.3)	36 (5.1)	29 (4.7)	19 (3.7)	8 (1.8)	5 (1.5)	6 (3.0)	0
臨床検査	119 (16.2)	62 (8.4)	25 (3.6)	15 (2.4)	15 (2.9)	8 (1.8)	7 (2.0)	2 (1.0)	0
腎および尿路障害	111 (15.1)	47 (6.4)	28 (4.0)	26 (4.2)	13 (2.5)	14 (3.2)	6 (1.7)	2 (1.0)	0
代謝および栄養障害	86 (11.7)	37 (5.0)	19 (2.7)	13 (2.1)	12 (2.3)	6 (1.4)	10 (2.9)	3 (1.5)	0
心臓障害	68 (9.3)	30 (4.1)	15 (2.1)	11 (1.8)	11 (2.1)	7 (1.6)	4 (1.2)	2 (1.0)	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）	62 (8.4)	12 (1.6)	16 (2.3)	11 (1.8)	16 (3.1)	6 (1.4)	8 (2.3)	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	60 (8.2)	27 (3.7)	11 (1.6)	12 (1.9)	12 (2.3)	5 (1.1)	3 (0.9)	2 (1.0)	0
肝胆道系障害	48 (6.5)	12 (1.6)	9 (1.3)	9 (1.5)	9 (1.8)	3 (0.7)	4 (1.2)	2 (1.0)	0
免疫系障害	33 (4.5)	16 (2.2)	7 (1.0)	8 (1.3)	3 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	30 (4.1)	11 (1.5)	8 (1.1)	6 (1.0)	0	3 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.5)	0
社会環境	21 (2.9)	3 (0.4)	6 (0.9)	4 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.9)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.5
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 3254 人年 件数（率）	0～1 年目 715 人年 件数（率）	1～2 年目 660 人年 件数（率）	2～3 年目 561 人年 件数（率）	3～4 年目 477 人年 件数（率）	4～5 年目 401 人年 件数（率）	5～6 年目 285 人年 件数（率）	6～7 年目 112 人年 件数（率）	7 年目～ 3 人年 件数（率）
有害事象発現件数	10461 (321.4)	3933 (550.1)	2123 (321.6)	1726 (307.7)	1271 (266.3)	730 (181.9)	462 (161.9)	164 (146.9)	2 (61.2)
感染症および寄生虫症	3313 (101.8)	1104 (154.4)	653 (98.9)	609 (108.6)	431 (90.3)	269 (67.0)	177 (62.0)	54 (48.4)	1 (30.6)
胃腸障害	1085 (33.3)	421 (58.9)	213 (32.3)	163 (29.1)	138 (28.9)	73 (18.2)	52 (18.2)	23 (20.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1081 (33.2)	369 (51.6)	266 (40.3)	171 (30.5)	124 (26.0)	90 (22.4)	36 (12.6)	20 (17.9)	0
皮膚および皮下組織障害	748 (23.0)	319 (44.6)	158 (23.9)	122 (21.8)	75 (15.7)	37 (9.2)	30 (10.5)	4 (3.6)	0
神経系障害	744 (22.9)	353 (49.4)	147 (22.3)	99 (17.7)	69 (14.5)	36 (9.0)	25 (8.8)	12 (10.8)	1 (30.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	482 (14.8)	165 (23.1)	89 (13.5)	102 (18.2)	70 (14.7)	34 (8.5)	15 (5.3)	4 (3.6)	0
血管障害	441 (13.6)	153 (21.4)	117 (17.7)	87 (15.5)	45 (9.4)	23 (5.7)	10 (3.5)	2 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	400 (12.3)	204 (28.5)	69 (10.5)	53 (9.4)	38 (8.0)	19 (4.7)	11 (3.9)	4 (3.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	389 (12.0)	136 (19.0)	72 (10.9)	51 (9.1)	69 (14.5)	38 (9.5)	19 (6.7)	4 (3.6)	0
血液およびリンパ系障害	249 (7.7)	114 (15.9)	37 (5.6)	39 (7.0)	31 (6.5)	10 (2.5)	9 (3.2)	8 (7.2)	0
眼障害	218 (6.7)	90 (12.6)	40 (6.1)	34 (6.1)	30 (6.3)	17 (4.2)	5 (1.8)	2 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	215 (6.6)	86 (12.0)	40 (6.1)	32 (5.7)	23 (4.8)	18 (4.5)	8 (2.8)	6 (5.4)	0
臨床検査	193 (5.9)	97 (13.6)	39 (5.9)	16 (2.9)	18 (3.8)	10 (2.5)	10 (3.5)	2 (1.8)	0
精神障害	189 (5.8)	74 (10.4)	42 (6.4)	30 (5.3)	21 (4.4)	8 (2.0)	7 (2.5)	6 (5.4)	0
腎および尿路障害	173 (5.3)	61 (8.5)	34 (5.1)	34 (6.1)	16 (3.4)	15 (3.7)	8 (2.8)	2 (1.8)	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.16
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 BEL112234 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 10%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=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	10461, 705 (95.9)	3933, 617 (83.9)	2123, 501 (71.5)	1726, 438 (70.8)	1271, 342 (66.5)	730, 256 (57.9)	462, 168 (49.0)	164, 72 (36.0)	2, 2 (7.1)
頭痛	404, 203 (27.6)	209, 133 (18.1)	71, 56 (8.0)	51, 40 (6.5)	32, 28 (5.4)	20, 17 (3.8)	13, 12 (3.5)	7, 7 (3.5)	1, 1 (3.6)
鼻咽頭炎	393, 154 (21.0)	117, 87 (11.8)	66, 48 (6.8)	79, 54 (8.7)	56, 38 (7.4)	46, 36 (8.1)	22, 18 (5.2)	3, 3 (1.5)	0, 0
下痢	222, 139 (18.9)	96, 76 (10.3)	38, 33 (4.7)	35, 30 (4.8)	25, 24 (4.7)	17, 17 (3.8)	9, 9 (2.6)	2, 2 (1.0)	0, 0
関節痛	219, 135 (18.4)	77, 57 (7.8)	60, 54 (7.7)	32, 27 (4.4)	22, 20 (3.9)	19, 14 (3.2)	5, 5 (1.5)	2, 1 (0.5)	0, 0
インフルエンザ	264, 128 (17.4)	78, 61 (8.3)	52, 39 (5.6)	37, 30 (4.8)	38, 31 (6.0)	27, 22 (5.0)	23, 18 (5.2)	8, 8 (4.0)	0, 0
咳嗽	176, 120 (16.3)	58, 49 (6.7)	36, 34 (4.9)	41, 36 (5.8)	22, 19 (3.7)	13, 12 (2.7)	4, 4 (1.2)	1, 1 (0.5)	0, 0
背部痛	144, 106 (14.4)	54, 45 (6.1)	31, 27 (3.9)	24, 20 (3.2)	13, 11 (2.1)	12, 12 (2.7)	7, 6 (1.7)	3, 3 (1.5)	0, 0
細菌性尿路感染	168, 91 (12.4)	19, 13 (1.8)	33, 25 (3.6)	45, 35 (5.7)	28, 21 (4.1)	15, 13 (2.9)	21, 16 (4.7)	5, 4 (2.0)	0, 0
ウイルス性上気道感染	197, 86 (11.7)	31, 20 (2.7)	40, 33 (4.7)	50, 30 (4.8)	38, 23 (4.5)	20, 15 (3.4)	14, 11 (3.2)	4, 4 (2.0)	0, 0
上気道感染	152, 82 (11.2)	87, 59 (8.0)	31, 25 (3.6)	17, 13 (2.1)	5, 5 (1.0)	4, 3 (0.7)	6, 5 (1.5)	1, 1 (0.5)	0, 0
発熱	100, 77 (10.5)	41, 34 (4.6)	22, 19 (2.7)	13, 13 (2.1)	10, 9 (1.8)	10, 8 (1.8)	2, 2 (0.6)	1, 1 (0.5)	0, 0
尿路感染	108, 74 (10.1)	75, 54 (7.3)	16, 14 (2.0)	8, 7 (1.1)	5, 4 (0.8)	1, 1 (0.2)	3, 2 (0.6)	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.50
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 40%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経時的に低下し続け、0～1 年目では 26%であったが 6～7 年目では 3%であった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 2%以下であった。全期間の発現割合が 2%を超えた事象は頭痛（4.4%）、インフルエンザ（3.7%）、鼻咽頭炎（3.5%）、帯状疱疹（3.4%）、低血圧（2.9%）、尿路感染（2.6%）、口腔ヘルペス（2.4%）、下痢（2.2%）及び悪心（2.2%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 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 38/100 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経時的に低下し、0～1 年目では 76/100 人年であったが 6～7 年目では 8/100 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（19/100 人年）。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は一定であったか、もしくは経時的に低下した。

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 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=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	1226, 294 (40.0)	542, 194 (26.4)	242, 125 (17.8)	199, 84 (13.6)	121, 62 (12.1)	77, 40 (9.0)	30, 20 (5.8)	9, 6 (3.0)	0, 0
頭痛	55, 32 (4.4)	44, 29 (3.9)	3, 3 (0.4)	4, 2 (0.3)	2, 2 (0.4)	2, 2 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
インフルエンザ	47, 27 (3.7)	16, 14 (1.9)	12, 9 (1.3)	6, 5 (0.8)	4, 3 (0.6)	5, 4 (0.9)	3, 2 (0.6)	1, 1 (0.5)	0, 0
鼻咽頭炎	47, 26 (3.5)	16, 11 (1.5)	9, 7 (1.0)	7, 6 (1.0)	8, 7 (1.4)	4, 3 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.5)	0, 0
帯状疱疹	26, 25 (3.4)	11, 10 (1.4)	4, 4 (0.6)	5, 5 (0.8)	4, 4 (0.8)	2, 2 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0
低血圧	58, 21 (2.9)	31, 15 (2.0)	20, 10 (1.4)	5, 5 (0.8)	2, 2 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	24, 19 (2.6)	17, 12 (1.6)	4, 4 (0.6)	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
口腔ヘルペス	39, 18 (2.4)	13, 7 (1.0)	16, 9 (1.3)	6, 4 (0.6)	2, 2 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.6)	0, 0	0, 0
下痢	21, 16 (2.2)	12, 11 (1.5)	3, 3 (0.4)	3, 2 (0.3)	3, 3 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	36, 16 (2.2)	16, 10 (1.4)	5, 4 (0.6)	3, 2 (0.3)	6, 2 (0.4)	6, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 3254 人年 件数（率）	0～1 年目 715 人年 件数（率）	1～2 年目 660 人年 件数（率）	2～3 年目 561 人年 件数（率）	3～4 年目 477 人年 件数（率）	4～5 年目 401 人年 件数（率）	5～6 年目 285 人年 件数（率）	6～7 年目 112 人年 件数（率）	7 年目～ 3 人年 件数（率）
有害事象発現件数	1226 (37.7)	542 (75.8)	242 (36.7)	199 (35.5)	121 (25.4)	77 (19.2)	30 (10.5)	9 (8.1)	0
感染症および寄生虫症	616 (18.9)	205 (28.7)	137 (20.8)	125 (22.3)	75 (15.7)	44 (11.0)	22 (7.7)	6 (5.4)	0
胃腸障害	102 (3.1)	49 (6.9)	16 (2.4)	16 (2.9)	10 (2.1)	9 (2.2)	0	2 (1.8)	0
神経系障害	83 (2.6)	62 (8.7)	9 (1.4)	6 (1.1)	4 (0.8)	2 (0.5)	0	0	0
血管障害	81 (2.5)	43 (6.0)	26 (3.9)	8 (1.4)	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	70 (2.2)	48 (6.7)	8 (1.2)	5 (0.9)	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (1.5)	34 (4.8)	5 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (1.3)	11 (1.5)	9 (1.4)	12 (2.1)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0	0
臨床検査	38 (1.2)	20 (2.8)	10 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	29 (0.9)	16 (2.2)	6 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	28 (0.9)	20 (2.8)	2 (0.3)	4 (0.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (0.6)	6 (0.8)	3 (0.5)	0	4 (0.8)	6 (1.5)	2 (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）	13 (0.4)	0	3 (0.5)	6 (1.1)	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	10 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	10 (0.3)	3 (0.4)	0	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
眼障害	9 (0.3)	7 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	8 (0.2)	4 (0.6)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
耳および迷路障害	8 (0.2)	4 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (0.2)	3 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.9)	0
内分泌障害	3 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.23
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 BEL112234 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。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は低かった。重度の有害事象の発現割合は全期間で 18%であった。重度の有害事象の発現割合は経時的にわずかに低下し、0～1 年目に 7%であったが 6～7 年目には 2%であった。最もよくみられた重度の有害事象は血小板減少症とループス腎炎であり、いずれも全期間に 1%の被験者で発現した。

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。重度の有害事象の全期間の発現率は 9/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目が最も高く（15/100 人年）、その後は低下し 6～7 年目には 3/100 人年であった。しかし、1～2 年目（6/100 人年）から 2～3 年目（11/100 人年）にかけては上昇した。この上昇はおもに SOC が「血液およびリンパ系障害」、「腎および尿路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象の増加によるものであった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（2/100 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 6～7 年目にかけて経時的に低下したか、もしくは比較的一定であった。

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 0.5%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=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	299, 135 (18.4)	110, 51 (6.9)	38, 29 (4.1)	63, 39 (6.3)	41, 25 (4.9)	21, 15 (3.4)	9, 8 (2.3)	3, 3 (1.5)	1, 1 (3.6)
血小板減少症	8, 8 (1.1)	3, 3 (0.4)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	9, 7 (1.0)	0, 0	0, 0	4, 4 (0.6)	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	2, 2 (0.6)	0, 0	0, 0
白血球減少症	7, 6 (0.8)	2, 2 (0.3)	0, 0	4, 4 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性肺炎	7, 6 (0.8)	2, 2 (0.3)	0, 0	2, 2 (0.3)	3, 3 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	5, 5 (0.7)	1, 1 (0.1)	1, 1 (0.1)	0, 0	2, 2 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	4, 4 (0.5)	2, 2 (0.3)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	4, 4 (0.5)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
筋肉痛	4, 4 (0.5)	3, 3 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	5, 4 (0.5)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.3)	2, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
肺炎	4, 4 (0.5)	1, 1 (0.1)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.56
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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。

表 15　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 3254 人年 件数（率）	0～1 年目 715 人年 件数（率）	1～2 年目 660 人年 件数（率）	2～3 年目 561 人年 件数（率）	3～4 年目 477 人年 件数（率）	4～5 年目 401 人年 件数（率）	5～6 年目 285 人年 件数（率）	6～7 年目 112 人年 件数（率）	7 年目～ 3 人年 件数（率）
有害事象発現件数	299 (9.2)	110 (15.4)	38 (5.8)	63 (11.2)	41 (8.6)	21 (5.2)	9 (3.2)	3 (2.7)	1 (30.6)
感染症および寄生虫症	58 (1.8)	21 (2.9)	9 (1.4)	8 (1.4)	9 (1.9)	5 (1.2)	0	0	1 (30.6)
胃腸障害	27 (0.8)	20 (2.8)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	24 (0.7)	7 (1.0)	1 (0.2)	12 (2.1)	0	2 (0.5)	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (0.6)	6 (0.8)	5 (0.8)	5 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	20 (0.6)	7 (1.0)	3 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (0.6)	8 (1.1)	0	5 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	16 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.2)	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	0
血管障害	16 (0.5)	5 (0.7)	5 (0.8)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.8)	3 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (0.4)	6 (0.8)	0	3 (0.5)	5 (1.0)	0	0	0	0
心臓障害	13 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.9)	0
生殖系および乳房障害	8 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	7 (0.2)	5 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (0.2)	5 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
精神障害	7 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0
眼障害	6 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	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）	6 (0.2)	0	0	3 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0	0
臨床検査	3 (<0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.22
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 BEL112234 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 10 例の死亡が報告された。1 例（心原性ショック）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 8 例は治験薬投与の最初の 5 年間（0～1 年目から 4～5 年目）の死亡であり、2 例は追跡調査期間の死亡であった。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与から 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 3 例の死亡が追加報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた。これら 3 例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。そのため、本中間報告でも記載する。

表 16　死亡の一覧（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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
AR009-007	虚血性脳卒中	関連なし	71
AR010-005	心停止	関連なし	55
BR002-002	細菌性肺炎	多分関連なし	4
CO007-025	急性膵炎	多分関連なし	29
CO008-008	心原性ショック	関連あるかもしれない	8
PE005-007	敗血症	関連なし	110
PH001-004	肺炎	多分関連なし	29
PH004-002	敗血症性ショック	関連なし	48
RO007-003	血栓性血小板減少性紫斑病	多分関連なし	22
TW011-017	肺出血	関連なし	13
CO002-009[1]	頭蓋内出血	関連なし	8 週間超
PE004-002[1]	敗血症	関連なし[2]	8 週間超
PH005-005[1]	急性呼吸不全	関連なし	8 週間超

Data Source: BEL112234 CSR Listing 22, GSK Safety Database
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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。
2. 治験依頼者の見解では、「関連あるかもしれない」であった。

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 225 例（31%）に 496 件発現した。全期間の発現割合が 2%を超える事象はなかった。全体的に、細菌性肺炎、ループス腎炎、蜂巣炎が最もよくみられた重篤な有害事象であり、それぞれ 1.9%、1.6%、1.5%に発現した。

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 15/100 人年であった。重篤な有害事象の年ごとの発現率は 0〜1 年目では 16/100 人年であったが、6〜7 年目には 5/100 人年に低下した。しかし、1〜2 年目（16/100 人年）から 2〜3 年目（21/100 人年）にかけては上昇した。この上昇はおもに SOC「血液およびリンパ系障害」、「腎および尿路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象の増加によるものであった。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、1/100 人年以上であった SOC は「血液およびリンパ系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」であった。ほとんどの SOC における重篤な有害事象の発現率は長期間にわたりおおむね一定であり、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 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=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	496, 225 (30.6)	115, 78 (10.6)	104, 58 (8.3)	118, 66 (10.7)	75, 44 (8.6)	41, 27 (6.1)	19, 16 (4.7)	6, 5 (2.5)	0, 0
細菌性肺炎	15, 14 (1.9)	2, 2 (0.3)	3, 3 (0.4)	5, 5 (0.8)	4, 4 (0.8)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
ループス腎炎	14, 12 (1.6)	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.1)	6, 5 (0.8)	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	2, 2 (0.6)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	13, 11 (1.5)	6, 6 (0.8)	1, 1 (0.1)	3, 3 (0.5)	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.5)	0, 0
発熱	10, 9 (1.2)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	3, 3 (0.5)	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	9, 9 (1.2)	5, 5 (0.7)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性尿路感染	11, 9 (1.2)	0, 0	4, 3 (0.4)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.4)	2, 2 (0.5)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
白血球減少症	9, 8 (1.1)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	4, 4 (0.6)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
貧血	7, 7 (1.0)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
肺炎	7, 7 (1.0)	3, 3 (0.4)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.53
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 3254 人年 件数（率）	0～1 年目 715 人年 件数（率）	1～2 年目 660 人年 件数（率）	2～3 年目 561 人年 件数（率）	3～4 年目 477 人年 件数（率）	4～5 年目 401 人年 件数（率）	5～6 年目 285 人年 件数（率）	6～7 年目 112 人年 件数（率）	7 年目～ 3 人年 件数（率）
有害事象発現件数	496 (15.2)	115 (16.1)	104 (15.8)	118 (21.0)	75 (15.7)	41 (10.2)	19 (6.7)	6 (5.4)	0
感染症および寄生虫症	166 (5.1)	45 (6.3)	32 (4.8)	37 (6.6)	21 (4.4)	17 (4.2)	6 (2.1)	2 (1.8)	0
血液およびリンパ系障害	34 (1.0)	6 (0.8)	7 (1.1)	15 (2.7)	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (1.0)	4 (0.6)	10 (1.5)	11 (2.0)	7 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	32 (1.0)	7 (1.0)	9 (1.4)	6 (1.1)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
腎および尿路障害	28 (0.9)	6 (0.8)	5 (0.8)	9 (1.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	0
血管障害	27 (0.8)	6 (0.8)	7 (1.1)	5 (0.9)	1 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	26 (0.8)	8 (1.1)	2 (0.3)	3 (0.5)	8 (1.7)	2 (0.5)	3 (1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.5)	8 (1.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.9)	0
神経系障害	18 (0.6)	2 (0.3)	7 (1.1)	3 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	16 (0.5)	5 (0.7)	4 (0.6)	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (0.5)	7 (1.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (1.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	14 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.4)	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）	13 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	12 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	11 (0.3)	6 (0.8)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (<0.1)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
内分泌障害	2 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.19
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 BEL112234 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 68 例（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。有害事象により中止した被験者のほとんどは最初の 3 年間（0～1 年目、1～2 年目、2～3 年目）に中止し、6～7 年目に中止した被験者はいなかった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現したが、ループス腎炎は 4 例（0.5%）、薬疹、呼吸困難、細菌性肺炎、肺結核、全身性エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹はそれぞれ 2 例（0.3%）に発現した。肺結核により中止した 2 例は台湾とフィリピンの被験者であり、いずれも結核高まん延国の被験者であった。

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 2～3 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（0.2/100 人年以上）は「感染症および寄生虫症」（0.5/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（0.3/100 人年）、「腎および尿路障害」（0.2/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.2/100 人年）、「神経系障害」（0.2/100 人年）であった。

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=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数 [1]	68, 68 (9.3)	13, 13 (1.8)	14, 14 (2.0)	20, 20 (3.2)	9, 9 (1.8)	6, 6 (1.4)	5, 5 (1.5)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	4, 4 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.2)	2, 2 (0.6)	0, 0	0, 0
薬疹	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.1)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.1)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性肺炎	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.1)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
肺結核	2, 2 (0.3)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
全身性エリテマトーデス皮疹	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.1)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
蕁麻疹	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.58
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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。
1. この集計には中止していない 2 例の被験者が誤って含まれている（被験者 CO001-017：トランスアミナーゼ上昇、被験者 CO007-004：細菌性尿路感染）。両被験者ともにベリムマブの投与は中止せずに中断したものであり、試験継続中である。これらは症例報告書に誤って記録されたものであり、データカットオフ前には修正されなかった。

表 20　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 3254 人年 件数（率）	0～1 年目 715 人年 件数（率）	1～2 年目 660 人年 件数（率）	2～3 年目 561 人年 件数（率）	3～4 年目 477 人年 件数（率）	4～5 年目 401 人年 件数（率）	5～6 年目 285 人年 件数（率）	6～7 年目 112 人年 件数（率）	7 年目～ 3 人年 件数（率）
有害事象発現件数 [1]	68 (2.1)	13 (1.8)	14 (2.1)	20 (3.6)	9 (1.9)	6 (1.5)	5 (1.8)	0	0
感染症および寄生虫症	16 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.6)	7 (1.2)	1 (0.2)	0	2 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (0.3)	5 (0.7)	3 (0.5)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	0
神経系障害	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	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）	4 (0.1)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (<0.1)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	2 (<0.1)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (<0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.24
MedDRA ver.17.0/J 17.0
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 BEL112234 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. この集計には中止していない 2 例の被験者が誤って含まれている（被験者 CO001-017：トランスアミナーゼ上昇、被験者 CO007-004：細菌性尿路感染）。両被験者ともにベリムマブの投与は中止せずに中断したものであり、試験継続中である。これらは症例報告書に誤って記録されたものであり、データカットオフ前には修正されなかった。

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含む）の年ごとの発現率が最も高かったのは 2〜3 年目（4 件、0.7/100 人年）であった。4 件のうち 2 件は非メラノーマ性皮膚癌であり、2 件は固形癌［直腸癌、外陰部癌（stage 0）］であった。非メラノーマ性皮膚癌を除いた（すべて固形癌と考えられる）悪性新生物の全期間の発現率（0.2/100 人年）は、SLE 患者で報告されている背景発現率（0.6/100 人年）[Bernatsky, 2005]に比べて低かった。非メラノーマ性皮膚癌を除いた悪性新生物の年ごとの発現率は 0.1/100 人年（0〜1 年目）から 0.4/100 人年（2〜3 年目、3〜4 年目）の範囲内であった。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。

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 23/100 人年であった。年ごとの発現率は 0〜1 年目に 40/100 人年、6〜7 年目に 4.5/100 人年であり、経時的に低下した。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かった（0.9/100 人年）。年ごとの発現率も同様であり、最も高かったのは 0〜1 年目（2.0/100 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発現率は 0〜1 年目の 6/100 人年から 5〜6 年目の 1/100 人年まで経時的に低下した。治験依頼者の判定により重篤とされた事象は全期間に 3 件発現し（0.1/100 人年未満）、いずれも 0〜1 年目に発現した（0.4/100 人年）。これら 3 件の重篤な注入後全身性反応のうち 1 件は Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準にも合致しており、発現率は全期間で 0.1/100 人年未満、0〜1 年目で 0.1/100 人年であった。注入後全身性反応の発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.6.3. 感染症

重篤な感染症の年ごとの発現率は低く、0〜1 年目には 1.5/100 人年であったが、5〜6 年目には 0.4/100 人年に低下した。日和見感染の全期間の発現率は低く（0.4/100 人年）、年ごとの発現率も 0（2〜3 年目）から 0.9/100 人年（6〜7 年目）と低かった。敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計 16 件の敗血症が報告され、このうち 15 件（0.5/100 人年）は重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は 0〜1 年目に 1/100 人年であり、その後も 0.5/100 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。

---

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

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（0.2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 5～6 年目であった（0.7/100 人年）。全期間に合計 2 件（0.1/100 人年未満）の自殺／自傷が報告され、いずれも重篤と判断された。このうち 1 件（自殺企図）は 2～3 年目に（0.2/100 人年）、もう 1 件（自殺念慮）は 3～4 年目に（0.2/100 人年）報告された。いずれの被験者も死亡には至らなかった。うつ病／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リンパ球減少のみであり、120 例（24%）が Grade 3 であった。Grade 4 のリンパ球減少は全期間に 11 例（2%）で認められた。これは対象集団の背景（SLE の疾患活動性、免疫抑制剤の使用、ステロイドの使用）と一致していた。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く、いずれの年でも 5%を超えなかった。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の割合はいずれのパラメータ（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）でも全期間に 3%を超えなかった。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／クレアチニン比（増加）であった（全期間に Grade 3：7%、Grade 4：4%）。Grade 3 又は 4 の IgG（減少）が認められた被験者は全期間で 6 例（0.8%）であり、年ごとの集計では 1 例以下であった。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。

2 回以上連続して持続性の陽性となった被験者はいなかった。28 例が 1 回のみ持続性の陽性となった。このうち 14 例は最終評価時に持続性の陽性となった。残りの 14 例は試験中に持続性の陽性となったが、その後の評価時に再び持続性の陽性となった被験者はいなかった。持続性の陽性となった後に一過性の陽性となった被験者は 4 例であり、これら 4 例では局所部位反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

13.3.8.2. SLICC 障害指数

SLICC 障害指数スコアの経時的推移を表 21 に示す。ベースラインの SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 0.6（1.02）であった。7 年目の 48 週時の SLICC 障害指数スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.2（0.49）であった。試験中の臓器系障害の進行は軽度であり、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホート[Sutton, 2013]よりも良好な結果が得られた。

表 21 SLICC 障害指数スコアの経時的推移（WOCF、MITT 集団）

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

	合計 N=735	
	SLICC 障害指数スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン		
n	728	0
平均値（SD）	0.6 (1.02)	―
1 年目, 48 週時		
n	719	717
平均値（SD）	0.7 (1.08)	0.1 (0.28)
2 年目, 48 週時		
n	676	674
平均値（SD）	0.7 (1.09)	0.1 (0.33)
3 年目, 48 週時		
n	595	593
平均値（SD）	0.7 (1.14)	0.1 (0.36)
4 年目, 48 週時		
n	509	507
平均値（SD）	0.8 (1.14)	0.1 (0.40)
5 年目, 48 週時		
n	479	475
平均値（SD）	0.7 (1.12)	0.2 (0.47)
6 年目, 48 週時		
n	337	337
平均値（SD）	0.8 (1.15)	0.2 (0.45)
7 年目, 48 週時		
n	139	139
平均値（SD）	0.9 (1.32)	0.2 (0.49)

Data Source: BEL112234 CSR Table 2.1

注：先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。被験者が試験を中止した年では、48 週時ではなく中止時のデータを用い、翌年以降への補完はしなかった。BEL112232 試験から移行した被験者は先行試験でベースライン値となるデータがないため、本解析から除外した。

13.3.9. 妊娠

データカットオフまでに合計 36 件の妊娠が報告された。このうち 34 件は女性被験者の妊娠、2 件は男性被験者のパートナーの妊娠であった。36 件の妊娠のうち 19 件は正常出産（先天異常なし）、3 件は正常出産（先天異常あり）、5 件は妊娠中絶、6 件は自然流産、1 件は追跡不能、2 件は報告時点で妊娠中であった。

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。
- 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。
- 本試験では、被験者の臓器系障害の進行は軽度であり、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果が得られた。

13.5. 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（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
有害事象発現例数	705 (95.9%)	617 (83.9%)	501 (71.5%)	438 (70.8%)	342 (66.5%)	256 (57.9%)	168 (49.0%)	72 (36.0%)	2 (7.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	598 (81.4%)	447 (60.8%)	326 (46.5%)	285 (46.0%)	231 (44.9%)	166 (37.6%)	116 (33.8%)	33 (16.5%)	1 (3.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	154 (21.0%)	87 (11.8%)	48 (6.8%)	54 (8.7%)	38 (7.4%)	36 (8.1%)	18 (5.2%)	3 (1.5%)	0
インフルエンザ Influenza	128 (17.4%)	61 (8.3%)	39 (5.6%)	30 (4.8%)	31 (6.0%)	22 (5.0%)	18 (5.2%)	8 (4.0%)	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	91 (12.4%)	13 (1.8%)	25 (3.6%)	35 (5.7%)	21 (4.1%)	13 (2.9%)	16 (4.7%)	4 (2.0%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	86 (11.7%)	20 (2.7%)	33 (4.7%)	30 (4.8%)	23 (4.5%)	15 (3.4%)	11 (3.2%)	4 (2.0%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	82 (11.2%)	59 (8.0%)	25 (3.6%)	13 (2.1%)	5 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (1.5%)	1 (0.5%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	74 (10.1%)	54 (7.3%)	14 (2.0%)	7 (1.1%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	58 (7.9%)	18 (2.4%)	11 (1.6%)	9 (1.5%)	11 (2.1%)	4 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	53 (7.2%)	8 (1.1%)	17 (2.4%)	23 (3.7%)	22 (4.3%)	11 (2.5%)	5 (1.5%)	4 (2.0%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	50 (6.8%)	31 (4.2%)	9 (1.3%)	2 (0.3%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.9%)	1 (0.5%)	0
気管支炎 Bronchitis	48 (6.5%)	30 (4.1%)	10 (1.4%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (1.5%)	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	45 (6.1%)	9 (1.2%)	20 (2.9%)	13 (2.1%)	12 (2.3%)	5 (1.1%)	5 (1.5%)	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
口腔ヘルペス Oral herpes	44 (6.0%)	18 (2.4%)	18 (2.6%)	8 (1.3%)	8 (1.6%)	2 (0.5%)	4 (1.2%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	38 (5.2%)	9 (1.2%)	7 (1.0%)	12 (1.9%)	7 (1.4%)	5 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	37 (5.0%)	8 (1.1%)	13 (1.9%)	16 (2.6%)	7 (1.4%)	6 (1.4%)	7 (2.0%)	3 (1.5%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	34 (4.6%)	30 (4.1%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	31 (4.2%)	4 (0.5%)	9 (1.3%)	11 (1.8%)	8 (1.6%)	3 (0.7%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	28 (3.8%)	3 (0.4%)	9 (1.3%)	8 (1.3%)	6 (1.2%)	4 (0.9%)	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	27 (3.7%)	9 (1.2%)	9 (1.3%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	26 (3.5%)	19 (2.6%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	24 (3.3%)	10 (1.4%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	24 (3.3%)	13 (1.8%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	5 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	23 (3.1%)	4 (0.5%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	22 (3.0%)	15 (2.0%)	1 (0.1%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	22 (3.0%)	17 (2.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	22 (3.0%)	0	4 (0.6%)	11 (1.8%)	5 (1.0%)	5 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
せつ Furuncle	21 (2.9%)	8 (1.1%)	5 (0.7%)	3 (0.5%)	5 (1.0%)	6 (1.4%)	2 (0.6%)	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	19 (2.6%)	3 (0.4%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (1.0%)	7 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0
歯感染 Tooth infection	18 (2.4%)	7 (1.0%)	6 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	17 (2.3%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	17 (2.3%)	9 (1.2%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	16 (2.2%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	16 (2.2%)	4 (0.5%)	5 (0.7%)	5 (0.8%)	3 (0.6%)	3 (0.7%)	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	16 (2.2%)	13 (1.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	15 (2.0%)	12 (1.6%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	15 (2.0%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)	6 (1.0%)	3 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	368 (50.1%)	206 (28.0%)	154 (22.0%)	111 (17.9%)	84 (16.3%)	64 (14.5%)	26 (7.6%)	15 (7.5%)	0
関節痛 Arthralgia	135 (18.4%)	57 (7.8%)	54 (7.7%)	27 (4.4%)	20 (3.9%)	14 (3.2%)	5 (1.5%)	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
背部痛 Back pain	106 (14.4%)	45 (6.1%)	27 (3.9%)	20 (3.2%)	11 (2.1%)	12 (2.7%)	6 (1.7%)	3 (1.5%)	0
筋肉痛 Myalgia	67 (9.1%)	31 (4.2%)	21 (3.0%)	11 (1.8%)	9 (1.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (1.0%)	0
四肢痛 Pain in extremity	50 (6.8%)	21 (2.9%)	12 (1.7%)	7 (1.1%)	11 (2.1%)	6 (1.4%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
関節炎 Arthritis	32 (4.4%)	18 (2.4%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	6 (1.2%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
腱炎 Tendonitis	32 (4.4%)	12 (1.6%)	8 (1.1%)	4 (0.6%)	4 (0.8%)	6 (1.4%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	29 (3.9%)	12 (1.6%)	5 (0.7%)	3 (0.5%)	5 (1.0%)	4 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	25 (3.4%)	16 (2.2%)	3 (0.4%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	20 (2.7%)	10 (1.4%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	2 (1.0%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	19 (2.6%)	9 (1.2%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	19 (2.6%)	5 (0.7%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	17 (2.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	8 (1.3%)	2 (0.4%)	0	2 (0.6%)	0	0
頚部痛 Neck pain	17 (2.3%)	4 (0.5%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	350 (47.6%)	213 (29.0%)	137 (19.5%)	99 (16.0%)	91 (17.7%)	46 (10.4%)	37 (10.8%)	16 (8.0%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
下痢 Diarrhoea	139 (18.9%)	76 (10.3%)	33 (4.7%)	30 (4.8%)	24 (4.7%)	17 (3.8%)	9 (2.6%)	2 (1.0%)	0
悪心 Nausea	64 (8.7%)	44 (6.0%)	15 (2.1%)	6 (1.0%)	6 (1.2%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
胃炎 Gastritis	63 (8.6%)	23 (3.1%)	11 (1.6%)	11 (1.8%)	14 (2.7%)	5 (1.1%)	3 (0.9%)	4 (2.0%)	0
腹痛 Abdominal pain	62 (8.4%)	23 (3.1%)	16 (2.3%)	12 (1.9%)	13 (2.5%)	4 (0.9%)	6 (1.7%)	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	60 (8.2%)	24 (3.3%)	18 (2.6%)	10 (1.6%)	9 (1.8%)	7 (1.6%)	4 (1.2%)	0	0
嘔吐 Vomiting	52 (7.1%)	30 (4.1%)	14 (2.0%)	9 (1.5%)	8 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
消化不良 Dyspepsia	38 (5.2%)	13 (1.8%)	11 (1.6%)	7 (1.1%)	5 (1.0%)	5 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	27 (3.7%)	15 (2.0%)	8 (1.1%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	26 (3.5%)	8 (1.1%)	4 (0.6%)	6 (1.0%)	3 (0.6%)	2 (0.5%)	4 (1.2%)	0	0
便秘 Constipation	25 (3.4%)	7 (1.0%)	5 (0.7%)	3 (0.5%)	7 (1.4%)	2 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
齲歯 Dental caries	24 (3.3%)	7 (1.0%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	3 (0.6%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
痔核 Haemorrhoids	23 (3.1%)	9 (1.2%)	6 (0.9%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
歯痛 Toothache	23 (3.1%)	9 (1.2%)	2 (0.3%)	9 (1.5%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	17 (2.3%)	5 (0.7%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
腹部膨満 Abdominal distension	16 (2.2%)	7 (1.0%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	310 (42.2%)	202 (27.5%)	106 (15.1%)	74 (12.0%)	53 (10.3%)	24 (5.4%)	23 (6.7%)	4 (2.0%)	0
発疹 Rash	59 (8.0%)	26 (3.5%)	19 (2.7%)	11 (1.8%)	6 (1.2%)	3 (0.7%)	3 (0.9%)	1 (0.5%)	0
脱毛症 Alopecia	50 (6.8%)	20 (2.7%)	18 (2.6%)	10 (1.6%)	9 (1.8%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
そう痒症 Pruritus	43 (5.9%)	30 (4.1%)	5 (0.7%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	34 (4.6%)	15 (2.0%)	7 (1.0%)	5 (0.8%)	6 (1.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
紅斑 Erythema	29 (3.9%)	10 (1.4%)	9 (1.3%)	10 (1.6%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	23 (3.1%)	13 (1.8%)	5 (0.7%)	5 (0.8%)	3 (0.6%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
湿疹 Eczema	20 (2.7%)	11 (1.5%)	3 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0	3 (0.9%)	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	19 (2.6%)	8 (1.1%)	6 (0.9%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	17 (2.3%)	3 (0.4%)	8 (1.1%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	305 (41.5%)	202 (27.5%)	104 (14.8%)	77 (12.4%)	52 (10.1%)	30 (6.8%)	22 (6.4%)	11 (5.5%)	1 (3.6%)

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
頭痛 Headache	203 (27.6%)	133 (18.1%)	56 (8.0%)	40 (6.5%)	28 (5.4%)	17 (3.8%)	12 (3.5%)	7 (3.5%)	1 (3.6%)
浮動性めまい Dizziness	61 (8.3%)	31 (4.2%)	14 (2.0%)	13 (2.1%)	10 (1.9%)	5 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
錯感覚 Paraesthesia	34 (4.6%)	13 (1.8%)	10 (1.4%)	7 (1.1%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
片頭痛 Migraine	23 (3.1%)	13 (1.8%)	7 (1.0%)	7 (1.1%)	3 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	243 (33.1%)	120 (16.3%)	73 (10.4%)	81 (13.1%)	55 (10.7%)	25 (5.7%)	14 (4.1%)	4 (2.0%)	0
咳嗽 Cough	120 (16.3%)	49 (6.7%)	34 (4.9%)	36 (5.8%)	19 (3.7%)	12 (2.7%)	4 (1.2%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	35 (4.8%)	15 (2.0%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	10 (1.9%)	3 (0.7%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	31 (4.2%)	16 (2.2%)	7 (1.0%)	1 (0.2%)	5 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	28 (3.8%)	11 (1.5%)	7 (1.0%)	3 (0.5%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	21 (2.9%)	9 (1.2%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (1.0%)	2 (0.5%)	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	214 (29.1%)	135 (18.4%)	51 (7.3%)	43 (6.9%)	30 (5.8%)	15 (3.4%)	10 (2.9%)	4 (2.0%)	0
発熱 Pyrexia	77 (10.5%)	34 (4.6%)	19 (2.7%)	13 (2.1%)	9 (1.8%)	8 (1.8%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
疲労 Fatigue	57 (7.8%)	38 (5.2%)	6 (0.9%)	6 (1.0%)	6 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	47 (6.4%)	29 (3.9%)	6 (0.9%)	8 (1.3%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	39 (5.3%)	24 (3.3%)	9 (1.3%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0	4 (1.2%)	1 (0.5%)	0
無力症 Asthenia	19 (2.6%)	7 (1.0%)	8 (1.1%)	2 (0.3%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	15 (2.0%)	10 (1.4%)	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	201 (27.3%)	84 (11.4%)	53 (7.6%)	38 (6.1%)	51 (9.9%)	26 (5.9%)	15 (4.4%)	4 (2.0%)	0
挫傷 Contusion	27 (3.7%)	11 (1.5%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	7 (1.4%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
裂傷 Laceration	19 (2.6%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	19 (2.6%)	6 (0.8%)	5 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
創傷 Wound	19 (2.6%)	7 (1.0%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
転倒 Fall	17 (2.3%)	6 (0.8%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	162 (22.0%)	91 (12.4%)	56 (8.0%)	47 (7.6%)	27 (5.3%)	21 (4.8%)	9 (2.6%)	2 (1.0%)	0
高血圧 Hypertension	69 (9.4%)	34 (4.6%)	16 (2.3%)	15 (2.4%)	11 (2.1%)	12 (2.7%)	5 (1.5%)	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
低血圧 Hypotension	39 (5.3%)	26 (3.5%)	19 (2.7%)	12 (1.9%)	5 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	26 (3.5%)	14 (1.9%)	4 (0.6%)	9 (1.5%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
血管炎 Vasculitis	15 (2.0%)	6 (0.8%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	143 (19.5%)	75 (10.2%)	32 (4.6%)	27 (4.4%)	23 (4.5%)	9 (2.0%)	9 (2.6%)	6 (3.0%)	0
貧血 Anaemia	49 (6.7%)	24 (3.3%)	10 (1.4%)	6 (1.0%)	8 (1.6%)	0	7 (2.0%)	2 (1.0%)	0
白血球減少症 Leukopenia	38 (5.2%)	24 (3.3%)	6 (0.9%)	9 (1.5%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
好中球減少症 Neutropenia	18 (2.4%)	10 (1.4%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (1.0%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	17 (2.3%)	7 (1.0%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
眼障害 Eye disorders	138 (18.8%)	60 (8.2%)	34 (4.9%)	27 (4.4%)	25 (4.9%)	16 (3.6%)	5 (1.5%)	2 (1.0%)	0
白内障 Cataract	26 (3.5%)	10 (1.4%)	3 (0.4%)	3 (0.5%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
眼乾燥 Dry eye	20 (2.7%)	9 (1.2%)	3 (0.4%)	4 (0.6%)	4 (0.8%)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	15 (2.0%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	134 (18.2%)	61 (8.3%)	36 (5.1%)	29 (4.7%)	19 (3.7%)	8 (1.8%)	5 (1.5%)	6 (3.0%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
不眠症 Insomnia	55 (7.5%)	25 (3.4%)	12 (1.7%)	12 (1.9%)	6 (1.2%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (1.0%)	0
うつ病 Depression	52 (7.1%)	24 (3.3%)	14 (2.0%)	8 (1.3%)	6 (1.2%)	1 (0.2%)	3 (0.9%)	3 (1.5%)	0
不安 Anxiety	31 (4.2%)	10 (1.4%)	9 (1.3%)	4 (0.6%)	6 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
臨床検査 Investigations	119 (16.2%)	62 (8.4%)	25 (3.6%)	15 (2.4%)	15 (2.9%)	8 (1.8%)	7 (2.0%)	2 (1.0%)	0
体重増加 Weight increased	31 (4.2%)	25 (3.4%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	20 (2.7%)	14 (1.9%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	15 (2.0%)	8 (1.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.6%)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	15 (2.0%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	111 (15.1%)	47 (6.4%)	28 (4.0%)	26 (4.2%)	13 (2.5%)	14 (3.2%)	6 (1.7%)	2 (1.0%)	0
排尿困難 Dysuria	28 (3.8%)	15 (2.0%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	25 (3.4%)	5 (0.7%)	5 (0.7%)	9 (1.5%)	3 (0.6%)	2 (0.5%)	3 (0.9%)	0	0
蛋白尿 Proteinuria	17 (2.3%)	6 (0.8%)	5 (0.7%)	6 (1.0%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
心臓障害 Cardiac disorders	68 (9.3%)	30 (4.1%)	15 (2.1%)	11 (1.8%)	11 (2.1%)	7 (1.6%)	4 (1.2%)	2 (1.0%)	0
動悸 Palpitations	15 (2.0%)	10 (1.4%)	3 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	60 (8.2%)	27 (3.7%)	11 (1.6%)	12 (1.9%)	12 (2.3%)	5 (1.1%)	3 (0.9%)	2 (1.0%)	0
回転性めまい Vertigo	28 (3.8%)	13 (1.8%)	6 (0.9%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	48 (6.5%)	12 (1.6%)	9 (1.3%)	9 (1.5%)	9 (1.8%)	3 (0.7%)	4 (1.2%)	2 (1.0%)	0
胆石症 Cholelithiasis	20 (2.7%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	0
社会環境 Social circumstances	21 (2.9%)	3 (0.4%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	3 (0.9%)	0	0
閉経 Menopause	16 (2.2%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
有害事象発現例数	294 (40.0%)	194 (26.4%)	125 (17.8%)	84 (13.6%)	62 (12.1%)	40 (9.0%)	20 (5.8%)	6 (3.0%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	201 (27.3%)	113 (15.4%)	83 (11.8%)	62 (10.0%)	48 (9.3%)	28 (6.3%)	16 (4.7%)	5 (2.5%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	26 (3.5%)	11 (1.5%)	7 (1.0%)	6 (1.0%)	7 (1.4%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
インフルエンザ Influenza	27 (3.7%)	14 (1.9%)	9 (1.3%)	5 (0.8%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	14 (1.9%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	10 (1.4%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	11 (1.5%)	7 (1.0%)	5 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	19 (2.6%)	12 (1.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	25 (3.4%)	10 (1.4%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	8 (1.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	12 (1.6%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	14 (1.9%)	2 (0.3%)	8 (1.1%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
口腔ヘルペス Oral herpes	18 (2.4%)	7 (1.0%)	9 (1.3%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	0	2 (0.6%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	12 (1.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (1.0%)	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	6 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.6%)	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	11 (1.5%)	10 (1.4%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	0
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	6 (0.8%)	0	3 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	9 (1.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	6 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	11 (1.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	6 (0.8%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	7 (1.0%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	5 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
せつ Furuncle	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	5 (0.7%)	5 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (2.4%)	13 (1.8%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	6 (0.8%)	5 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
背部痛 Back pain	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	5 (0.7%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.1%)	1 (0.1%)	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
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	46 (6.3%)	31 (4.2%)	9 (1.3%)	8 (1.3%)	5 (1.0%)	4 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
下痢 Diarrhoea	16 (2.2%)	11 (1.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	0	0	0	0
悪心 Nausea	16 (2.2%)	10 (1.4%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
腹痛 Abdominal pain	5 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	10 (1.4%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	52 (7.1%)	37 (5.0%)	8 (1.1%)	5 (0.8%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
発疹 Rash	9 (1.2%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
脱毛症 Alopecia	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	7 (1.0%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	7 (1.0%)	7 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	46 (6.3%)	37 (5.0%)	7 (1.0%)	4 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
頭痛 Headache	32 (4.4%)	29 (3.9%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	10 (1.4%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (3.4%)	9 (1.2%)	7 (1.0%)	10 (1.6%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
咳嗽 Cough	9 (1.2%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	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	25 (3.4%)	18 (2.4%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
発熱 Pyrexia	7 (1.0%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
疲労 Fatigue	5 (0.7%)	4 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	5 (0.7%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	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 (1.4%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
挫傷 Contusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (4.9%)	22 (3.0%)	16 (2.3%)	7 (1.1%)	3 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
高血圧 Hypertension	8 (1.1%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
低血圧 Hypotension	21 (2.9%)	15 (2.0%)	10 (1.4%)	5 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	18 (2.4%)	10 (1.4%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
貧血 Anaemia	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	10 (1.4%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	7 (1.0%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	24 (3.3%)	11 (1.5%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
体重増加 Weight increased	8 (1.1%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	5 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	4 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234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=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
心臓障害 Cardiac disorders	6 (0.8%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	7 (1.0%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112234 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: MITT集団
bel112234_interim2_table_ae_2per.sas 1.791.969.960

BEL115470試験（旧番号：HGS1006-C1117）

BEL115470 試験（旧番号：HGS1006-C1117）

1. 治験の標題

A Phase 4, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Effect of BENLYSTA™ (belimumab; HGS1006) on Vaccine Responses in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

2015N230795_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国の 13 施設）

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2012 年 5 月 31 日～2015 年 11 月 12 日

6. 開発のフェーズ

第 IV 相

7. 目的

肺炎球菌ワクチンによる免疫応答にベリムマブが及ぼす影響を全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象として評価する。

8. 治験方法

本試験は、ベリムマブの投与と肺炎球菌ワクチン接種による免疫応答の関連を評価する多施設共同、無作為化試験であった。約 80 例の被験者を無作為化し、ベリムマブ初回投与 4 週前（Early cohort）又は初回投与から 24 週後（Late cohort）に肺炎球菌ワクチン接種を行うこととした。

Early cohort の被験者にはベリムマブ初回投与 4 週前の Day 0 に、Late cohort の被験者には Day 168（24 週時）のベリムマブ投与後に肺炎球菌ワクチンを接種した。ワクチン接種 4 週後［Early cohort ではベリムマブ初回投与前の Day 28（4 週時）、Late cohort では Day 196（28 週時）のベリムマブ最終投与前］に肺炎球菌に対する抗体価を評価した。

治験実施計画書第 4 改訂より前に組み入れられた被験者には、肺炎球菌ワクチン接種時に破傷風ワクチン接種も行った（破傷風ワクチンに関する評価は治験実施計画書第 4 改訂で削除した）。

Early cohort の被験者には、非盲検下で Day 28、42、56 及びその後 28 日ごとに 32 週時までベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した（全 9 回）。

Late cohort の被験者には、非盲検下で Day 0、14、28 及びその後 28 日ごとに 28 週時までベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した（全 9 回）。

9. 診断及び主要な組入れ基準

18 歳以上で、米国リウマチ学会（ACR）の基準に基づき SLE と臨床診断され、疾患活動性を有する［抗核抗体（ANA）が陽性（80 倍以上）又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）が 30 IU/mL 以上］被験者を適格とし、スクリーニング時に SLE の標準治療を受けていることとした。また、肺炎球菌ワクチンの 23 種類の血清型のうち、抗体価が 1.0 μg/mL 超の血清型が 4 種類まで（治験実施計画書第 2 改訂まで）、7 種類まで（第 3 改訂）、又は 9 種類まで（第 4 改訂以降）の被験者を適格とした。実際には、第 4 改訂以降に組み入れられた被験者（抗体価が 1.0 μg/mL 超の血清型が 9 種類まで）が多かった（79 例中 71 例）。

主な除外基準は以下の通りであった。

- ベリムマブの治療歴
- Day 0 前 364 日以内の生物学的薬剤の投与［ただし、Day 0 前 90 日以内の抗腫瘍壊死因子（抗 TNF）療法、インターロイキン-1 受容体拮抗薬、血漿交換、100 mg/日以上（prednisone 換算）のステロイド、シクロホスファミド静脈内投与による治療は除く］
- Day 0 前 60 日以内の治験薬（生物学的薬剤以外）の投与
- 40 mg/日以上（prednisone 換算）のステロイドを投与中
- Day 0 前 30 日以内の生ワクチンの投与
- スクリーニング前 5 年以内の肺炎球菌ワクチン接種
- スクリーニング前 5 年以内の破傷風ワクチン接種（治験実施計画書第 4 改訂より前に組み入れられた被験者）
- 予防接種に対する過敏反応歴

10. 治療及び投与

ベリムマブは 20 mL バイアルに封入された無菌の凍結乾燥製剤であった。

肺炎球菌ワクチン（23 価）と破傷風トキソイドワクチンは治験依頼者が提供した。

ベリムマブ：

Early cohort 及び Late cohort のいずれもベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した。また、ステロイド、免疫抑制剤、抗マラリア薬等、SLE に対する標準治療も行った。

無作為化後、Early cohort の被験者には Day 28、42、56 及びその後 28 日ごとに 32 週時まで（全 9 回）、Late cohort の被験者には Day 0、14、28 及びその後 28 日ごとに 28 週時まで（全 9 回）ベリムマブを投与した。

ベリムマブは 1 時間かけて静脈内投与した。Infusion reaction が発現した場合は、投与速度を緩める、又は投与を中断することができた。

ワクチン：

Early cohort の被験者にはベリムマブ初回投与 4 週前の Day 0 に、Late cohort の被験者には 24 週時のベリムマブ投与後に肺炎球菌ワクチンの接種を行った。

治験実施計画書第 4 改訂より前に組み入れられた被験者には、肺炎球菌ワクチン接種時に破傷風ワクチンの接種も行った。

11. 評価基準

主要評価項目：肺炎球菌ワクチン接種 4 週後に、23 種類の血清型のうち 1 種類以上で抗体反応が陽性であった被験者の割合

陽性とは、抗体価がワクチン接種前の値から 2 倍以上に増加した場合と定義した。ワクチン接種前の抗体価が定量不可の被験者では、ワクチン接種後の抗体価が 0.6 μg/mL 以上の場合を陽性とした。

肺炎球菌ワクチン接種時に破傷風ワクチンも接種した被験者の場合は以下の通りとした（治験実施計画書第 4 改訂より前に組み入れられた被験者）。

- ワクチン接種 4 週後に破傷風防御レベルの抗体価（0.5 IU/mL 以上）が得られた被験者の割合
- ワクチン接種 4 週後の破傷風抗体価のベースラインからの変化の絶対値及び変化率

安全性評価項目：有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査パラメータの変化、免疫原性

12. 統計手法

目標被験者数の設定根拠

約 80 例の被験者を無作為化し、ベリムマブ初回投与 4 週前（Early cohort）又は初回投与 24 週後（Late cohort）に肺炎球菌ワクチン接種を行うこととした。4 週時及び 28 週時（各コホートのワクチン接種 4 週後）の脱落率にコホート間で差が予想されたため、異なる例数で割り付けることとし、被験者を 7 : 9 の比（Early cohort に 35 例、Late cohort に 45 例）で無作為化することとした。ワクチン接種 4 週後に評価可能な被験者数が各コホートで 30 例以上、その比がおよそ 1 : 1 となることを目標とした。リツキシマブを投与された被験者でワクチン反応を検討した試験では、リツキシマブを投与された被験者の約 57%で肺炎球菌の 1 つ以上の血清型に陽性反応が得られた。レスポンダー率を 57%と仮定した場合、その正確な 95%信頼区間（37.7%、74.8%）が推定可能となるように、各コホートの評価可能な被験者数を 30 例とした。

統計手法

すべてのワクチン反応のデータ解析は As-treated 集団（ベリムマブを 1 回以上投与された被験者）を対象とした。As-treated 集団のうち、Early cohort では Day 0 にワクチンを接種し、4 週時に抗体価が得られた被験者、Late cohort は 24 週時までの 7 回のベリムマブ投与のうち 5 回以上の投与を受け、24 週時にワクチンを接種し、28 週時に抗体価が得られた被験者を評価可能とした。

記述統計量を用いて、肺炎球菌ワクチン接種 4 週後に 1 種類以上の血清型において陽性反応を示した被験者の割合を要約した（主要評価項目）。

破傷風ワクチン反応の解析では、治験実施計画書第 4 改訂より前に破傷風ワクチンを接種した被験者を対象とし、破傷風ワクチン反応が陽性の被験者数及び割合を含む記述統計量を用いて要約した。

安全性評価は ITT 集団（無作為化され、ベリムマブ投与及び／又はワクチン接種を 1 回以上受けた被験者）を対象とした。有害事象は MedDRA（version 18.0）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現割合を要約した。臨床検査値の異常がみられた被験者の割合を要約した。有害事象の重症度及び臨床検査値の異常は Adverse Event Severity Grading Tables[1]に基づきグレードを判定した。

血清中ベリムマブ濃度はコホート、来院日、評価時点ごとに一覧にし、標準的な要約統計量を算出した。血清中ベリムマブ濃度の平均値、中央値、個々の被験者の値をコホートごとに図示した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

米国の 13 施設で合計 79 例（Early cohort：34 例、Late cohort：45 例）が無作為化された。多くの被験者（69 例、87.3%）が試験を完了した。10 例が試験を中止し、中止理由は 3 例が被験者の希望、3 例が有害事象、2 例が追跡不能、2 例がその他であった。

13.2. 解析対象集団

無作為化された全例がワクチン接種及び／又はベリムマブの投与を 1 回以上受けたため、これら全例を ITT 集団、As-treated 集団に含めた。

As-treated 集団のうち 5 例が肺炎球菌ワクチン反応の解析から除外された。Early cohort の 1 例は 4 週時の抗体価が得られなかった。Late cohort の 3 例は試験を途中で中止したため 24 週時の肺炎球菌ワクチン接種を受けなかった。また、Late cohort の別の 1 例は 24 週時に肺炎球菌ワクチンの接種を受けたが、28 週時の抗体価が得られなかった。

---

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

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 1 に、SLE 罹病期間及びベースラインに 50%超の被験者にみられた SLE の症状（ACR 分類による）を表 2 に示す。

表 1　人口統計学的特性（ITT 集団）

	Early Cohort N=34	Late Cohort N=45	合計 N=79
性別, n (%)			
女性	29 (85.3)	43 (95.6)	72 (91.1)
男性	5 (14.7)	2 (4.4)	7 (8.9)
人種, n (%)			
白人	25 (73.5)	27 (60.0)	52 (65.8)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	8 (23.5)	12 (26.7)	20 (25.3)
アジア人	1 (2.9)	4 (8.9)	5 (6.3)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	0	1 (2.2)	1 (1.3)
Mixed race	0	1 (2.2)	1 (1.3)
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	0	0	0
民族, n (%)			
非ヒスパニック／ラテン民族	29 (85.3)	38 (84.4)	67 (84.8)
ヒスパニック／ラテン民族	5 (14.7)	7 (15.6)	12 (15.2)
年齢（歳）			
平均値（SD）	41.0 (12.57)	38.6 (12.31)	39.6 (12.40)
最小値, 最大値	20, 62	20, 67	20, 67
年齢, n (%)			
45 歳以下	20 (58.8)	32 (71.1)	52 (65.8)
45 歳～65 歳未満	14 (41.2)	12 (26.7)	26 (32.9)
65 歳～75 歳未満	0	1 (2.2)	1 (1.3)
75 歳以上	0	0	0
BMI（kg/m^2）			
平均値（SD）	29.35 (7.401)	29.98 (8.873)	29.71 (8.227)

Data Source: BEL115470 CSR Table 1.6, Table 1.9

表 2　SLE 罹病期間及びベースラインに 50%超の被験者にみられた SLE の症状（ACR 分類による）（ITT 集団）

	Early Cohort N=34	Late Cohort N=45	合計 N=79
SLE 罹病期間（年）[1]			
平均値（SD）	7.9 (8.71)	7.6 (7.36)	7.7 (7.92)
中央値	4.7	6.3	5.2
ACR 分類, n (%)			
抗核抗体	33 (97.1)	42 (93.3)	75 (94.9)
関節炎	31 (91.2)	38 (84.4)	69 (87.3)
免疫異常	26 (76.5)	34 (75.6)	60 (75.9)
抗 DNA 抗体	23 (67.6)	26 (57.8)	49 (62.0)
日光過敏	18 (52.9)	31 (68.9)	49 (62.0)
頬部紅斑	17 (50.0)	29 (64.4)	46 (58.2)
口腔潰瘍	21 (61.8)	24 (53.3)	45 (57.0)

Data Source: BEL115470 CSR Table 1.10

1. 罹病期間は（スクリーニング日-SLE と診断された日+1）と定義した。

14. ワクチン反応の結果

14.1. 主要評価項目

肺炎球菌のワクチン反応が評価可能な被験者は Early cohort で 33 例、Late cohort で 41 例であった。

主要評価項目である、肺炎球菌ワクチン接種 4 週後に 23 種類の血清型のうち 1 種類以上で抗体反応が陽性であった被験者は Early cohort で 32 例（97.0%）、Late cohort で 40 例（97.6%）であった（図 1）。

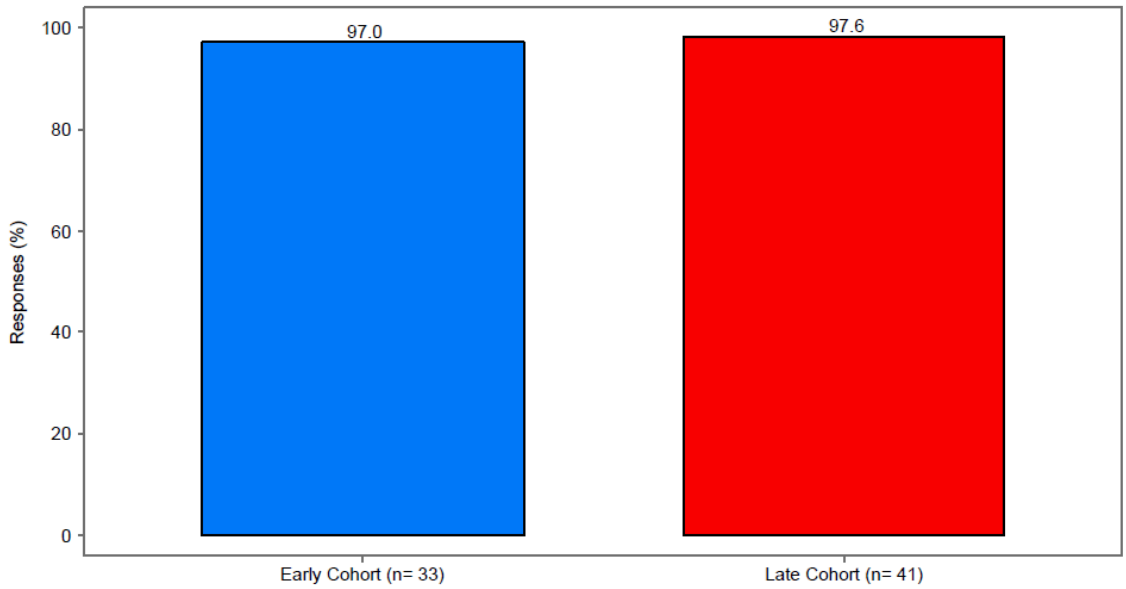


図 1　肺炎球菌の 1 つ以上の血清型で抗体反応が陽性であった被験者の割合（As-treated 集団）

Data Source: BEL115470 CSR Figure 2.1

14.2. その他の評価項目

肺炎球菌の抗体反応が陽性であった被験者の割合を、陽性反応が見られた血清型の数別に図 2 に示す。いずれのコホートでも、85%を超える被験者が肺炎球菌の 23 種類の血清型のうち 10 種類以上で陽性反応を示した。

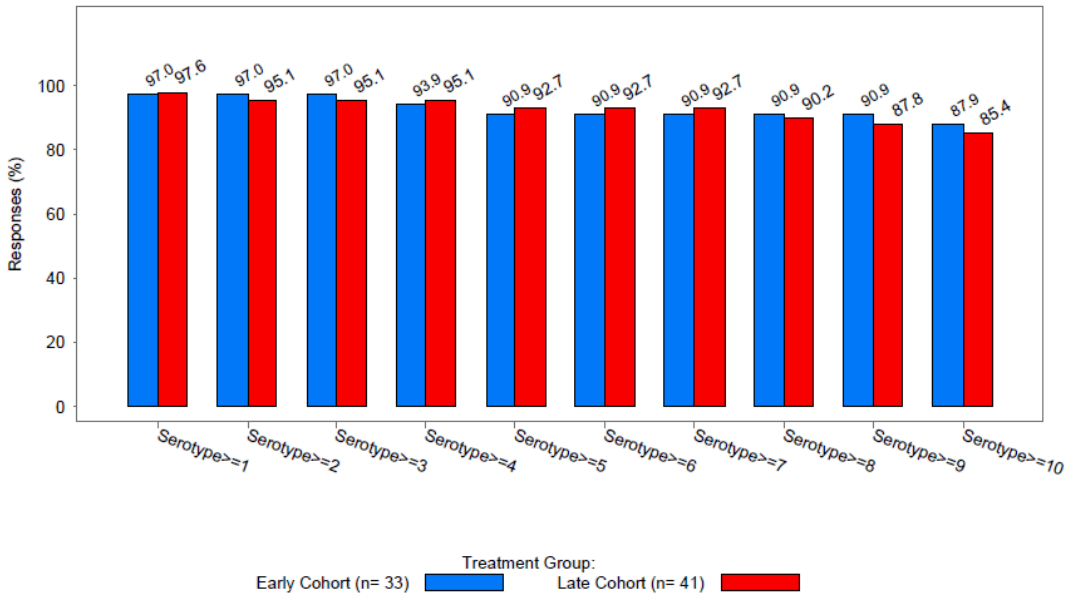


図 2　　肺炎球菌の抗体反応が陽性であった被験者の割合：陽性反応が見られた血清型の数別（As-treated 集団）

Data Source: BEL115470 CSR Figure 2.3

肺炎球菌の抗体反応が陽性であった被験者の割合を血清型別に表 3 に示す。Early cohort では肺炎球菌の血清型 8 に陽性反応を示した被験者が最も多く（90.9%）、Late cohort では血清型 1 に陽性反応を示した被験者が最も多かった（85.4%）。

表 3　肺炎球菌の抗体反応が陽性であった被験者の割合：血清型別（As-treated 集団）

	Early Cohort N=34	Late Cohort N=45
1 種類以上の血清型で抗体反応が陽性であった被験者, n/n (%)	32/33 (97.0)	40/41 (97.6)
抗体反応が陽性であった被験者, n/n (%)		
血清型 1 (1)	28/33 (84.8)	35/41 (85.4)
血清型 2 (2)	26/33 (78.8)	31/41 (75.6)
血清型 3 (3)	22/33 (66.7)	33/41 (80.5)
血清型 4 (4)	19/33 (57.6)	20/41 (48.8)
血清型 5 (5)	21/33 (63.6)	30/41 (73.2)
血清型 8 (8)	30/33 (90.9)	34/41 (82.9)
血清型 9 (9)	23/33 (69.7)	32/41 (78.0)
血清型 12 (12f)	19/33 (57.6)	19/41 (46.3)
血清型 14 (14)	26/33 (78.8)	29/41 (70.7)
血清型 17 (17f)	25/33 (75.8)	33/41 (80.5)
血清型 19 (19f)	23/33 (69.7)	25/41 (61.0)
血清型 20 (20)	25/33 (75.8)	32/41 (78.0)
血清型 22 (22f)	27/33 (81.8)	30/41 (73.2)
血清型 23 (23f)	27/33 (81.8)	28/41 (68.3)
血清型 26 (6b)	25/33 (75.8)	32/41 (78.0)
血清型 34 (10a)	28/33 (84.8)	30/41 (73.2)
血清型 43 (11a)	24/33 (72.7)	29/41 (70.7)
血清型 51 (7f)	24/33 (72.7)	28/41 (68.3)
血清型 54 (15b)	24/33 (72.7)	28/41 (68.3)
血清型 56 (18c)	28/33 (84.8)	31/41 (75.6)
血清型 57 (19a)	21/33 (63.6)	22/41 (53.7)
血清型 68 (9v)	25/33 (75.8)	27/41 (65.9)
血清型 70 (33f)	27/33 (81.8)	32/41 (78.0)

Data Source: BEL115470 CSR Table 2.1

破傷風ワクチンに関しては利用可能なデータが限られており、結論を導き出すことはできない。破傷風トキソイドワクチンを接種した Early cohort の 3 例中 3 例、Late cohort の 5 例中 4 例で、破傷風に対する防御レベルの抗体価が得られた。

15. 安全性の結果

全被験者におけるベリムマブの曝露期間の中央値は 225.0 日（範囲：28～244 日）であった。ほとんどの被験者（91.1%）は 7～9 回のベリムマブ投与を受けた。

有害事象

有害事象の概略を表 4 に示す。有害事象は Early cohort の 91.2%、Late cohort の 86.7%に発現した。死亡例の報告はなかった。

表 4　有害事象の概略（ITT 集団）

	Early Cohort N=34 n (%)	Late Cohort N=45 n (%)
有害事象発現例数	31 (91.2)	39 (86.7)
治験薬との因果関係がある有害事象	8 (23.5)	4 (8.9)
重篤な有害事象	4 (11.8)	3 (6.7)
重度の有害事象	8 (23.5)	9 (20.0)
重篤及び／又は重度の有害事象	9 (26.5)	10 (22.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (8.8)	0
死亡	0	0

Data Source: BEL115470 CSR Table 3.2

いずれかのコホートで 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 5 に示す。いずれかのコホートで 10%以上の被験者に発現した有害事象は関節炎、悪心、ウイルス性胃腸炎、咳嗽、浮動性めまい及び下痢であった。

表 5　いずれかのコホートで 5%以上の被験者に発現した有害事象（ITT 集団）

PT	Early Cohort N=34 n (%)	Late Cohort N=45 n (%)
有害事象発現例数	31 (91.2)	39 (86.7)
関節痛	6 (17.6)	10 (22.2)
悪心	6 (17.6)	9 (20.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	6 (13.3)
咳嗽	4 (11.8)	3 (6.7)
浮動性めまい	4 (11.8)	2 (4.4)
下痢	3 (8.8)	5 (11.1)
嘔吐	1 (2.9)	4 (8.9)
副鼻腔炎	0	4 (8.9)
細菌性気管支炎	2 (5.9)	4 (8.9)
うつ病	1 (2.9)	4 (8.9)
ウイルス性上気道感染	3 (8.8)	4 (8.9)
耳痛	3 (8.8)	0
頭痛	2 (5.9)	3 (6.7)
細菌性上気道感染	2 (5.9)	3 (6.7)
口腔咽頭痛	0	3 (6.7)
血圧上昇	0	3 (6.7)
四肢痛	1 (2.9)	3 (6.7)
上気道感染	2 (5.9)	2 (4.4)

PT	Early Cohort N=34 n (%)	Late Cohort N=45 n (%)
外陰腟真菌感染	2 (5.9)	2 (4.4)
節足動物咬傷	2 (5.9)	1 (2.2)
薬物過敏症	2 (5.9)	1 (2.2)
全身性皮疹	2 (5.9)	1 (2.2)
眼瞼浮腫	2 (5.9)	0
単純ヘルペス	2 (5.9)	0
高血圧	2 (5.9)	0
インフルエンザ	2 (5.9)	0
鼻閉	2 (5.9)	0
鼻咽頭炎	2 (5.9)	0
ブドウ球菌皮膚感染	2 (5.9)	0
回転性めまい	2 (5.9)	0

Data Source: BEL115470 CSR Table 3.3
MedDRA 18.0/J 18.0
注：被験者は 1 つの PT につき 1 回のみカウントした。

治験薬（ベリムマブ）との因果関係がある有害事象は Early cohort の 23.5%、Late cohort の 8.9%に発現した。2 例以上に発現した事象は単純ヘルペスのみであり、Early cohort の 2 例（5.9%）に発現した。Late cohort では、2 例以上に発現した事象はなかった。

ワクチンとの因果関係がある有害事象は Late cohort の 2 例（4.4%）に発現した。2 例以上に発現した事象はなかった。

重度の有害事象は Early cohort の 23.5%、Late cohort の 20.0%に発現した。2 例以上に発現した事象はうつ病のみであり、Late cohort の 2 例（4.4%）に発現した。Early cohort では、2 例以上に発現した事象はなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 6 に示す。重篤な有害事象は Early cohort の 11.8%、Late cohort の 6.7%に発現した。2 例以上に発現した事象はなかった。また、治験薬との因果関係があると判定された事象はなかった。Early cohort で発現した増殖性糸球体腎炎（1 例）は治験薬の投与中止に至った。

表 6　　重篤な有害事象（ITT 集団）

PT	Early Cohort N=34 n (%)	Late Cohort N=45 n (%)
有害事象発現例数	4 (11.8)	3 (6.7)
うっ血性心不全	1 (2.9)	0
慢性腎臓病	1 (2.9)	0
増殖性糸球体腎炎	1 (2.9)	0
高カリウム血症	1 (2.9)	0
ループス心膜炎	1 (2.9)	0
くも膜下出血	1 (2.9)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.9)	0
狭心症	0	1 (2.2)
うつ病	0	1 (2.2)
自殺念慮	0	1 (2.2)
自殺企図	0	1 (2.2)

Data Source: BEL115470 CSR Table 3.5
MedDRA 18.0/J 18.0
注：被験者は 1 つの PT につき 1 回のみカウントした。

治験薬の投与中止に至った有害事象

Early cohort の 3 例（8.8%）が有害事象により治験薬の投与を中止した（ループス腎炎、乾性壊疽、増殖性糸球体腎炎）。このうち 1 例（増殖性糸球体腎炎）は重篤であった。治験薬との因果関係があると判定された事象はなかった。Late cohort では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

注目すべき有害事象

悪性新生物は報告されなかった。

非重篤な注入後全身性反応が各コホートでそれぞれ 4 例（Early cohort 11.8%、Late cohort 8.9%）で報告された。発現した事象は咳嗽（Early cohort で 2 例）、全身性皮疹（各コホート 1 例）、蕁麻疹（Late cohort で 2 例）、呼吸困難（Early cohort で 1 例）及び咽喉絞扼感（Late cohort で 1 例）であった。

感染症は Early cohort の 2 例（5.9%）、Late cohort の 3 例（6.7%）で報告された。重篤な感染症は報告されず、治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。Late cohort の 1 例（2.2%）が治験依頼者の判定による日和見感染（サイトメガロウイルス性消化管感染）を発現した。帯状疱疹は Late cohort の 2 例（4.4%）で報告され、いずれも非日和見性であり、播種性又は再発性ではなかった。敗血症は報告されなかった。

Late cohort で自殺企図が 1 例（2.2%）、自殺念慮が 2 例（4.4%）で報告された。Early cohort ではいずれも報告されなかった。いずれのコホートでも、自殺既遂は報告されなかった。

免疫原性

抗ベリムマブ免疫反応で、一過性又は持続性の陽性となった被験者はなかった。

妊娠

試験中に女性被験者 2 例の妊娠が報告された。1 例（Early cohort）は報告時点で妊娠中であった。もう 1 例（Late cohort）の妊娠の転帰は人工流産であった。

16. 薬物動態の結果

Early cohort 及び Late cohort の定常状態における血清ベリムマブ濃度（中央値）は、トラフ値で 73 及び 78 µg/mL、ピーク値で 339 及び 349 µg/mL と同様であり、第 III 相の BEL110751 及び BEL110752 試験の 10 mg/kg 静脈内投与後の薬物動態データとも一致した。

17. 結論

本試験のデータ（ワクチン接種 4 週後に測定）から、ベリムマブ静脈内投与（10 mg/kg）開始前に肺炎球菌ワクチンを接種した場合（Early cohort）、開始から 24 週後に肺炎球菌ワクチンを接種した場合（Late cohort）のいずれにおいても、SLE の被験者ではワクチンに対する免疫応答が同様であることが示された。

- 97%以上の被験者［Early cohort の 97.0%（32/33 例）及び Late cohort の 97.6%（40/41 例）］において、ワクチン接種 4 週後に肺炎球菌の 23 種類の血清型のうち 1 種類以上で陽性反応が得られた（主要評価項目）。
- 試験中に死亡例は報告されなかった。
- Late cohort で自殺企図が 1 例（2.2%）、自殺念慮が 2 例（4.4%）で報告された。Early cohort ではいずれも報告されなかった。いずれのコホートでも、自殺既遂は報告されなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は Early cohort で 11.8%（4 例）、Late cohort で 6.7%（3 例）であった。いずれのコホートでも、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。
- 有害事象の発現割合は Early cohort で 91%、Late cohort で 87%であった。最もよくみられた有害事象はいずれのコホートでも関節痛（Early cohort で 17.6%、Late cohort で 22.2%）であった。その他に多くみられた有害事象（いずれかのコホートで 10%以上に発現）は悪心、ウイルス性胃腸炎、咳嗽、浮動性めまい及び下痢であった。
- 免疫原性の評価で陽性と確定された被験者はいなかった。
- 本試験の 2 つのコホートで得られた血清中ベリムマブ濃度は、SLE 患者を対象にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した第 III 相試験でのベリムマブ濃度と一致した。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月