2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
生物薬剤学試験、健康被験者における PK 及び初期忍容性試験						
BEL116119	静脈内及び皮下投与したときの PK、安全性、忍容性	非盲検 無作為化 並行群間比較 単回投与	日本人 健康成人男性	ベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与する。	16/16/-	完了 最終報告書 5.3.1.1 5.3.3.1
BEL114448（旧番号：HGS1006-C1105）	絶対的 BA PK 安全性 忍容性	無作為化 並行群間 非盲検	健康成人	ベリムマブ 200 又は 240 mg を静脈内又は皮下に単回又は 4 週間反復投与（1 週間に 1 回）する。	118/106/-	完了 最終報告書 5.3.1.1 5.3.3.1
BEL117100	相対的 BA 忍容性 安全性	無作為化 並行群間 非盲検	健康成人	ベリムマブ 200 mg（AI 製剤又は PFS 製剤）を単回皮下投与する。	81/79/-	完了 最終報告書 5.3.1.2 5.3.3.1
申請する適応症に関する比較対照試験						
皮下投与試験（PFS 製剤）						
BEL112341（旧番号：HGS1006-C1115）	有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボを 1 週間隔で 51 週時まで皮下投与する（52 週間の二重盲検期）。完了した被験者は、その後に続く 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行し、非盲検下でベリムマブ 200 mg を皮下投与する。	二重盲検期 200 mg-sc 群 556/463/－ プラセボ sc 群 280/214/－	二重盲検期 完了 最終報告書 5.3.5.1
					オープンラベル期 200 mg-sc－200 mg-sc 群 456/434/－ プラセボ sc－200 mg-sc 群 206/191/－	オープンラベル期 完了 最終報告書 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
静脈内投与試験						
LBSL02	有効性 安全性	第 II 相 多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	SLE 患者	二重盲検期：疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1 mg/kg、4 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。 継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期の用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。	二重盲験期 1 mg/kg-iv 群 114/87/- 4 mg/kg-iv 群 111/94/- 10 mg/kg-iv 群 111/90/- プラセボ iv 群 113/93/- 継続投与期 345/321/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056）	有効性 QOL 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。	52 週時 1 mg/kg-iv 群 271/216/- 10 mg/kg-iv 群 273/209/- プラセボ iv 群 275/205/-	実施中 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.1
					76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/- 10 mg/kg-iv 群 273/191/- プラセボ iv 群 275/186/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057）	有効性 QOL 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	1 mg/kg-iv 群 288/240/- 10 mg/kg-iv 群 290/241/- プラセボ iv 群 287/226/-	完了 最終報告書 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
BEL113750 二重盲検期	有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	SLE 患者	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを、Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	Safety 集団 10 mg/kg-iv 群 470/388/- プラセボ iv 群 235/179/- MITT 集団 10 mg/kg-iv 群 451/372/- プラセボ iv 群 226/170/-	完了 最終報告書 5.3.5.1
非対照試験						
皮下投与試験（AI 製剤）						
200339	AI 製剤の 適合性 安全性 薬物動態	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 単群	SLE 患者	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、AI 製剤によりベリムマブ（200 mg）を週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部の皮下に自己投与する。8 回のうち 4 回（1、2、4 及び 8 週来院時）は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回（3、5、6 及び 7 週時）は実施医療機関外における非観察下で投与する。	95/91/ー	完了 最終報告書 5.3.5.2
静脈内投与試験						
BEL113750 オープンラベル期及び BEL114333	長期有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者、BEL112341 試験を完了した日本人被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	564/-/382	実施中 安全性報告書 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2.

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 投与[1]／完了／実施中	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
BEL112626（旧番号：LBSL99）	長期安全性	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	LBSL02 試験を完了した被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	296/-/130	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2
					296/96/-	完了 最終報告書 5.3.5.2
BEL112233（旧番号：HGS1006-C1066）	長期安全性 QOL 有効性	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	BEL110751 試験を完了した米国の被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	268/-/170	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.2
					268/140/-	完了 最終報告書 5.3.5.2
BEL112234（旧番号：HGS1006-C1074）	長期安全性	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	SLE 患者	BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者、BEL110752 試験を完了した被験者を対象に[2]、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	735/209/173	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ 5.3.5.2

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

SLE：全身性エリテマトーデス, BA：バイオアベイラビリティ, PK：薬物動態, PFS：プレフィルドシリンジ, AI：オートインジェクター, QOL：生活の質

1. 有効性及び安全性試験報告書については、MITT 集団又は ITT 集団の被験者数を示す。ただし BEL113750 試験は Safety 集団及び MITT 集団の両方を提示する。

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

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

BEL116119試験

BEL116119 試験

1. 治験の標題

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

2. 報告書番号

2012N137242_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[redacted]
実施医療機関：[redacted]

4. 公表文献

Shida Y, Takahashi N, Sakamoto T et al. The pharmacokinetics and safety profiles of belimumab after single subcutaneous and intravenous doses in healthy Japanese volunteers. J Clin Pharm Ther. 2014;39(1):97-101.

5. 治験期間

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

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

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

副次目的

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

8. 治験方法

主要評価項目

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

副次的評価項目

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

治験デザイン

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

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

9. 診断及び主要な組入れ基準

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

10. 治療及び投与

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

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

11. 統計手法

被験者数

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

解析対象集団

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

安全性の解析

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

薬物動態の解析

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

薬力学的／バイオマーカーの解析

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

12. 治験対象集団の結果

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

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

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

*平均値±標準偏差（範囲）

13. 安全性の結果

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

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

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

13.1. 死亡

本試験では、死亡例は報告されなかった。

13.2. 重篤な有害事象

本試験では、SAE は報告されなかった。

13.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では、治験中止又は治験薬投与中止に至った AE は報告されなかった。

13.4. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

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

14. 薬物動態の結果

薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

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

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

15. 薬力学／バイオマーカーの結果

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

16. 結論

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

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

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

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

BEL114448試験（旧番号：HGS1006-C1105）

BEL114448 試験（旧番号：HGS1006-C1105）

1. 治験の標題

A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a High Concentration Formulation of Belimumab (HGS-1006), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Healthy Subjects

2. 報告書番号

Clinical Study Report: HGS1006-C1105.CSR

3. 治験責任医師及び実施医療機関

米国 4 施設で実施した。

4. 公表文献

Cai WW, Fiscella M, Chen C, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and safety of belimumab administered subcutaneously in healthy subjects. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2013;2(4):349-57

5. 治験期間

2011 年 2 月（最初の被験者の割付け日）～2011 年 9 月（最後の被験者の最終来院日）

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

- 健康被験者に高濃度のベリムマブを皮下に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態（PK）を評価する。
- 健康被験者に高濃度のベリムマブを皮下に単回投与又は反復投与（週 1 回投与を 4 回）したときの安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

治験デザイン

本試験は無作為化、並行群間、非盲検、単回投与及び反復投与（週 1 回投与を 4 回）の試験で、ベリムマブを健康被験者に投与した。割付けは体重（75 kg 未満及び 75 kg 以上）及び投与部位（腹部又は大腿部）によって層別化された。単回投与群では、第 0 日にベリムマブを静脈内（IV）又は皮下（SC）に単回投与した。反復投与群では、ベリムマブを週 1 回、計 4 回反復投与した。ベリムマブを単回投与（IV 又は SC 投与）及び反復皮下投与したとき

の PK、安全性、バイオマーカーの変化を評価した。単回及び反復投与群でそれぞれ第 70 日（又は中止時）及び第 119 日（又は中止時）まで評価を実施した。

評価項目

PK の評価項目：

- 単回投与時：最高血清中濃度（Cmax）、最高血清中濃度到達時間（tmax）、投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度対時間曲線下面積（AUC(0-last)）、投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC(0-inf)）、外挿によって得られた AUC(0-inf)の百分率（%AUCextrapolated）、IV 投与時の全身クリアランス（CL）、SC 投与時のみかけの全身クリアランス（CL/F）、IV 投与時の消失相における分布容積（Vz）、SC 投与時の消失相におけるみかけの分布容積（Vz/F）、IV 投与時の定常状態における分布容積（Vss）、消失速度定数（λz）、消失半減期（t1/2,term）、平均滞留時間（MRT）、体重で用量補正した AUC(0-inf)の平均値を用いて算出した絶対的バイオアベイラビリティ（F）
- 反復皮下投与時：吸収速度定数（k01）、みかけの分布容積（V/F）、CL/F、tmax、Cmax、AUC(0-inf)、吸収半減期（t1/2,abs）、消失速度定数（k10）、t1/2,term、SC 投与時の体重で用量補正した AUC(0-inf)に対する単回 IV 投与時の AUC(0-inf)との比較により推定した F

安全性の評価項目：有害事象（AE）の種類、頻度、重症度及び期間、局所投与部位疼痛評価、臨床検査値、バイタルサイン、ベリムマブに対する免疫原性

バイオマーカーの評価項目：末梢血 B リンパ球（CD20+）及び IgG

9. 診断及び主要な組入れ基準

- 健康な男性及び女性で年齢 18～55 歳、体重 45～120 kg
- 尿中薬物検査が陰性
- スクリーニング時の臨床検査値が正常
- 女性の場合、妊娠中及び授乳中でない、妊娠不可又は避妊可能であること

10. 治療及び投与

被験薬：ベリムマブ（バイアル当たり 240 mg 含有、薬液濃度 200 mg/mL）、120 mg（薬液 0.6 mL）を 2 回皮下投与、240 mg（薬液 1.2 mL）を 1 回皮下投与、200 mg（薬液 1.0 mL）を 1 回皮下投与する。ロット番号 71160

対照薬：ベリムマブ（バイアル当たり 400 mg 含有、凍結乾燥製剤）240 mg を静脈内に単回投与する。ロット番号 71114

投与群	投与法	表記法
単回投与		
1	薬液濃度 200 mg/mL のベリムマブ 0.6 mL（120 mg）を 2 回連続して皮下に投与	SC 2x120 mg
2	薬液濃度 200 mg/mL のベリムマブ 1.2 mL（240 mg）を 1 回皮下に投与	SC 1x240 mg
3	薬液濃度 200 mg/mL のベリムマブ 1.0 mL（200 mg）を 1 回皮下に投与	SC 1x200 mg
4	ベリムマブ 240 mg を静脈内投与	IV 240 mg
反復投与		
5	薬液濃度 200 mg/mL のベリムマブ 0.6 mL（120 mg）を 2 回連続して皮下に投与、1 週間間隔で 4 週間反復投与	SC 2x120 mg QWKx4
6	薬液濃度 200 mg/mL のベリムマブ 1.0 mL（200 mg）を 1 回皮下に投与、1 週間間隔で 4 週間反復投与	SC 1x200 mg QWKx4

11. 統計手法

被験者数

120 例の健康被験者（少なくとも 50%は女性）を組み入れることとした。

統計手法

単回投与時のベリムマブの血清中濃度対時間データはモデルによらない方法（non-compartment 法）で解析した。反復投与時のデータはコンパートメント法で解析した。被験者ごとに PK パラメータを算出し、記述統計により要約した。単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は体重で用量補正した AUC(0-inf)の平均値を用いて算出した。F とその 90%信頼区間（90% CI）は average bioequivalence 法を用いて算出した。反復投与時の F は、SC 投与時の体重で用量補正した AUC(0-inf)に対する単回 IV 投与時の AUC(0-inf)との比較により average bioequivalence 法を用いて推定した。

試験中に報告された AE は MedDRA（Version 14.0）を用いて器官別大分類、基本語、投与群ごとに要約した。2 種類の AE の合成解析についても実施した：①局所の評価（注射／注入部位反応を含む）、②全身性の注射／注入反応（過敏症を含む）。疼痛評価は投与群、性別及び注射部位（腹部又は大腿部）ごとに要約した。臨床検査値は投与群ごとに要約した。各検査項目において、検査値異常を示した被験者数及びベースラインからグレードが 2 以上変化した被験者数を投与群ごとに要約した。免疫原性の結果は被験者ごとにリスト化した。

バイオマーカーの評価項目は、投与群及び評価時点ごとに記述統計により要約した。

12. 治験対象集団の結果

被験者数

120 例の被験者が割り付けられ、118 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、安全性の解析対象となった。113 例が PK 評価項目の解析集団対象であった。

	単回投与群				反復投与群	
	IV 240 mg N = 19	SC 2x120 mg N = 20	SC 1x240 mg N = 20	SC 1x200 mg N = 19	SC 2x120 mg QWKx4 N = 20	SC 1x200 mg QWKx4 N = 20
試験を完了した被験者数*	19 (100.0%)	17 (85.0%)	20 (100.0%)	18 (94.7%)	15 (75.0%)	17 (85.0%)
試験を完了しなかった被験者数	-	3 (15.0%)	-	1 (5.3%)	5 (25.0%)	3 (15.0%)
被験者の希望	-	3 (15.0%)	-	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
事後検査の追跡不能	-	-	-	-	3 (15.0%)	-
有害事象	-	-	-	-	1 (5.0%)	-
コンプライアンスの欠如	-	-	-	-	-	1 (5.0%)

*完了の定義を下記のように定めた。
単回投与群：ベリムマブの投与を第 0 日に受け、第 70 日時点の評価を完了した被験者
反復投与群：ベリムマブの投与を第 0 日に受け、かつ少なくとも 4 回のうち 3 回の治験薬投与を受け、第 119 日時点の評価を完了した被験者

13. 安全性の結果

- SC 反復投与群における AE の発現率は IV 及び SC 単回投与群より高かった。5%超の被験者で報告された AE は注射部位疼痛（SC 群のみ）、頭痛、注射部位紅斑（SC 群のみ）、下痢（SC 群のみ）及び咽頭炎であった。重度の AE（虫垂炎）が 1 件報告され、ベリムマブの投与を中止した。他の AE はすべて軽度又は中等度であった。2 件の重篤な有害事象（SAE）（重度の虫垂炎及び中等度の四肢痛）が報告され、共に SC 反復投与群の被験者であった。
- SC 単回投与群では、240 mg（1.2 mL）投与群において注射部位反応の発現率が最も高かった（1.2 mL 群：65% vs 他の投与群：15～42%）。本結果より、200 mg（1.0 mL）投与時の注射部位における忍容性は、240 mg（1.2 mL）投与よりも良好であると考えられた。
- SC 反復投与群の注射部位反応の発現率（80%）は SC 単回投与群（42%）より高かった。注射部位の疼痛を除外した場合、注射部位反応の発現率は SC 単回及び SC 反復投与群で類似していた（単回：20% vs 反復：30%）。SC 反復投与群において、注射部位反応を生じた被験者の割合は 2 回目の投与後で最も高く（50～55%）、他の投与後（1、3 及び 4 回目の投与後）における発現率は類似していた（20～35%）。
- 重度の注射部位反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。
- 注射部位疼痛の多くは SC 投与直後に発現し、投与日以降に発現した被験者はいなかった。SC 1x200 mg の単回及び反復投与は、他の投与法と比較して注射部位疼痛の忍容性が良好であった。
- 全般的に投与部位（腹部又は大腿部）の違いは注射部位疼痛の忍容性及び注射部位反応の発現頻度に関連しないと考えられた。
- 注射部位疼痛の忍容性は男女間で類似していた。
- 全身性の過敏症反応は報告されなかった。SC 投与群で全身性の注射／注入反応として頭痛が 5 例に発現した。本事象で重度又は重篤と判断されたものはなかった。

13.1. 死亡

本試験で死亡例は報告されなかった。

13.2. 重篤な有害事象

SAE が 2 例で報告された。被験者番号 US001-024（SC 1x200 mg 反復投与群）はベリムマブの 2 回目の投与後 6 日に重度の虫垂炎を発現した。本事象はおそらく治験薬との関連ありと判断され、ベリムマブの投与を中止した。被験者番号 US001-037（SC 2x120 mg 反復投与群）はベリムマブの初回投与の翌日に中等度の四肢痛（右足）を発現した。本事象はおそらく治験薬との関連なしと判断された。

13.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

1 例の被験者が SAE（重度の虫垂炎）のために治験薬の投与を中止した。

13.4. 臨床検査値及びその他の安全性評価

- 臨床検査値異常はほとんど認められなかった。試験中に発現した Grade 3 又は 4 の異常は認められず、Grade 2 の異常のほとんどが一過性の事象であり、AE と関連していなかった。
- 10 例の被験者で抗ベリムマブ抗体陽性であった。その内訳は IV 単回投与群で 1 例、SC 単回投与群で 8 例、SC 反復投与群で 1 例であり、これらのうち 4 例は試験を通じて陽性だった。中和抗体はこれらの被験者で認められず、PK に影響を及ぼさなかったと考えられた。

14. 薬物動態の結果

- ベリムマブ 200 mg/mL を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、SC 2x120、1x240 及び 1x200 mg 投与群に対してそれぞれ 76%（90% CI：64～90%）、82%（90% CI：70～95%）及び 74%（90% CI：60～91%）であった。この結果から、皮下にベリムマブを投与したときの吸収は良好であり、絶対的バイオアベイラビリティは SC 2x120、1x240 及び 1x200 mg 投与群間で類似していると考えられた。
- ベリムマブを単回 SC 投与したときの t1/2,term（平均値）は 15.9～18.2 日、IV 投与したときの t1/2,term は 18.2 日であった。
- ベリムマブ 2x120 又は 1x200 mg を 4 週間皮下に反復投与したときの V/F 及び CL/F は、単回 SC 投与したときの Vz/F 及び CL/F と類似していた。t1/2,abs 及び t1/2,term（平均値）はそれぞれ 1.4～1.5 日及び 19.8～20.3 日だった。
- ベリムマブを 4 週間皮下に反復投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、2x120 mg 投与群で 75%（90% CI：63～89%）、1x200 mg 投与群で 78%（90% CI：67～91%）だった。これらの値は単回 SC 投与時の値と同程度であった。
- ベリムマブを皮下に投与したとき、投与部位（腹部及び大腿部）間の Cmax 及び AUC(0-inf)に一貫性のある差は認められなかった。全般的に、体重（75 kg 未満及び 75 kg 以上）によるベリムマブの SC 投与後の Cmax 及び AUC(0-inf)に差は認められなかった。

- 抗ベリムマブ抗体が 10 例に認められたものの、ベリムマブの PK に対する明らかな影響は認められなかった。

15. バイオマーカーの結果

- IV 及び SC 投与群において、ベリムマブ投与後の CD20+ B 細胞数（絶対数）の平均値は第 28 日ではベースライン値と類似しており、第 28 日以降におおむね減少した。第 14 日に一過性の上昇が SC 2x120 mg 反復投与群で認められた。
- IV 及び SC 単回投与群で、ベリムマブ投与後に IgG（平均値）がわずかに低下したものの、その差は全例においてベースラインの平均値の 10%以内であった。SC 反復投与群におけるベリムマブ投与後の IgG（平均値）はおおむね類似していた。

16. 結論

本試験の結果、単回及び反復 SC 投与したときのベリムマブの絶対的バイオアベイラビリティは類似していること、ベリムマブの単回及び反復 SC 投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であることが示された。

- ベリムマブ 200 mg/mL を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、SC 2x120、1x240 及び 1x200 mg 投与群に対してそれぞれ 76%、82%及び 74%だった。この結果から、皮下にベリムマブを投与したときの吸収は良好であり、絶対的バイオアベイラビリティは各投与群間（2x120、1x240 及び 1x200 mg）で類似していると考えられた。
- ベリムマブの 2x120 又は 1x200 mg を 4 週間皮下に反復投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 75%及び 78%であり、SC 単回投与群の値と類似していた。
- SC 反復投与群における AE の発現率は、IV 及び SC 単回投与群より高かった。5%超の被験者で報告された AE は注射部位疼痛（SC 群のみ）、頭痛、注射部位紅斑（SC 群のみ）、下痢（SC 群のみ）及び咽頭炎であった。重度（かつ重篤）の AE（虫垂炎）が 1 件報告され、ベリムマブの投与を中止した。他の AE はすべて軽度又は中等度であった。
- SC 単回投与群では、240 mg（1.2 mL）投与群において注射部位反応の発現率が最も高かった（1.2 mL 群：65% vs 他の投与群：15～42%）。本結果より、200 mg（1.0 mL）投与時の局所部位における忍容性は、240 mg（1.2 mL）投与よりも良好であると考えられた。
- SC 反復投与群の注射部位反応の発現率（80%）は SC 単回投与群（42%）より高かった。注射部位の疼痛を除外した場合、注射部位反応の発現率は SC 単回及び SC 反復投与群で類似していた（単回：20% vs 反復：30%）。SC 反復投与群において、注射部位反応を生じた被験者の割合は 2 回目の投与後で最も高く（50～55%）、他の投与後（1、3 及び 4 回目の投与後）における発現率は類似していた（20～35%）。
- 重度の注射部位反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。

- 注射部位疼痛の多くは SC 投与直後に発現し、投与日以降に発現した被験者はいなかった。SC 1x200 mg の単回及び反復投与は、他の投与法と比較して注射部位疼痛の忍容性が良好であった。
- 臨床検査値の異常はほとんどなく、おおむね一過性の事象だった。
- 10 例の被験者で抗ベリムマブ抗体陽性だった。内訳は単回投与群で 9 例、反復投与群で 1 例であり、うち 4 例は試験を通じて陽性であった。中和抗体はこれらの被験者で認められなかった。ただし、中和抗体検査の感度は体内循環中のベリムマブにより低下するため、中和抗体検査の結果の解釈には留意すべきである。しかしながら、これらの被験者において PK に対する明らかな影響が認められなかったことから、抗ベリムマブ抗体は中和抗体ではないと考えられた。抗ベリムマブ抗体反応に関連する安全性上の所見は認められなかった。
- IV 及び SC 投与群において、ベリムマブ投与後の CD20+ B 細胞数（絶対数）の平均値は第 28 日ではベースライン値と類似しており、第 28 日以降におおむね減少した。第 14 日に一過性の上昇が SC 2x120 mg 反復投与群で認められた。
- IV 及び SC 単回投与群で、ベリムマブ投与後に IgG（平均値）がわずかに低下したものの、その差は全例においてベースラインの平均値の 10%以内であった。SC 反復投与群におけるベリムマブ投与後の IgG（平均値）はおおむね類似していた。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

BEL117100試験

BEL117100 試験

1. 治験の標題

A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects by Prefilled Syringe or Autoinjector

2. 報告書番号

2014N191738_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[redacted] MD
実施医療機関：本試験は米国の施設（1 医療機関）で実施した。

4. 公表文献

Struemper H, Murtaugh T, Gilbert J, et al. Relative Bioavailability of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously by Prefilled Syringe or Autoinjector in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5(3):208-15.

5. 治験期間

2013 年 10 月～2014 年 5 月

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 健康被験者にオートインジェクター製剤（AI 製剤）を用いてベリムマブを単回皮下投与したときのプレフィルドシリンジ製剤（PFS 製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティを推定する。

副次目的

- 健康被験者に AI 製剤及び PFS 製剤を用いてベリムマブを単回皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

8. 治験方法

主要評価項目

- 最大血清中薬物濃度（Cmax）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）（投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC[AUC(0-t)]及び投与後 0 時間から無限大時間までの AUC [AUC(0-inf)])

副次的評価項目

- 有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、注射部位痛（injection site pain）、臨床検査値の変化及びバイタルサイン

治験デザイン

本試験は無作為化、並行群間、非盲検の試験で、健康被験者にベリムマブを単回投与した。本試験は、健康被験者に AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を皮下に単回自己投与したときの PFS 製剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する目的で立案された。これらの 2 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を皮下に単回投与したときの忍容性及び安全性も同様に評価した。

各被験者は 1:1 の比で PFS 製剤又は AI 製剤群に無作為に割り付けられ、ベリムマブ 200 mg の皮下投与を行った（200 mg/mL の薬液を 1.0 mL 単回注入した）。被験者は投与部位（腹部又は大腿部）についても 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。割り付けは体重（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）で層別化した。

被験者は、第 0 日に医療従事者の管理のもとベリムマブを単回自己投与し、投与後少なくとも 3 時間医療施設にて経過観察を受けた。その後、被験者は 70 日間にわたりフォローアップを受けた。更に、女性被験者は妊娠検査のため、第 112 日までフォローアップを受けた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

- 健康な男性又は女性で年齢 18～55 歳、体重 45～120 kg の者
- 尿中薬物検査が陰性の者
- QTc が 450 msec 未満（脚ブロックを有する場合は 480 msec 未満）
- ALT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビンが正常基準値上限の 1.5 倍以下
- 女性の場合、妊娠検査が陰性の者

10. 治療及び投与

ベリムマブの PFS 製剤及び AI 製剤は GlaxoSmithKline によって供給された。両製剤共に注射液 1.0 mL 中にベリムマブ 200 mg を含有する。試験に使用した治験薬のバッチ番号は PFS 製剤で C623744（ロット番号 132377578）、AI 製剤で C645808（ロット番号 132376576）であった。被験者は PFS 製剤又は AI 製剤を用いて、ベリムマブを大腿部又は腹部に被験者自身で単回皮下投与を行った。

11. 統計手法

被験者数及び被験者数の設定

PFS 製剤及び AI 製剤でそれぞれ少なくとも 36 例が評価可能であるように約 80 例の被験者を組み入れることとした。更に、組み入れ例数の少なくとも 30%は健康女性被験者を組み入れることとし、体重の各層別群に少なくとも 10 例の被験者が組み入れられるようにした。

本試験の被験者数は、相対的バイオアベイラビリティを評価するに当たり、許容されうる精度を達するために必要な被験者数に基づいて設定した。過去に実施した健康被験者を対象としたベリムマブの第 I 相試験（HGS1006-C1105 試験）のデータを参照し、製剤毎に 36 例を組み入れると仮定し、2 製剤の比（AI 製剤：PFS 製剤）を 1.00 としたときの両側 90%信頼区間（90%CI）は Cmax で（0.88、1.14）、AUC(0-inf)で（0.88、1.13）と推定された。10%の脱落率を勘案し、72 例の評価可能例（各製剤群 36 例）を得るため、約 80 例（各製剤群 40 例）を組み入れることとした。

解析対象集団

- All Subjects Population：少なくとも 1 回の治験薬投与を行った（又は投与を試みた）被験者とした。All Subjects Population は安全性、忍容性及び人口統計学データの集計に使用した。
- PK Population：All Subjects population のうち、PK 用検体が採取・測定され、治験薬の投与が完了したと考えられる被験者とした。PFS 製剤又は AI 製剤を用いて投与を試みたものの、投与が不完全と思われる又は投与ができなかった被験者については解析から除外した。PK Population から除外される被験者の一覧について、データベースの固定前に承認を得た。PK Population は PK の解析の大部分に用いた。更に、いくつかの PK の結果については、投与が不完全と思われる又は投与ができなかった被験者のデータを含めて、感度分析を実施した。All subjects Population のうち、PK 用検体が採取・測定された被験者を Pharmacokinetic Sensitivity Population とした。

安全性の解析

安全性の評価項目はそれぞれ図、表、一覧表の形式で要約した。

薬物動態の解析

AUC(0-inf)、AUC(0-t)及び Cmax について、自然対数変換後、治療法、投与部位（腹部又は大腿部）及びベースライン時の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）を固定効果項とする混合効果モデルにより統計解析を行った。被検薬（AI 製剤）と参照薬（PFS 製剤）の差について、点推定値とその両側 90%CI を算出した。その後それぞれの値を逆変換し、比（AI 製剤：PFS 製剤）についての点推定値（幾何最小二乗平均値）と両側 90%CI を算出した。

12. 治験対象集団の結果

計 81 例の健康被験者が以下の 4 つの投与群のうちいずれか 1 つに割り付けられた。内訳は、PFS 製剤／腹部投与群に 20 例、AI 製剤／腹部投与群に 20 例、PFS 製剤／大腿部投与群に 20 例、AI 製剤／大腿部投与群に 21 例であった。40 例及び 41 例がそれぞれ PFS 製剤及び AI 製剤を用いてベリムマブを投与した。人口統計学データの要約を次表に示す。

	PFS 製剤／腹部投与 N=20	AI 製剤／腹部投与 N=20	PFS 製剤／大腿部投与 N=20	AI 製剤／大腿部投与 N=21	計 N=81
年齢（歳）、平均値（標準偏差）	31.6 (9.77)	32.4 (7.86)	35.2 (12.93)	31.4 (8.53)	32.6 (9.88)
性別、n (%)					
女性	8 (40)	10 (50)	11 (55)	10 (48)	39 (48)
男性	12 (60)	10 (50)	9 (45)	11 (52)	42 (52)
身長（cm）、平均値（標準偏差）	171.5 (9.21)	169.6 (8.52)	171.0 (9.38)	173.8 (10.07)	171.5 (9.27)
体重（kg）、平均値（標準偏差）	81.8 (15.33)	85.2 (16.08)	86.3 (17.52)	84.7 (17.15)	84.5 (16.32)
体重区分、n (%)					
70 kg 未満	5 (25)	4 (20)	4 (20)	5 (24)	18 (22)
70 kg 以上 80 kg 未満	4 (20)	4 (20)	4 (20)	4 (19)	16 (20)
80 kg 以上	11 (55)	12 (60)	12 (60)	12 (57)	47 (58)
民族、n (%)					
ヒスパニック又はラテン系	1 (5)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	6 (7)
非ヒスパニック又はラテン系	19 (95)	18 (90)	19 (95)	19 (90)	75 (93)
人種、n (%)					
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人系統	12 (60)	8 (40)	10 (50)	11 (52)	41 (51)
アジア人：中央／南アジア人系統	0	1 (50)	0	0	1 (1)
白人：白人／ヨーロッパ系統	8 (40)	11 (5)	10 (50)	10 (48)	39 (48)

13. 安全性の結果

計 41 例の被験者から少なくとも 1 件の AE が報告された（41 例 81 件、51%）。

PFS 製剤／腹部投与群における AE の発現率は 25%であり、他の投与群より低かった。AI 製剤／腹部投与群における AE の発現率は 60%、PFS 製剤／大腿部投与群では 65%、AI 製剤／大腿部投与群では 52%だった。各投与群いずれかで 10%超の頻度で報告された AE は頭痛（AI 製剤／大腿部投与群：15% 、PFS 製剤／大腿部投与群：25%）及び上気道感染（PFS 製剤／大腿部投与群：15%）であった。各群のいずれかで 10%以上に報告された AE の一覧を次表に示す。

基本語 n (n/N %)	PFS 製剤／腹部投与 N=20	AI 製剤／腹部投与 N=20	PFS 製剤／大腿部投与 N=20	AI 製剤／大腿部投与 N=21
頭痛	2 (10)	3 (15)	5 (25)	0
上気道感染	0	1 (5)	3 (15)	1 (5)
ウイルス性上気道感染	2 (10)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
そう痒症	0	1 (5)	2 (10)	1 (5)
腹痛	0	0	0	2 (10)
胃腸炎	0	2 (10)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	2 (10)	0

MedDRA17.1 を用いて翻訳

治験薬に関連した（少なくとも治験薬との関連が考えられる）AE で、投与群の被験者の5%超（1 例超）で報告された AE は注射部位そう痒感であり、PFS 製剤／大腿部投与群では2 例（10%）に報告された。計 3 例（PFS 製剤／大腿部投与群：2 例、AI 製剤／大腿部投与群：1 例）で 3 件の投与部位に関連する AE（注射部位紅斑、注射部位そう痒及び注射部位蕁麻疹）が報告された。

13.1. 死亡、重篤な有害事象、治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では死亡例、SAE、重度の有害事象、治験中止又は治験薬投与中止に至った AE は報告されなかった。

13.2. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

ベリムマブの投与後に Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を示した被験者はいなかった。各投与群のバイタルサインの平均値に関して、試験を通じて安全性上の懸念は認められなかった。

14. 薬物動態の結果

血清中ベリムマブの PK パラメータを次表に示す。ベリムマブ 200 mg を皮下に単回投与したときの全身曝露量（AUC(0-t)及び AUC(0-inf)）及び最高血清中濃度（Cmax）は、PFS 製剤と AI 製剤間で同程度であった。Cmax の到達時間（tmax）及び消失半減期（t1/2）についても製剤間で類似した結果が認められたが、AI 製剤群で tmax と t1/2 が小さい傾向が認められた。

PK パラメータ	PFS 製剤 (N=38)	AI 製剤 (N=38)
AUC (0-t) (day*μg/mL)	675.5 (34.1)	652.1 (32.6)
AUC (0-inf) (day*μg/mL)	735.2 (39.9)	701.0 (35.7)
Cmax (μg/mL)	25.32 (33.21)	26.98 (31.16)
tmax (hr)	141.158 (47.52, 337.37)	96.842 (47.38, 238.43)
t1/2 (hr)	389.70 (42.80)	356.15 (35.94)

tmax: 中央値（最小値, 最大値）、その他のパラメータ: 幾何平均値（変動係数%）

幾何最小二乗平均値の比（AI 製剤：PFS 製剤）は AUC(0-inf)で 0.94、Cmax で 1.05 であり、その 90%CI は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。

PK パラメータ	群	N	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比（%）（AI 製剤：PFS 製剤）	比の 90%CI
AUC(0-inf) (day*μg/mL)	PFS 製剤	38	812.37	93.64	83.23, 105.35
	AI 製剤	38	760.72		
Cmax (μg/mL)	PFS 製剤	38	26.787	105.165	93.997, 117.659
	AI 製剤	38	28.170		

15. 結論

- PFS 製剤に対する AI 製剤の相対的バイオアベイラビリティの推定値（幾何最小二乗平均値と 90%CI）は AUC(0-inf)で 93.6%（83.2、105.4）、Cmax で 105.2%（94.0、117.7）であった。
- AUC(0-inf)及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、PFS 製剤と AI 製剤は生物学的に同等であると判断された。
- ベリムマブの 200 mg を皮下に単回投与したとき、PFS 製剤及び AI 製剤間で全身曝露量及び最高血清中濃度に差は認められなかった。
- PFS 製剤及び AI 製剤を用いてベリムマブの 200 mg を皮下に単回投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。
- PFS 製剤及び AI 製剤を用いてベリムマブを自己投与したとき、医療機器の動作及び性能は良好であると考えられた。

16. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

BEL112341試験（旧番号：HGS1006-C1115）

BEL112341（HGS1006-C1115）試験

1. 治験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

2014N216963_00（二重盲検期の総括報告書）
2016N270255_00（オープンラベル期の総括報告書）

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（北米、中南米、欧州、アジアの計 30 ヵ国を含む、計 177 医療機関）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 治験期間

最初の被験者が無作為化された日：2011 年 11 月 16 日
最後の被験者の二重盲検期完了日：2015 年 2 月 13 日
最後の被験者のオープンラベル期完了日：2015 年 10 月 1 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

- 成人の全身性エリテマトーデス（SLE）患者におけるベリムマブ皮下投与の有効性を評価する。
- 成人の SLE 患者におけるベリムマブ皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、疾患活動性を有する成人の SLE 患者を対象にベリムマブを皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の国際共同試験であった。

安定した標準治療を受けていて適格性を満たした SLE 患者を、2:1 の比でベリムマブ 200 mg 群又はプラセボ群（いずれも週 1 回皮下投与）に無作為割付けした。無作為化する

目標被験者数は約 816 例とした（ベリムマブ 200 mg 群に 544 例、プラセボ群に 272 例）。無作為化時には層別因子として、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（8～9 点 vs. ≥10 点)、補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs. その他）を用いた。

本試験は、二重盲検期、オープンラベル期及びフォローアップ期より構成される。二重盲検期では、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボを初回投与後（Day 0）、1 週間（7±1 日）毎に 51 週間投与し、52 週時に最終評価を行った。中止例についても、中止から 1～4 週間後に最終評価を行った。スクリーニング期間中の安定した標準治療は継続することとし、標準治療薬の種類により規定した基準に従い変更可能とした。

52 週間の二重盲検期を完了した被験者については、その後に続く本試験の 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行し、非盲検下でベリムマブ 200 mg を皮下投与した。オープンラベル期の初回投与は、二重盲検期の最終投与の 1 週間後（52 週時）とした。オープンラベル期では標準治療薬の制限を緩め、安全性と有効性（頻度を減らして）を評価することとした（図 2）。

試験を中止した被験者については、二重盲検期及びオープンラベル期にかかわらず、治験薬最終投与の 8 週間後にフォローアップ来院を設定した。

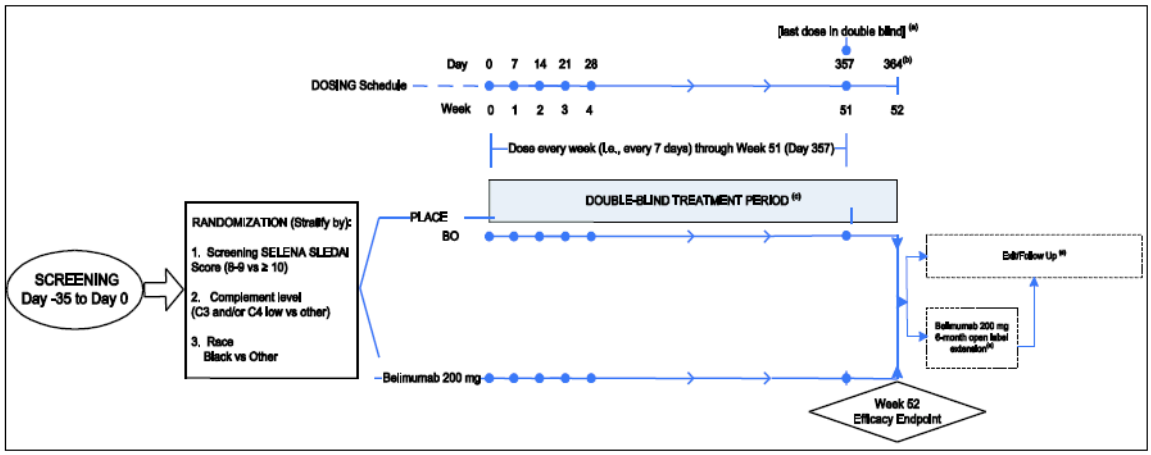


図 1　　試験デザイン

a. 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行しない被験者の治験薬最終投与は Day 357（51 週時）とした。

b. 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行する被験者には、Day 364（52 週時）にオープンラベル期の初回投与をし Day 0 を再設定した（来院の許容範囲は±1 日とした）。オープンラベル期に移行しない被験者では、Day 364（52 週時）を終了時来院とし、治験薬最終投与から 8 週間後のフォローアップ来院を規定した。

c. 51 週間の治療期間（Day 0～357 の来院）及び主要評価時点である 52 週時の最終来院（治験薬最終投与の 1 週間後）を含む。

d. 終了時来院（治験薬最終投与から 1～4 週間後）及びフォローアップ来院（最終投与から 8 週間後）は、中止時及びオープンラベル期の完了時に実施する。なお、フォローアップ来院は、オープンラベル期に移行した被験者については不要とした。

e. オープンラベル期の終了時に治療の継続を希望する被験者に対しては、市販のベリムマブ静注用製剤にて治療を継続することととした。ベリムマブ静注用製剤が承認されていない地域では、別途実施するベリムマブ静注用製剤（4 週間毎に投与）の継続投与試験に移行し、市販されるまでベリムマブの継続投与を可能とした。ベリムマブ静注用製剤の最初の投与は、本試験での治験薬最終投与の 2～3 週間後とした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象は、米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上）とした。また、自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者とし、陽性判定基準は抗核抗体（ANA）力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上とした。また、初回投与の 30 日以上前から、次の SLE 治療を単独又は併用で安定的に受けていることとした：ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、サリドマイド）。

主要な除外基準は、治験実施計画書の規定で使用が認められていない急性期治療を必要とする重症ループス腎症又は重症急性ループス腎炎を合併している患者、中枢神経系ループスを合併している患者、妊娠している患者であった。また、他の治験薬［非生物学的製剤（Day 0 前 60 日以内）、生物学的製剤（1 年以内）］、アバタセプト（1 年以内）、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法、シクロホスファミド静脈内投与、インターロイキン-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、高用量ステロイド（prednisone 100 mg/日超又は同等薬剤）、血漿交換療法を受けた患者（以上いずれも 3 ヵ月以内）、生ワクチン（1 ヵ月以内）を接種した患者も除外した。なお、米国、英国、スペイン、ポルトガル、スウェーデン及びデンマークの実施医療機関については、治験実施地域に係る治験実施計画書の改訂に伴い、B 細胞を標的とする治療をスクリーニングの 1 年以上前に受けていても組入れ可とした。その他の実施国については、スクリーニング前のいずれの時点であっても、B 細胞を標的とする治療を受けた患者は除外した。さらに、過去 6 ヵ月以内に自殺行為の既往がある患者や過去 2 ヵ月以内にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づくタイプ 4 又は 5 の自殺念慮の既往がある患者など、深刻な自殺リスクを有することが明らかな患者、又は重大な自殺リスクを有すると治験責任医師が判断した患者も、本試験の組入れ対象としなかった。

オープンラベル期への移行基準は、52 週間の二重盲検期を完了し、二重盲検期の最終投与の 1 週間後（52 週時）にオープンラベル期の治験薬投与を開始可能な被験者とした。

10. 治療及び投与

被験薬はベリムマブ 200 mg の皮下注用プレフィルドシリンジ製剤で、各シリンジにベリムマブ 200 mg/mL 無菌溶解液 1.0 mL を充填した。対照薬は、ベリムマブと識別不能なプラセボとした。二重盲検期では、ベリムマブは 10 種類、プラセボは 5 種類のバッチ番号の治験薬を用いた。オープンラベル期の治験薬はベリムマブのみであり、5 種類のバッチ番号の治験薬を用いた。

二重盲検期では、Day 0 から 51 週時まで週 1 回、いずれかの治験薬（ベリムマブ、プラセボ）を盲検下で皮下投与した。二重盲検期を完了した被験者（51 週間の投与後、52 週時

の最終評価を実施）には、ベリムマブ 200 mg を週 1 回非盲検下で 6 ヵ月間継続皮下投与するオープンラベル期への移行を可能とした。

治験薬は被験者が皮下に自己投与することとした。被験者は、投与 1 回目（Day 0）及び 2 回目（Day 7）は医療機関の直接の監督下で自己投与し、それ以降は自宅で自己投与した。自己投与ができない被験者については、介護者（介助者）等が皮下投与することとした。なお、治験薬は腹部又は大腿部（左右）に交互に皮下投与した。

SLE 標準治療薬の併用規定

被験者は、治験薬初回投与（Day 0）の 30 日以上前から以下の SLE 標準治療を単独又は併用で安定的に受けていることとした

- ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）
- 抗マラリア薬
- NSAID
- 免疫抑制薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、ミゾリピン、サリドマイド）

二重盲検期（Day 0～52 週時）では、SLE 標準治療薬の調整（追加、中止、用量／頻度の変更）は治験責任医師の臨床的判断により可能だが、以下に記載する許容外の変更を行った被験者は Treatment failure と判定し試験を中止することとした。二重盲検期の標準治療薬の併用規定を図 2 に示す。

- ステロイド［全身投与の総投与量（投与理由を問わず、静脈内、皮下、皮内、筋肉内及び経口投与される全ステロイドの平均 1 日量）として］：24 週時までは増量可能だが、24 週時の来院までに増量幅をベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻さなければならない（24 週時に規定内用量を満たさない被験者は Treatment failure とみなす）。24 週時以降は、SLE 治療目的でのベースラインの 25%超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）をした被験者は Treatment failure とみなす（SLE 治療以外の目的ならば短期間での高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量はしない。なお、ステロイドの減量は SLE 治療における重要な目標のひとつであるため、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 8 週間みられる被験者は、24 週時以降、治験責任（分担）医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。
- 抗マラリア薬：16 週時以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）はしない
- その他の免疫抑制薬・免疫調整薬：16 週時までは増量は可能。16 週時以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）及び Day 0 以降の投与開始はしない。
- NSAID 及びアスピリン：44 週時以降の開始、7 日間以上の使用期間での新たな投与開始（アスピリンは 1000 mg/日を超える場合のみ）はしない。

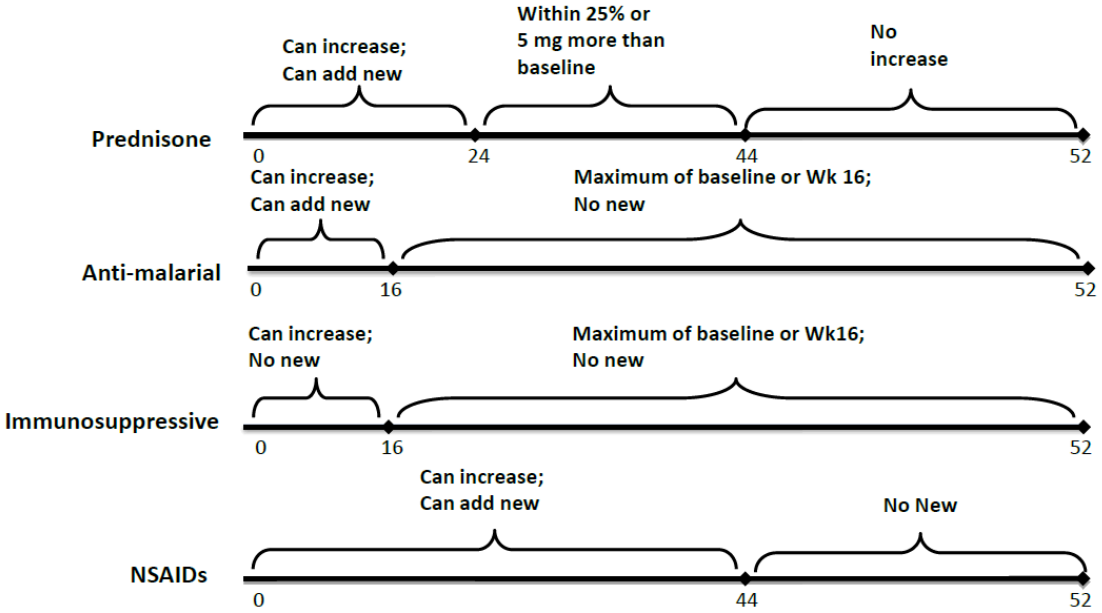


図 2　　SLE 標準治療薬の併用規定（二重盲検期）

なお、オープンラベル期（52 週時以降）では、治験責任医師の臨床的判断で併用薬の調整（追加、中止、用量／頻度の変更）は可能とした。

併用禁止薬・併用禁止療法

治験期間中（オープンラベル期を含む）、以下の薬剤及び療法は禁止した。

- 他の治験薬（生物学的製剤又は非生物学的製剤）
- 他の治験（本試験の実施を妨げうる治験薬または併用療法）への二重登録
- 抗 TNF 療法（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブなど）
- 他の生物学的薬剤［リツキシマブ、アバタセプト、インターロイキン-1 受容体拮抗薬（anakinra）など］
- 静注免疫グロブリン（IVIG）
- 静注シクロホスファミド
- 血漿交換療法

これらの併用禁止薬又は併用禁止療法を開始した被験者は試験を中止することとし、Treatment Failure として集計することとした。

また、治験期間中の生ワクチンの使用も禁止した。生ワクチンを使用した被験者は、試験を中止することとした。

11. 評価基準

有効性、安全性、患者報告アウトカム、薬物動態（PK）及びバイオマーカーについて、治験期間を通じて評価した。

有効性

有効性の評価基準は、疾患活動性の各種基準［SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、modified SLE Flare Index（SFI）、医師による全般的評価（PGA）及び Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index（SLICC 障害指数）］及びステロイドの投与量とした。

二重盲検期で設定した有効性評価項目を以下に示す。

＜主要評価項目＞

主要評価項目は、52 週時の SLE responder index（SRI）のレスポンダー率とした（SRI レスポンダーの割合）。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 点未満）
- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

＜重要な副次評価項目＞

1. 初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間
2. 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減少して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合

＜その他の有効性評価項目＞

主要評価項目を支持する評価項目：

1. SRI レスポンダー率（各評価時点）
2. SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合（52 週時、各評価時点）
3. BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がなく、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（52 週時、各評価時点）
4. PGA の悪化がなかった（スコアの増加が 0.30 点未満）被験者の割合（52 週時、各評価時点）
5. 持続的 SRI レスポンス（44～52 週時）がみられた被験者の割合
6. 52 週時まで持続する SRI レスポンスの初回発現までの時間
7. SRI レスポンスが 1 回以上みられた被験者における最長レスポンス期間
8. SRI5～8 レスポンダー率（52 週時、各評価時点）

疾患活動性：

1. PGA スコアの平均変化量及び平均変化率（各評価時点）
2. SELENA SLEDAI スコアの平均変化量及び平均変化率（各評価時点）

臓器特異的：

1. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが改善した被験者の割合（各評価時点）
2. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが悪化した被験者の割合（各評価時点）
3. BILAG 臓器系スコアが改善した被験者の割合（各評価時点）
4. BILAG 臓器系スコアが悪化した被験者の割合（各評価時点）
5. 尿蛋白の変化量及び変化率の平均値／中央値（各評価時点）
6. 腎炎 flare までの時間（52 週まで）
7. 腎炎 flare が 1 回以上みられた被験者の割合（52 週まで）
8. 血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上増加した被験者の割合

SLE flare（SFI で定義）：

1. SLE flare が発現するまでの時間（52 週時まで）
2. SLE flare が発現するまでの時間（24 週時以降）
3. 重度 SLE flare が発現するまでの時間（24 週時以降）
4. SLE flare の発現率（100 人年当たり）
5. 重度 SLE flare の発現率（100 人年当たり）

ステロイド：

1. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 超から 7.5 mg 以下に減量した被験者の割合（各評価時点）
2. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 以下から 7.5 mg 超に増量した被験者の割合（各評価時点）
3. ステロイドを増量した被験者の割合（各評価時点）（全被験者）
4. ステロイドを 50%減量した被験者の割合（各評価時点）（ベースライン時のステロイド使用例）
5. ステロイドを 50%増量（少なくとも 5 mg 以上）した被験者の割合（各評価時点）（全被験者）
6. ステロイド 1 日投与量の変化量の平均値／中央値（各評価時点）

SLICC 障害指数：

1. SLICC 障害指数のベースラインからの変化量（52 週時）
2. SLICC 障害指数が悪化（変化量>0）した被験者の割合（52 週時）

オープンラベル期で設定した有効性評価項目を以下に示す。

SRI レスポンス（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- SRI レスポンダー率
- SRI レスポンスの内訳
  - SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
  - PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 点未満）
  - BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
- SRI5～8 レスポンダー率
- SLEDAI-2K を用いた SRI レスポンダー率
- European Medicines Agency（EMA）modified SRI レスポンダー率

SLE flare（SFI で定義）（オープンラベル期開始時から 24 週時まで）：

- 初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間
- 初回の SLE flare が発現するまでの時間

SLICC 障害指数（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- SLICC 障害指数のベースラインからの変化量
- SLICC 障害指数が悪化（変化量>0）した被験者の割合

SELENA SLEDAI（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
- SELENA SLEDAI スコアの平均変化量及び平均変化率
- SELENA SLEDAI 臓器系スコアが改善した被験者の割合

PGA（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- PGA のベースラインからの変化率及び変化量
- PGA の悪化がなかった（スコアの増加が 0.30 点未満）被験者の割合
- PGA が 0.30 点以上改善（減少）した被験者の割合

BILAG（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がなく、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
- BILAG 臓器系スコアが改善した被験者の割合
- BILAG 臓器系スコアが悪化した被験者の割合

臓器特異的：

- 腎炎 flare が発現するまでの時間（オープンラベル期開始時から 24 週時まで）

- 腎炎 flare が発現するまでの時間（ベースラインの尿蛋白値が 0.5 g/24 hr 超の被験者を対象）（オープンラベル期開始時から 24 週時まで）
- 尿蛋白のベースラインからの変化率（ベースラインの尿蛋白値が 0.5 g/24 hr 超の被験者を対象）（オープンラベル期 24 週時／中止時）
- 尿蛋白のベースラインからの変化量（オープンラベル期 24 週時／中止時）
- 尿蛋白のシフトテーブル（オープンラベル期 24 週時／中止時）
- 血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上増加した被験者の割合（オープンラベル期 24 週時／中止時）

ステロイド（オープンラベル期 24 週時／中止時）：

- ステロイド 1 日投与量の変化量
- ステロイドを減量した被験者の割合（ベースライン時のステロイド使用例を対象）
- ステロイドを増量した被験者の割合（全被験者を対象）
- ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 超から 7.5 mg 以下に減量した被験者の割合
- ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 以下から 7.5 mg 超に増量した被験者の割合

安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び免疫原性を評価した。

なお、免疫原性については、8 週後のフォローアップ期の免疫原性検査で陽性判定がでた場合は、最終投与 6 ヵ月後に追加の血清検体を収集して抗ベリムマブ抗体を評価することとした。

医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合及び誤動作の情報収集は治験実施計画書で規定しなかったが、被験者から報告されたプレフィルドシリンジ（PFS）の不具合は所定の報告用紙を用いて依頼者へ報告することを実施医療機関に義務づけ、PFS とともに治験依頼者に送付された。PFS の不具合情報は、医療機器の事故及び不具合の基準に沿ってレトロスペクティブに評価した。また、試験依頼者の医師が重篤な有害事象を調査して、医療機器に関連した事故又は事故につながるおそれのある不具合の可能性によるものかどうかを確認した。

二重盲検期及びオープンラベル期の安全性の結果は、それぞれ分けて評価することとした。

患者報告アウトカム

患者報告アウトカムは、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）を用いて評価した。

1. FACIT-F スコアの平均変化量（52 週時、各評価時点）
2. FACIT-F スコアが臨床的に意義のある最小変化量（MCID）（4 点以上）を超えた被験者の割合（52 週時、各評価時点）

薬物動態

薬物動態（PK）の評価では、血清中ベリムマブ濃度を評価した（二重盲検期のみ）。

バイオマーカー

B 細胞サブセット、血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）、自己抗体［抗 dsDNA 抗体、aCL 抗体（IgA、IgG、IgM サブタイプ）］、ループス抗凝固因子（dRVVT、aPTT-LA）、β2 糖タンパク（IgA、IgG、IgM サブタイプ）、可溶性核抗原（抗リボソーム蛋白、リボ核蛋白質、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Sm 抗体）、補体（C3、C4）を評価指標とした。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本試験では約 816 例の被験者を無作為割付けして治験薬を投与することとし、各群の目標症例数は少なくとも、ベリムマブ 200 mg 群 544 例、プラセボ群 272 例とした。この被験者数を確保できれば、52 週時の SRI レスポンダー率を指標としてベリムマブ 200 mg 群（56%と仮定）のプラセボ群（44%と仮定）に対する少なくとも 12%の治療効果（群間差）を、検出力 90%以上、有意水準 5%で検出可能と考えた。治療効果（群間差）の 12%は、静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751、BEL110752）より得られた SRI レスポンダー率に基づいた。被験者数の算定にあたっては、母集団の標準偏差として最も保守的な推定値である 50%を用いた。

12.2. 計画された解析

全ての被験者について Day 364（52 週時）の来院（二重盲検期間中に試験を中止した被験者については試験中止時来院）までのデータを収集し、検証及びバリデーションが終了した後に、主要解析のために 1 回目のデータベース固定をした。なお、最終被験者が 52 週時に到達した時点で、二重盲検期中止例の中止後又はオープンラベル期に移行しなかった被験者の 8 週間のフォローアップ期間の安全性データが利用できる場合は安全性解析に含めた。更に、6 ヵ月間のオープンラベル期に移行した全ての被験者における 8 週間のフォローアップ期間のデータを収集、検証及びバリデーションが終了した後に、2 回目のデータベース固定を行った。この 2 回目のデータベース固定までは、全ての被験者及び実施医療機関の職員（治験担当者）に対して盲検性を維持することとした（非盲検下に置かれている治験薬管理者は除く）。更に、免疫原性について 6 ヵ月間の追跡調査が生じた場合、3 回目のデータベース固定を予定した（免疫原性の結果のみ）が、結果として 6 ヵ月間の追跡調査結果は 2 回目のデータベース固定に含まれたため、3 回目のデータベース固定は生じなかった。

これらの二重盲検期及びオープンラベル期の結果については、それぞれ分けて解析し報告することとした。

12.3. 解析計画の重要な変更

データベース固定後に、解析計画書で規定した詳細が解析プログラムに適用されていなかったことが判明したため、再解析を実施した。再解析した結果、主要及び重要な副次評価項目の結論に重大な変更は生じなかった。ベリムマブ 200 mg 群の 3 例が、主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）において誤ってノンレスポンダーに分類されていたことが判明した。いくつかの Treatment failure 判定ルールが誤って導出されていたため、データベース固定後に再判定を行った。Treatment failure 判定の変更がプラセボ群の 1 例に生じ（yes→no）、Treatment failure となった時期の変更が 11 例（プラセボ群 5 例、ベリムマブ 200 mg 群 6 例）に生じた。

その他、統計解析モデルが収束（convergence）しなかった場合は、非収束の原因となった共変量を同モデルから削除した。

データ解析の際、蛋白尿、ステロイド、自己抗体及び B 細胞に関する評価項目のデータに非正規性が認められたため、これらのデータは当初計画されていた共分散分析（ANCOVA）における仮定に反した。従って、Wilcoxon 順位和検定を用いたノンパラメトリック解析も行った。

12.4. 各解析対象集団とその定義

Intention-to-treat（ITT）集団は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者集団と定義した。ITT 集団を対象とした解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関わらず無作為化された群に基づき行った。特記のない限り、全ての有効性及び安全性の解析は ITT 集団を対象とした。

Per Protocol（PP）集団は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者（ITT 集団）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除いた集団と定義した。PP 集団を対象として感度分析を行った（二重盲検期のみ）。

Completers 集団は、二重盲検期では 52 週間の二重盲検期を完了した被験者集団と定義し、オープンラベル期ではオープンラベル期を完了した被験者集団と定義した。Completers 集団を対象として感度分析を行った。

As-treated 集団は、無作為化され治験薬の投与を受けた全ての被験者と定義した。As-treated 集団を対象とした解析は、割付け群に関わらず全治療期間のうち 50%超の期間で実際に受けた治療に基づき行うこととした。ただし、割り付けられた治療と異なる治療を受けた期間が 50%を超える被験者がいなかった場合は、As-treated 集団を対象とした解析は行わないこととした。

なお、PK 集団は As-treated 集団のうちベリムマブ投与後の血清中薬物濃度測定用の検体が採取された被験者集団と定義し、PK 解析に用いた。

12.5. 有効性の解析方法

主要評価項目及び重要な副次評価項目については、第 1 種の過誤をコントロールするためステップダウン逐次検定法を用いた。事前に規定した順序（①52 週時の SRI レスポンダー率、②初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間、③40～52 週時を通してステロイド 1 日

平均量がベースラインから 25%以上減少して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合）に従って、統計学的有意差を評価した。その他の有効性評価項目については、多重比較の調整は行わなかった。全ての解析は両側検定を用い、有意水準は 5%とした。

以下に、二重盲検期の有効性解析方法を記載する。なお、ベースライン値は、特記のない限り Day 0 の投与前値とした。

12.5.1. 主要評価項目

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率（SRI レスポンスを示した被験者の割合）について、ロジスティック回帰モデルを用いてベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群を比較した。独立変数は、投与群、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 低値 vs それ以外）及び人種（黒人 vs その他）とした。

52 週時に SRI レスポンスが得られた被験者数とその割合を投与群別に集計し、プラセボ群との群間差、並びにプラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間（CI）及びオッズ比の p 値を算出した。

なお、以下に該当した被験者は Treatment Failure としてデータを取り扱った。

- Day 364（52 週時）前に中止し、Day 364±28 日以内の評価がない
- Day 364（52 週時）前に、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬を規定を超えて変更した場合［Treatment Failure に該当する使用方法にて投与（10 項「SLE 標準治療薬の併用規定」を参照）］

主要評価項目である SRI レスポンダーとそれを構成する 3 つの評価項目の解析では、Treatment Failure に該当した被験者はノンレスポンダーとした。

もし被験者がウインドウ内（Day 364±28 日）に評価されているが SRI レスポンダーを構成する 3 つの評価項目（SELENA SEREDAI、PGA、BILAG）のデータのいずれかが欠測している場合は、欠測項目について Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて補完した。

主要評価項目を支持する解析

主要評価項目を支持する解析として、52 週時の SRI レスポンダーを構成する 3 つの構成要素（SELENA SLEDAI、PGA、BILAG）それぞれについて、レスポンスを示した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群を比較した。共変量は、PGA の解析ではベースラインの PGA を、BILAG の解析ではベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs. 1B 以下）をモデルに含めた。各構成要素の 52 週時のレスポンスが得られた被験者数とその割合を投与群別に集計し、プラセボ群との群間差、並びにプラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間（CI）及びオッズ比の p 値を算出した。

また、52 週時の SRI レスポンスの内訳についても、レスポンスが得られなかった理由カテゴリー毎に被験者割合を算出した。

主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析として、共変量で調整しない解析（独立変数を投与群のみとしたロジスティック回帰モデル）、LOCF 法で試験中止例の 52 週時の欠足値を補完した解析、Completers 集団を対象とした解析、PP 集団を対象とした解析を行った。

更に、52 週時の SRI レスポンダーについて、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上の改善ではなく、5 点以上改善（SRI5）、6 点以上改善（SRI6）、7 点以上改善（SRI7）、8 点以上改善（SRI8）と定義した感度分析を行った（同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデル）。

サブグループ解析

52 週時の SRI レスポンダーについてサブグループ解析を実施した。解析したサブグループは、年齢、性別、人種、地域、ベースラインの体重、BMI、ステロイドの使用、標準治療薬、SELENA SELEDAI、抗 ds-DNA 抗体、補体（C3、C4）、免疫原性であった。独立変数として投与群、各サブグループ因子及び投与群とサブグループ因子の交互作用を含むロジスティック回帰モデルを用いて、ベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群を比較しオッズ比を求めた。

12.5.2. 副次評価項目

重度 SLE flare の解析では、ベースライン後に発現したもので、modified SFI で重度 SLE flare（SELENA SLEDAI スコアが 12 点超への増加のみでは重度 SLE flare としない）に該当した事象を対象とした。52 週時までの二重盲検期において初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間を、Cox 比例ハザードモデルを用いてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。同モデルの調整因子には、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び人種（黒人 vs その他）を用いた。なお、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をして Treatment failure に該当した場合は、その違反投与開始時を重度 SLE flare 発現時点として発現するまでの時間を解析した。被験者が重度 SLE flare を発現せずに 52 週時前に試験を中止したもしくは 52 週時までに試験を完了した場合は最終観察時点を打ち切りとし、被験者が重度 SLE flare 及び Treatment failure にも該当せずに死亡した場合は死亡時点を打ち切りとした。

40～52 週時を通してステロイド平均投与量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下となった被験者割合について、ロジスティック回帰モデルを用いてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。同モデルでは、投与群、ベースライン時のステロイド投与量、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び人種（黒人 vs その他）を独立変数とした。本解析では、Treatment Failure に該当した被験者はノンレスポンダーとした。

オープンラベル期の有効性解析は、仮説検定は行わず要約統計量を算出した。オープンラベル期のベースラインは、ベリムマブ投与開始直前の利用可能な値とした。二重盲検期のプラセボ群でベリムマブ投与に切り替えた被験者（プラセボーベリムマブ 200 mg 群）のベースラインは二重盲検期の最終時点（52 週時）とし、二重盲検期のベリムマブ群で引き続きベリムマブを継続投与した被験者（ベリムマブ 200 mgーベリムマブ 200 mg 群）のベースラインは二重盲検期の Day 0 とした。

12.6. 安全性の解析方法

安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び免疫原性により評価した。なお、各集計は、二重盲検期とオープンラベル期でそれぞれ分けて提示する。二重盲検期の安全性評価には、52 週時までのデータを含めた（中止した被験者又はオープンラベルへ移行しなかった被験者の 8 週間のフォローアップ期のデータも含む）。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（二重盲検期：version 17.1、オープンラベル期：version 18.0）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 5 段階［関連あり（Definitely Related）、多分関連あり（Probably Related）、関連あるかもしれない（Possibly Related）、多分関連なし（Probably Not Related）、関連なし（Not Related）］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ものを治験薬との因果関係がある有害事象とした。有害事象の重症度は、Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき治験責任医師が 4 段階［軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］で判定し、Grade3 及び 4 を重度の有害事象として集計した。同一被験者で複数回発現した有害事象は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。また、注目すべき有害事象として悪性新生物、注射後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡を評価した。いくつかの事象については、GSK の安全性評価チームの判定を用いた結果を別に提示し、相違を評価した。

臨床検査値は Adverse Event Severity Grading Table に基づき Grade 1～4 に分類した。治療期間中にみられた最も高い毒性グレードの頻度を、検査項目ごとに示した（2 グレード以上の悪化のシフトテーブルも含む）。

バイタルサインについてベースラインからの変化を要約した。

免疫原性検査において、結合抗体陽性となった被験者について要約した。

12.7. 患者報告アウトカムの解析方法

FACIT-F スコアのベースラインからの変化量について、二重盲検期とオープンラベル期でそれぞれ分けて解析した。共変量として、投与群、ベースライン時の FACIT-F スコア、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体

---

[1] 米国 National Institutes of Health（NIH）の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）が作成した Adult Toxicity Tables（2001 年版）を改変。なお、リンパ球減少に関しては 2007 年版を使用した。

（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び人種（黒人 vs その他）を用いた共分散分析により、ベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群を比較した（LOCF）。

また、FACIT-F スコアで MCID を超える改善（4 点以上）がみられた被験者割合についても、二重盲検期とオープンラベル期でそれぞれ分けて解析した。二重盲検期の解析ではロジスティック回帰モデルを用いて、ベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群を比較した。同モデルでは、投与群、ベースライン時の FACIT-F スコア、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び人種（黒人 vs その他）を独立変数とした。本解析では、Treatment Failure に該当した被験者はノンレスポンダーとした。

12.8. 薬物動態の解析方法

二重盲検期の血清中ベリムマブ濃度について要約統計量を算出し、中央値にて経時的変化を図示した。本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度データはポピュレーション PK 解析に用いることとし、その結果については別途報告された。

12.9. バイオマーカー

血清免疫グロブリン、自己抗体及び補体について、ベースラインからの変化率、変化量及びシフトテーブルを要約した。B 細胞サブセットについては、ベースラインからの変化率及び変化量を要約した。

13. 二重盲検期の結果

13.1. 治験対象集団の結果（二重盲検期）

13.1.1. 被験者の内訳

本試験では 1427 例がスクリーニングされた。そのうち 839 例が無作為化され（プラセボ群 280 例、ベリムマブ 200 mg 群 559 例）、836 例が治験薬の投与を 1 回以上受け ITT 集団とされた（プラセボ群 280 例、ベリムマブ 200 mg 群 556 例）。ITT 集団の被験者は 30 ヵ国の 177 医療機関から組み入れられており、各地域の被験者の割合は両群間で均衡していた（表 1）。

表 1　地域別の被験者の組入れ状況（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)	合計 N=836 n (%)
米国／カナダ [1]	84 (30.0)	153 (27.5)	237 (28.3)
東欧	59 (21.1)	129 (23.2)	188 (22.5)
米州（米国／カナダ除く）	57 (20.4)	115 (20.7)	172 (20.6)
アジア	61 (21.8)	111 (20.0)	172 (20.6)
西欧／オーストラリア／イスラエル [2]	19 (6.8)	48 (8.6)	67 (8.0)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.8
1. カナダから組み入れられた被験者はなかった。
2. オーストラリア又はイスラエルから組み入れられた被験者はなかった。

52 週間の二重盲検期の被験者の内訳を表 2 に示す。被験者の多く（81.0%）は二重盲検期を完了した。中止例はベリムマブ 200 mg 群（16.7%）に比べてプラセボ群（23.6%）で多かった。両群ともに最も多かった中止理由は有害事象であった。

表 2　二重盲検期の被験者の内訳（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)	合計 N=836 n (%)
完了（52 週時まで）	214 (76.4)	463 (83.3)	677 (81.0)
中止（52 週時まで）	66 (23.6)	93 (16.7)	159 (19.0)
有害事象	25 (8.9)	40 (7.2)	65 (7.8)
被験者の希望	15 (5.4)	12 (2.2)	27 (3.2)
病勢進行／有効性欠如	10 (3.6)	15 (2.7)	25 (3.0)
その他	4 (1.4)[1]	14 (2.5)[1]	18 (2.2)
追跡不能	2 (0.7)	6 (1.1)	8 (1.0)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.1)	4 (0.7)	7 (0.8)
治験責任医師による判断	5 (1.8)	1 (0.2)	6 (0.7)
服薬不遵守	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.4
1. プラセボ群の 1 例（0.4%）とベリムマブ 200 mg 群の 6 例（1.1%）は、妊娠のため中止した。

二重盲検期を中止した 159 例及びオープンラベル期に移行しなかった 13 例については、治験薬最終投与 8 週間後にフォローアップを規定した。フォローアップを完了した被験者は 100 例であった。

13.1.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。無作為化された 839 例のうち治験薬の投与を受けなかった 3 例を ITT 集団から除いた。

表 3 解析対象集団

	プラセボ群	200 mg 群	合計
無作為化	280	559	839
解析対象集団			
ITT 集団	280	556	836
PP 集団	268	521	789
Completers 集団	214	463	677
As-treated 集団	280	556	836
PK 集団	1[1]	554	555

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.2

1. プラセボ群で試験中止した 1 例がフォローアップ来院（最終投与 8 週間後）の 6 日前にベリムマブ静脈内投与を受けたため、PK 集団に含めた。

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた（表 4）。被験者のほとんどは女性（94.4%）であった。平均年齢は 38.6 歳で、65 歳以上の割合は 2.3%であった。人種は、白人の割合が 60.0%と多く、アジア人が 21.8%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 10.3%であった。

表 4 人口統計学的特性（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
性別、n (%)			
女性	268 (95.7)	521 (93.7)	789 (94.4)
男性	12 (4.3)	35 (6.3)	47 (5.6)
人種、n (%)[1]			
白人	166 (59.3)	336 (60.4)	502 (60.0)
アジア人	63 (22.5)	119 (21.4)	182 (21.8)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	30 (10.7)	56 (10.1)	86 (10.3)
アラスカ先住民又はアメリカインディアン	21 (7.5)	43 (7.7)	64 (7.7)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Mixed race	3 (1.1)	6 (1.1)	9 (1.1)
民族、n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	80 (28.6)	160 (28.8)	240 (28.7)
非ヒスパニック／ラテン民族	200 (71.4)	396 (71.2)	596 (71.3)
年齢（歳）、n	280	556	836
平均値（SD）	39.6 (12.61)	38.1 (12.10)	38.6 (12.29)
範囲（歳）	18, 74	18, 77	18, 77
年齢分布、n (%)			
45 歳以下	193 (68.9)	403 (72.5)	596 (71.3)
45 歳超～65 歳未満	80 (28.6)	141 (25.4)	221 (26.4)
65 歳以上	7 (2.5)	12 (2.2)	19 (2.3)
65 歳以上～75 歳未満	7 (2.5)	11 (2.0)	18 (2.2)
75 歳以上	0	1 (0.2)	1 (0.1)

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
BMI (kg/m^2)、n 平均値（SD）	280 26.48 (7.169)	555 25.96 (6.293)	835 26.14 (6.600)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.8, Table 1.9
1. 症例報告書で複数の人種カテゴリーにチェックされた被験者は、事前に規定した優先順位に従いいずれかの人種カテゴリー1 つでカウントし集計した。

被験者のベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、次に記載する不均衡を除けば全体的に両群間で均衡していた（表 5）。不均衡がみられたのは、BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった被験者、SLE flare（SFI で定義）が 1 回以上みられた被験者、及び尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者の割合であり、これらはプラセボ群でわずかに高かった。

表 5　ベースラインの疾患活動性（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
SLE 罹病期間（年）、n 平均値（SD）	280 6.8 (6.83)	556 6.4 (6.60)	836 6.5 (6.68)
BILAG、n (%)[1]			
1A 以上及び／又は 2B 以上	210 (75.0)	388 (69.8)	598 (71.5)
1A 以上	51 (18.2)	87 (15.6)	138 (16.5)
1B 以上	258 (92.1)	499 (89.7)	757 (90.6)
0A かつ 0B	13 (4.6)	29 (5.2)	42 (5.0)
SELENA SLEDAI 分布、n (%)			
0～3 点	0	4 (0.7)	4 (0.5)
9 点以下	112 (40.0)	200 (36.0)	312 (37.3)
10～11 点	74 (26.4)	161 (29.0)	235 (28.1)
12 点以上	94 (33.6)	191 (34.4)	285 (34.1)
SELENA SLEDAI スコア（点）、n 平均値（SD）	280 10.3 (3.04)	556 10.5 (3.19)	836 10.4 (3.14)
SLE flare, n (%)			
1 回以上の SLE flare	57 (20.4)	92 (16.5)	149 (17.8)
1 回以上の重度の SLE flare	4 (1.4)	8 (1.4)	12 (1.4)
PGA スコア、n (%)			
0～1 点	19 (6.8)	40 (7.2)	59 (7.1)
1 超～2.5 点	255 (91.1)	507 (91.2)	762 (91.1)
2.5 点超	5 (1.8)	7 (1.3)	12 (1.4)
Missing	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
PGA スコア（点）、n 平均値（SD）	279 1.54 (0.446)	554 1.58 (0.429)	833 1.57 (0.435)
SLICC 障害指数（点）、n 平均値（SD）	280 0.7 (1.17)	556 0.6 (0.99)	836 0.6 (1.05)
尿蛋白、n (%) 2 g/24 hr 以上	20 (7.1)	19 (3.4)	39 (4.7)
尿蛋白（g/24 hr)、n 平均値（SD）	280 0.44 (0.838)	556 0.39 (0.707)	836 0.40 (0.753)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.14, Listing 2.2
1. 複数のカテゴリーに含まれる被験者が存在する可能性あり
・1A 以上及び／又は 2B 以上：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
・1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
・1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
・0A かつ 0B：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 でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚（87.9%）、筋骨格系（78.5%）、免疫系（75.7%）であった。BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系についても、プラセボ群で多くみられた粘膜皮膚症状を除けば両群間で同様であり、多かったのは、筋骨格系、粘膜皮膚症状、血液異常であった。

ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA（98.3%）、関節炎（93.9%）、免疫異常（79.7%）、頬部紅斑（75.2%）、抗 DNA 抗体（72.7%）、光線過敏症（71.3%）及び口腔内潰瘍（55.4%）であった。

ベースラインのバイオマーカーを表 6 に示す。ANA 陽性及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者は 95.8%であった。補体（C3、C4）が低値であった被験者は、それぞれ 42.6%及び 26.0%であった。

表 6　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
抗 dsDNA 抗体, n	280	556	836
陽性（30 IU/mL 以上）、n (%)	193 (68.9)	404 (72.7)	597 (71.4)
平均値（SD）、IU/mL	515.7 (977.24)	629.4 (1588.16)	592.6 (1419.85)
ANA、n	280	555	835
陽性（80 倍以上）、n (%)	254 (90.7)	492 (88.6)	746 (89.3)
平均値（SD）、倍	621.7 (506.83)	643.6 (500.51)	636.1 (502.44)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性、n	280	556	836
陽性[1]、n (%)	270 (96.4)	531 (95.5)	801 (95.8)
aCL 抗体、n	279	553	832
陽性[2]、n (%)	38 (13.6)	94 (17.0)	132 (15.9)
IgG 抗体、n	280	556	836
平均値（SD）、g/L	15.279 (5.2805)	15.622 (5.6962)	15.507 (5.5596)
LLN（6.94 g/L）未満、n (%)	3 (1.1)	10 (1.8)	13 (1.6)
ULN（16.18 g/L）超、n (%)	97 (34.6)	223 (40.1)	320 (38.3)
IgA 抗体、n	280	556	836
平均値（SD）、g/L	3.238 (1.4546)	3.276 (1.6591)	3.263 (1.5928)
LLN（0.81 g/L）未満、n (%)	4 (1.4)	7 (1.3)	11 (1.3)
ULN（4.63 g/L）超、n (%)	34 (12.1)	91 (16.4)	125 (15.0)
IgM 抗体、n	280	556	836
平均値（SD）、g/L	1.173 (0.7920)	1.126 (0.7716)	1.142 (0.7783)
LLN（0.48 g/L）未満、n (%)	39 (13.9)	74 (13.3)	113 (13.5)
ULN（2.71 g/L）超、n (%)	12 (4.3)	21 (3.8)	33 (3.9)
補体（C3）、n	280	556	836
平均値（SD）、mg/dL	98.886 (33.2761)	97.820 (31.1538)	98.177 (31.8644)
低値（90 mg/dL 未満）、n (%)	111 (39.6)	245 (44.1)	356 (42.6)
補体（C4）、n	280	556	836
平均値（SD）、mg/dL	16.164 (8.6174)	16.225 (9.2328)	16.205 (9.0262)
低値（10 mg/dL 未満）、n (%)	71 (25.4)	146 (26.3)	217 (26.0)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.18, Table 1.19, Table 1.20

1. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 80 倍以上

2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。

13.1.4. 前治療及び併用療法

SLE 標準治療薬（併用制限）のベースライン時の使用状況は、両群間で同様であった（表 7）。ステロイド平均投与量は、7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者割合が 60.2%と最も高かった。

表 7　ベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
ステロイド平均投与量[1]、n (%)			
0 mg/日	39 (13.9)	75 (13.5)	114 (13.6)
0 超～7.5 mg/日以下	73 (26.1)	146 (26.3)	219 (26.2)
7.5 mg/日超	168 (60.0)	335 (60.3)	503 (60.2)
ステロイド平均投与量[1]（mg/day）			
n	280	556	836
平均値（SD）	11.2 (9.09)	10.8 (8.21)	10.9 (8.51)
SLE 標準治療薬の使用割合、n (%)			
ステロイド	241 (86.1)	481 (86.5)	722 (86.4)
抗マラリア薬	189 (67.5)	391 (70.3)	580 (69.4)
免疫抑制薬	137 (48.9)	244 (43.9)	381 (45.6)
アスピリン	45 (16.1)	94 (16.9)	139 (16.6)
NSAID	72 (25.7)	124 (22.3)	196 (23.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.24
1. ステロイド量は prednisone として換算

多くの被験者が SLE 標準治療薬を複数併用しており、最も多かったのはステロイド＋抗マラリア薬の使用例（35.2%）であった（表 8）。ステロイド、免疫抑制薬又は抗マラリア薬いずれか単剤での使用例は 20%であった。

表 8　ベースライン時のステロイド・免疫抑制薬・抗マラリア薬の使用状況（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)	合計 N=836 n (%)
ステロイド＋抗マラリア薬	93 (33.2)	201 (36.2)	294 (35.2)
ステロイド＋免疫抑制薬＋抗マラリア薬	67 (23.9)	133 (23.9)	200 (23.9)
ステロイド＋免疫抑制薬	50 (17.9)	88 (15.8)	138 (16.5)
ステロイドのみ	31 (11.1)	59 (10.6)	90 (10.8)
抗マラリア薬のみ	16 (5.7)	44 (7.9)	60 (7.2)
免疫抑制薬＋抗マラリア薬	13 (4.6)	13 (2.3)	26 (3.1)
免疫抑制薬のみ	7 (2.5)	10 (1.8)	17 (2.0)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.25
注：その他に、NSAIDs 使用中であった被験者がプラセボ群で 3 例、ベリムマブ 200 mg 群で 5 例あり、SLE 治療薬の使用がなかった被験者はベリムマブ 200 mg 群に 3 例あった。

13.1.5. 治療への曝露及び遵守状況

二重盲検期の治験薬への曝露期間は両群間で同様であった（表 9）。曝露期間（中央値）は、プラセボ群及びベリムマブ 200 mg 群共に 364.0 日であった。投与回数は、37～51 回

（27.6%）又は 51 回超（57.1%）の被験者が多かった。また、両群共に被験者の多くは治療を遵守した。治療遵守率は、プラセボ群 96.35%、ベリムマブ 200 mg 群 96.42%であった。

表 9　二重盲検期（52 週時まで）の曝露状況（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556	合計 N=836
曝露期間[1]（日）			
n	280	556	836
平均値（SD）	318.5 (95.38)	329.9 (84.57)	326.1 (88.44)
中央値	364.0	364.0	364.0
（範囲）	(7, 391)	(7, 378)	(7, 391)
投与回数、n (%)			
1～12 回	15 (5.4)	28 (5.0)	43 (5.1)
13～24 回	21 (7.5)	24 (4.3)	45 (5.4)
25～36 回	14 (5.0)	26 (4.7)	40 (4.8)
37～51 回	75 (26.8)	156 (28.1)	231 (27.6)
51 回超	155 (55.4)	322 (57.9)	477 (57.1)
治療遵守率[2]			
n	280	556	836
平均値（SD）	96.35 (9.749)	96.42 (9.368)	96.39 (9.491)
中央値	100.00	100.00	100.00
（範囲）	(25.0, 100.0)	(25.0, 100.0)	(25.0, 100.0)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.29
1. 曝露期間=最終投与日－初回投与日+7
2. 遵守率 ＝100×（処方数－未投与数）／処方数

13.2. 有効性の結果（二重盲検期）

13.2.1. 主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）

主要解析は ITT 集団を対象として、ベースライン時の層別因子で調整したロジスティック回帰モデルによる解析を行った（表 10）。主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg 群（61.4%）がプラセボ群（48.4%）に比べて高く、ベリムマブ 200 mg 群のプラセボ群に対する SRI レスポンダーのオッズは有意に高かった（オッズ比 1.68、95%CI：1.25, 2.25、p=0.0006）。

表 10　52 週時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556
SRI レスポンダー[1], n/n (%)	135/279 (48.4)	340/554 (61.4)
プラセボ群との差, %	-	12.98
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.68 (1.25, 2.25)
p 値[2]	-	0.0006

Data Source: BEL112341 CSR Table 2.1
1. ITT 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。

13.2.1.1. 主要評価項目に関連する解析

SRI の 3 つの構成要素それぞれへの 52 週時のレスポンス

主要評価項目である SRI レスポンダーを構成する 3 つの評価要素それぞれへの 52 週時のレスポンスを表 11 に示す。52 週時の SELENA SLEDAI が 4 点以上改善した被験者割合、PGA の悪化がなかった被験者割合、及び BILAG で 1A/2B の悪化がみられなかった被験者割合のいずれについても、ベリムマブ 200 mg ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0005、p=0.0061、p=0.0305）。

表 11 SRI の 3 つの構成要素への 52 週時のレスポンス（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 [1], n/n (%)	137/279 (49.1)	345/554 (62.3)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.69 (1.26, 2.27)
p 値 [2]	-	0.0005
PGA の悪化なし [1], n/n (%)	203/279 (72.8)	450/554 (81.2)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[3]	-	1.61 (1.15, 2.27)
p 値 [3]	-	0.0061
BILAG で 1A/2B の悪化なし [1], n/n (%)	207/279 (74.2)	448/554 (80.9)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[4]	-	1.46 (1.04, 2.07)
p 値 [4]	-	0.0305

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.3

1. ITT 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。
3. ベースラインの PGA も共変量としてモデルに含めた。
4. ベースラインの BILAG 臓器系障害（1A/2B 以上 vs 1B 以下）も共変量として含めた。

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 12 に示す。SRI レスポンスが得られなかった理由のうち、最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更により Treatment failure に該当」であった。

表 12　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
n[1]	279	554
SRI レスポンダー	135 (48.4)	340 (61.4)
SRI ノンレスポンダー	144 (51.6)	214 (38.6)
試験中止 [2]（Treatment failure による試験中止を除く）	42 (15.1)	55 (9.9)
Treatment failure[3]	27 (9.7)	42 (7.6)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [4]	73 (26.2)	112 (20.2)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [4]	2 (0.7)	5 (0.9)
PGA の悪化 [4]	0	1 (0.2)
BILAG で 1A/2B の悪化 [4]	1 (0.4)	4 (0.7)
PGA の悪化、かつ BILAG で 1A/2B の悪化 [4]	1 (0.4)	0

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.4
1. ITT 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI の評価には含めなかった。
2. 早期に試験中止し 52 週時のウインドウ内データ（Day 364 ± 28 days）もない被験者
3. 併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者
4. 試験中止した被験者、及び併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者は含まない。

主要評価項目の感度分析

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析を行った結果、共変量で未調整の解析、LOCF 法での解析、Completers 集団を対象とした解析、PP 集団を対象とした解析のいずれにおいても、ベリムマブ 200 mg ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0004、p=0.0039、p=0.0185、p=0.0003）（表 13）。

表 13　52 週時の SRI レスポンダー率（感度分析）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析）（ITT 集団）[1], n/n (%)	135/279 (48.4)	340/554 (61.4)
プラセボ群との差, %	-	12.98
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.69 (1.27, 2.27)
p 値 [2]	-	0.0004
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み）（ITT 集団）[1], n/n (%)	152/279 (54.5)	362/554 (65.3)
プラセボ群との差, %	-	10.86
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[3]	-	1.56 (1.15, 2.10)
p 値 [3]	-	0.0039
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）（Completers 集団）[4], n/n (%)	135/214 (63.1)	337/462 (72.9)
プラセボ群との差, %	-	9.86
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[3]	-	1.54 (1.07, 2.20)
p 値 [3]	-	0.0185
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）（PP 集団）[5], n/n (%)	129/267 (48.3)	322/520 (61.9)
プラセボ群との差, %	-	13.61
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[3]	-	1.75 (1.29, 2.37)
p 値 [3]	-	0.0003

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.5, Table 2.6, Table 2.7, Table 2.8
1. ITT 集団のうち 3 例（プラセボ群 1 例、ベリムマブ 200 mg 群 2 例）がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量で調整しないロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。

3. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。
4. プラセボ群の 1 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
5. ベリムマブ 200 mg 群の 1 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。

13.2.2. 副次評価項目

13.2.2.1. 初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間

重度 SLE flare の発現率は、ベリムマブ 200 mg 群で 10.6%、プラセボ群で 18.2%であり、ベリムマブ 200 mg 群の重度 SLE flare の発現リスクはプラセボ群に比べて 49%低減された（ハザード比 0.51、95%CI：0.35, 0.74、p=0.0004）。いずれの群でも重度の SLE flare が発現した被験者数が少なく、発現するまでの時間の推定値は算出できなかった。なお、重度 SLE flare の発現例における初回の重度 SLE flare が発現するまでの日数（中央値）は、ベリムマブ 200 mg 群（171.0 日）がプラセボ群（118.0 日）に比べて長かった。

52 週時までの二重盲検期における、初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間を図 3 に示す。

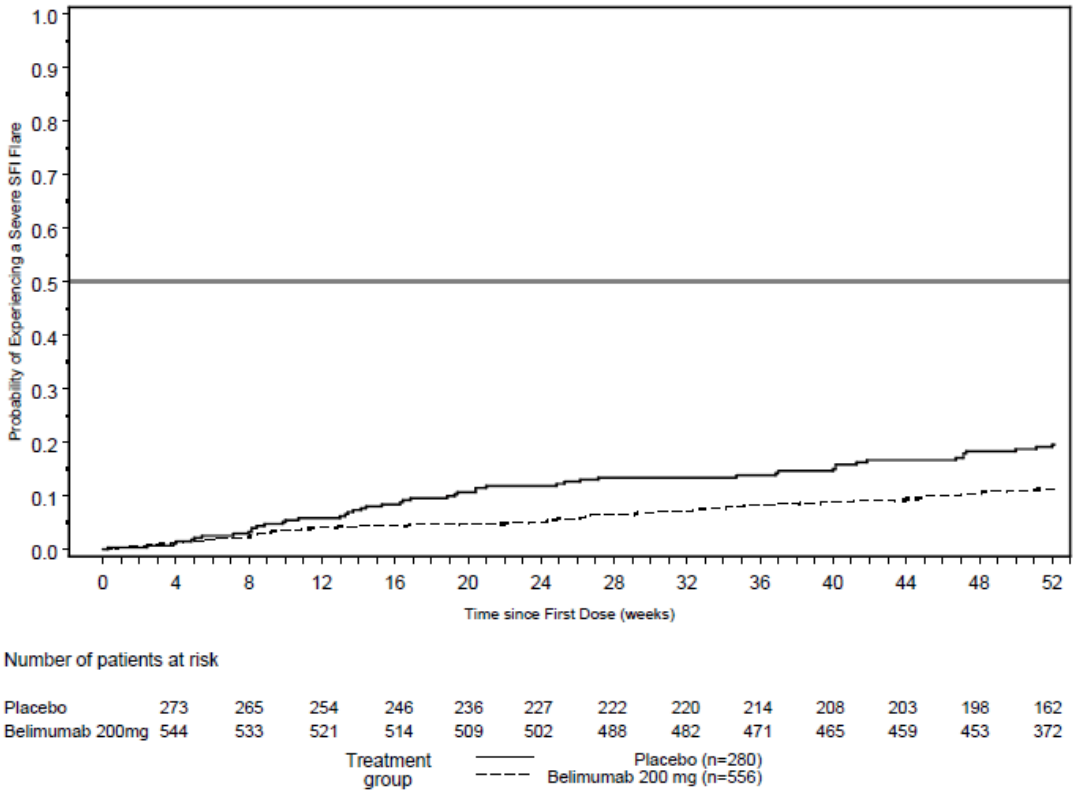


図 3 初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間（52 週時まで）（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.31

13.2.2.2. ステロイド平均投与量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合（40～52 週時）

ベースライン時のステロイド平均投与量（prednisone 換算）が 7.5 mg/日超であった被験者（503/836 例、60.2%）を対象として、ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベース

ラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者割合を評価した（表 14）。ベリムマブ 200 mg 群（18.2%）ではプラセボ群（11.9%）に比べてその被験者割合が高かったが、オッズ比に統計学的有意差は示せなかった（オッズ比 1.65、95%CI：0.95, 2.84、p=0.0732)。

表 14　ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280	200 mg 群 N=556
ステロイドの平均投与量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者 [1], n/n (%)	20/168 (11.9)	61/335 (18.2)
プラセボ群との差, %		6.30
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]		1.65 (0.95, 2.84)
p 値 [2]		0.0732

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.63
注：ステロイド平均投与量（mg/日）は prednisone で換算した。
1. ベースラインのステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超（prednisone 換算）であった被験者を分母とする。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較した。

13.2.3.　サブグループ解析

サブグループ間での治療効果の一貫性を評価するため、52 週時の SRI レスポンダー率について、ロジスティック回帰分析を用いてサブグループ解析を行った［サブグループ：年齢、性別、体重、BMI、人種、地域、ベースラインの SELENA SLEDAI、補体（C3、C4）、抗 dsDNA 抗体、ステロイドの使用、標準治療薬、免疫原性］。サブグループ解析では、補体（C3、C4）及び抗 dsDNA 抗体を除き、ベースラインの層別因子による調整はしなかった。また、追加解析として、人種（黒人 vs その他）、ベースラインの免疫抑制薬の使用、SELENA SLEDAI≥8 によるサブグループ解析も行った。

各サブグループ解析で得られた SRI レスポンダー率は、全体集団の結果と概して一致しており、その各サブグループのオッズ比の 95%CI は全体集団のオッズ比（主要解析）と重なっていた。いずれのサブグループ解析でも、投与群とサブグループの間に統計学的に有意な交互作用はなかった。

なお、黒人被験者ではその他の人種の被験者と比べて、ベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群の群間差が小さかった。事後解析の結果、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上で C3 及び／又は C4 低値であった黒人被験者では、群間差が大きいことが明らかになったが、これらの差についても統計学的有意には達しなかった。

13.3.　安全性の結果（二重盲検期）

本項で提示する二重盲検期の安全性の結果には、全被験者の 52 週時までの安全性データが含まれる。更に、二重盲検期で中止した被験者（159 例）又はオープンラベル期に移行しなかった被験者（13 例）のうち、100 例の投与後 8 週間のフォローアップ期の安全性データも含む。

13.3.1. 有害事象

13.3.1.1. 有害事象の概略

二重盲検期にみられた有害事象の概略を表 15 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1-1、すべての有害事象を付録表 2-1 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

表 15 有害事象の概略（二重盲検期）（ITT 集団）

	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
有害事象	236 (84.3)	449 (80.8)
治験薬との因果関係がある有害事象	73 (26.1)	173 (31.1)
重篤な有害事象	44 (15.7)	60 (10.8)
重度の有害事象	40 (14.3)	55 (9.9)
重篤及び／又は重度の有害事象	59 (21.1)	82 (14.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	25 (8.9)	40 (7.2)
死亡	2 (0.7)	3 (0.5)[1]

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.2
注：重度の有害事象は Grade 3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）を集計した。
1. 他に最終投与 143 日後に死亡した被験者がベリムマブ 200 mg 群に 1 例あり。

13.3.1.2. 有害事象

器官別大分類（SOC）

二重盲検期において、有害事象はプラセボ群で 84.3%、ベリムマブ 200 mg 群で 80.3%にみられた。二重盲検期にみられた有害事象を MedDRA 器官別大分類（SOC）別に集計して表 16 に示す。発現割合が全被験者で 20%を超えていた SOC は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。ベリムマブ 200 mg 群でみられた有害事象の発現頻度は、いずれの SOC においてもプラセボ群と同程度もしくは低かった。

表 16 有害事象：SOC（二重盲検期）（ITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
有害事象発現例数	236 (84.3)	449 (80.8)
感染症および寄生虫症	159 (56.8)	308 (55.4)
胃腸障害	68 (24.3)	125 (22.5)
筋骨格系および結合組織障害	66 (23.6)	124 (22.3)
神経系障害	53 (18.9)	111 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	60 (21.4)	80 (14.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (15.4)	96 (17.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (17.1)	81 (14.6)
臨床試験	34 (12.1)	58 (10.4)
傷害、中毒および処置合併症	35 (12.5)	56 (10.1)
血液およびリンパ系障害	24 (8.6)	53 (9.5)
血管障害	28 (10.0)	43 (7.7)
精神障害	32 (11.4)	35 (6.3)

SOC	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
腎および尿路障害	25 (8.9)	38 (6.8)
生殖系および乳房障害	18 (6.4)	42 (7.6)
眼障害	21 (7.5)	37 (6.7)
代謝および栄養障害	21 (7.5)	32 (5.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (3.2)	15 (2.7)
心臓障害	7 (2.5)	16 (2.9)
耳および迷路障害	7 (2.5)	13 (2.3)
免疫系障害	4 (1.4)	9 (1.6)
内分泌障害	3 (1.1)	8 (1.4)
肝胆道系障害	3 (1.1)	8 (1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2 (0.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.3
MedDRA17.1/J17.1

比較的よくみられた有害事象

二重盲検期において、いずれかの群で 3%以上にみられた有害事象を表 17 に示す。発現割合の高かった有害事象のうち、ベリムマブ 200 mg 群でより高く認められ、発現割合がプラセボ群と比較して 1%以上高かった事象は、頭痛（プラセボ群 9.3%、ベリムマブ 200 mg 群 10.3%、以下同順）、細菌性尿路感染（6.4%、7.6%）、関節痛（3.9%、5.8%）、上腹部痛（2.1%、3.2%）であった。発現割合の高かった有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 17　いずれかの群で 3%以上にみられた有害事象（二重盲検期）（ITT 集団）

PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
有害事象発現例数	236 (84.3)	449 (80.8)
頭痛	26 (9.3)	57 (10.3)
ウィルス性上気道感染	24 (8.6)	49 (8.8)
鼻咽頭炎	22 (7.9)	38 (6.8)
悪心	22 (7.9)	38 (6.8)
細菌性尿路感染	18 (6.4)	42 (7.6)
背部痛	16 (5.7)	28 (5.0)
細菌性上気道感染	14 (5.0)	30 (5.4)
関節痛	11 (3.9)	32 (5.8)
下痢	14 (5.0)	28 (5.0)
咳嗽	19 (6.8)	22 (4.0)
高血圧	14 (5.0)	25 (4.5)
不眠症	20 (7.1)	18 (3.2)
発熱	12 (4.3)	21 (3.8)
帯状疱疹	13 (4.6)	18 (3.2)
インフルエンザ	8 (2.9)	21 (3.8)
細菌性気管支炎	8 (2.9)	19 (3.4)
上気道感染	9 (3.2)	18 (3.2)
四肢痛	10 (3.6)	16 (2.9)
浮動性めまい	11 (3.9)	14 (2.5)
嘔吐	7 (2.5)	18 (3.2)

PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
上腹部痛	6 (2.1)	18 (3.2)
腹痛	6 (2.1)	17 (3.1)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.5
MedDRA17.1/J17.1

13.3.1.1.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

二重盲検期において治験薬との因果関係がある有害事象は、プラセボ群で 26.1%、ベリムマブ 200 mg 群で 31.1%にみられた。治験薬との因果関係がある有害事象のうち、いずれかの群で 1%以上にみられたものを表 18 に示す。最も発現割合の高かったのは帯状疱疹（プラセボ群 3.2%、ベリムマブ 200 mg 群 2.9%、以下同順）であった。治験薬と関連のある有害事象のほとんどにおいて、ベリムマブ 200 mg 群における発現割合はプラセボ群と同程度もしくは低かった。プラセボ群に比べてベリムマブ 200 mg 群で高かった事象は、ウィルス性上気道感染（1.4%、2.9%）、細菌性尿路感染（1.4%、2.7%）、鼻咽頭炎（1.4%、2.3%）、注射部位疼痛（0.4%、1.6%）、注射部位紅斑（0%、1.6%）、好中球減少症（0%、1.1%）などであった。治験薬との因果関係がある有害事象について、全般的に両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 18 いずれかの群で 1%以上にみられた治験薬との因果関係がある有害事象（二重盲検期）（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	73 (26.1)	173 (31.1)
感染症および寄生虫症	53 (18.9)	104 (18.7)
帯状疱疹	9 (3.2)	12 (2.2)
ウイルス性上気道感染	4 (1.4)	16 (2.9)
細菌性尿路感染	4 (1.4)	15 (2.7)
鼻咽頭炎	4 (1.4)	13 (2.3)
細菌性上気道感染	3 (1.1)	10 (1.8)
細菌性気管支炎	3 (1.1)	6 (1.1)
上気道感染	4 (1.4)	4 (0.7)
口腔ヘルペス	4 (1.4)	2 (0.4)
細菌性肺炎	3 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.6)	35 (6.3)
注射部位疼痛	1 (0.4)	9 (1.6)
注射部位紅斑	0	9 (1.6)
胃腸障害	13 (4.6)	18 (3.2)
悪心	8 (2.9)	11 (2.0)
血液およびリンパ系障害	6 (2.1)	17 (3.1)
リンパ球減少症	4 (1.4)	3 (0.5)
好中球減少症	0	6 (1.1)
臨床検査	9 (3.2)	13 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)	1 (0.2)
神経系障害	6 (2.1)	16 (2.9)
頭痛	3 (1.1)	7 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.1)	6 (1.1)

SOC PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
咳嗽	5 (1.8)	2 (0.4)
血管障害	4 (1.4)	4 (0.7)
高血圧	3 (1.1)	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.13
MedDRA17.1/J17.1

13.3.1.4. 重症度別の有害事象

二重盲検期にみられた有害事象のほとんどは、軽度（プラセボ群 36.8%、ベリムマブ 200 mg 群 38.5%）又は中等度（プラセボ群 33.2%、ベリムマブ 200 mg 群 32.4%）であった。二重盲検期にみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象を SOC で表 19 に示す。重度の有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 19 重度（Grade 3 又は 4）の有害事象：SOC（二重盲検期）（ITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
重度の有害事象発現例数	40 (14.3)	55 (9.9)
腎および尿路障害	9 (3.2)	11 (2.0)
血液およびリンパ系障害	6 (2.1)	9 (1.6)
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	8 (1.4)
神経系障害	6 (2.1)	7 (1.3)
胃腸障害	3 (1.1)	6 (1.1)
臨床検査	4 (1.4)	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)	4 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	6 (1.1)
心臓障害	3 (1.1)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	4 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (0.9)
代謝および栄養障害	2 (0.7)	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	3 (0.5)
血管障害	3 (1.1)	1 (0.2)
眼障害	0	2 (0.4)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.9
MedDRA17.1/J17.1

13.3.1.5. サブグループ解析

有害事象のサブグループ解析として、年齢、性別、体重、人種、ベースラインの補体（C3、C4）、抗 dsDNA 抗体別に、有害事象の発現割合を算出した。

人種別にみた有害事象の発現割合は、両群共に黒人被験者（プラセボ群 97.0%、ベリムマブ 200 mg 群 91.5%、以下同順）ではその他の人種の被験者（82.6%、79.5%）に比べて高かった。また、ベースラインの補体別では、C3 及び／又は C4 が低値かつ抗 dsDNA 抗体が

30 IU/mL 以上の被験者（81.5%、78.2%）及びそれ以外の被験者（86.0%、82.8%）で有害事象の発現割合は同様であった。

なお、体重の四分位数別（<55.05 kg、55.05～<65.15 kg、65.15～<78.25 kg、≥78.25 kg）では、体重が重くなるに従い有害事象の発現割合のわずかな増加がみられた（体重の軽い被験者で有害事象の発現割合が高くなるという傾向はみられなかった）。いずれの体重カテゴリーにおいても有害事象の発現割合は、ベリムマブ 200 mg ではプラセボ群に比べて同程度もしくは低かった。

13.3.2. 死亡

二重盲検期において、死亡例が計 5 例［プラセボ群 2 例（0.7%）、ベリムマブ 200 mg 群 3 例（0.5%）］報告された（表 20）。ベリムマブ 200 mg 群の 2 例（中枢神経系結核、尿路性敗血症、各 1 例）については、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断された。

表 20　死亡例（二重盲検期）（無作為化例）

治療群	被験者番号（年齢［歳］／性別／人種）	基本語	治験薬との因果関係	初回投与からの日数/最終投与からの日数
プラセボ群	BR007-000002 (40/女性/白人)	心停止	関連なし	159/18
	PH007-000002 (21/女性/アジア人)	血小板減少症	関連なし	175/6
200 mg 群	BR005-000004 (59/女性/白人)	中枢神経系結核	関連あるかもしれない	176/7
	PH009-000006 (52/女性/アジア人)	尿路性敗血症	関連あるかもしれない	142/15
	TW006-000001 (27/女性/アジア人)	細菌性敗血症	多分関連なし	375/38

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Listing 3.6
MedDRA17.1/J17.1

その他に、ベリムマブ 200 mg 群の 1 例（被験者 DE002-000004）が、二重盲検期の中止 143 日後に敗血症により死亡した（治験薬との関連性なし）（安全性データベースからの情報）。

13.3.3. 重篤な有害事象

二重盲検期において重篤な有害事象は、プラセボ群で 15.7%、ベリムマブ 200 mg 群で 10.8%に報告された。そのうち、治験薬との因果関係がありとされた重篤な有害事象は、プラセボ群で 3.9%、ベリムマブ 200 mg 群で 2.3%であった。

二重盲検期にみられた重篤な有害事象を SOC を用いて表 21 に示す。最も発現割合が高かったのは、「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ群 5.4%、ベリムマブ 200 mg 群 4.1%）。ベリムマブ 200 mg 群でみられた重篤な有害事象の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（プラセボ群 0.4%、ベリムマブ 200 mg 群 1.3%）を除き、プラセボ群と同程度もしくは低かった。

表 21　重篤な有害事象：SOC（二重盲検期）（ITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
重篤な有害事象発現例数	44 (15.7)	60 (10.8)
感染症および寄生虫症	15 (5.4)	23 (4.1)
腎および尿路障害	7 (2.5)	8 (1.4)
神経系障害	6 (2.1)	8 (1.4)
胃腸障害	3 (1.1)	8 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	6 (1.1)
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	7 (1.3)
心臓障害	3 (1.1)	4 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	5 (0.9)
血管障害	3 (1.1)	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	4 (0.7)
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）	2 (0.7)	3 (0.5)
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	2 (0.4)
臨床検査	3 (1.1)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	2 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0
精神障害	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.6
MedDRA17.1/J17.1

二重盲検期において、いずれかの群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象（PT）を表 22 に示す。いずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群でのみ発現した血小板減少症（プラセボ群 1.1%、ベリムマブ 200 mg 群 0%、以下同順）であった。いずれかの群で 0.5%超に認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎（0.7%、0.5%）、肺炎（0.4%、0.7%）、細菌性肺炎（0.7%、0.5%）、急性腎不全（0%、0.7%）、血小板減少症（1.1%、0%）、嚥下障害、頭痛、ループス血管炎及びネフローゼ症候群（各 0.7%、0%）であった。両群間にみられた重篤な有害事象の発現状況において、臨床的に重要な差異はなかった。

表 22　いずれかの群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象（二重盲検期）（ITT 集団）

PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
重篤な有害事象発現例数	44 (15.7)	60 (10.8)
蜂巣炎	2 (0.7)	3 (0.5)
肺炎	1 (0.4)	4 (0.7)
細菌性肺炎	2 (0.7)	3 (0.5)
急性腎不全	0	4 (0.7)
脳血管発作	1 (0.4)	2 (0.4)
ループス腎炎	1 (0.4)	2 (0.4)
腎炎	1 (0.4)	2 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	2 (0.4)
発熱	0	3 (0.5)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (0.4)	2 (0.4)
血小板減少症	3 (1.1)	0
尿路性敗血症	0	3 (0.5)
自然流産	0	2 (0.4)
細菌性敗血症	0	2 (0.4)
嚥下障害	2 (0.7)	0
頭痛	2 (0.7)	0
ループス血管炎	2 (0.7)	0
心筋梗塞	0	2 (0.4)
ネフローゼ症候群	2 (0.7)	0
神経精神ループス	0	2 (0.4)
小腸閉塞	0	2 (0.4)
細菌性尿路感染	0	2 (0.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.8
MedDRA17.1/J17.1

13.3.4.　治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期において治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 8.9%、ベリムマブ 200 mg 群で 7.2%にみられた（表 23）。最も発現割合が高かった SOC は、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」（2.5%）であり、ベリムマブ 200 mg 群では「腎および尿路障害」（1.4%）であった。また、最も発現割合の高かった PT は、プラセボ群では血小板減少症（1.1%）で、ベリムマブ 200 mg 群ではループス腎炎（0.7%）であった。

ベリムマブ 200 mg 群において 2 例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、ループス腎炎［プラセボ群 2 例（0.7%）、ベリムマブ 200 mg 群 4 例（0.7%）］及び腎炎［プラセボ群 0 例、ベリムマブ 200 mg 群 2 例（0.4%）］であった。

表 23　いずれかの群で 2 例以上にみられた治験薬投与中止に至った有害事象（二重盲検期）（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	25 (8.9)	40 (7.2)
腎および尿路障害	6 (2.1)	8 (1.4)
ループス腎炎	2 (0.7)	4 (0.7)
腎炎	0	2 (0.4)
ネフローゼ症候群	2 (0.7)	0
蛋白尿	2 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	7 (2.5)	4 (0.7)
肺結核	2 (0.7)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	4 (1.4)	3 (0.5)
血小板減少症	3 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	5 (0.9)
臨床検査	1 (0.4)	4 (0.7)
胃腸障害	2 (0.7)	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (0.5)
神経系障害	2 (0.7)	1 (0.2)
精神障害	0	3 (0.5)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.16
MedDRA17.1/J17.1

13.3.5.　その他の重要な有害事象

局所注射部位反応

局所注射部位反応は、プラセボ群で 2.5%、ベリムマブ 200 mg 群で 6.1%にみられた（表 24）。発現した局所注射部位反応は全て軽度又は中等度であり、非重篤であった。ベリムマブ 200 mg 群の 2 例（注射部位硬結、注射部位紅斑、各 1 例）については、当該事象の発現により治験薬の投与中止に至った。

表 24　いずれかの群で 0.5%以上にみられた局所注射部位反応（二重盲検期）（ITT 集団）

PT	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
全ての注射部位反応	7 (2.5)	34 (6.1)
注射部位疼痛	1 (0.4)	10 (1.8)
注射部位血腫	2 (0.7)	8 (1.4)
注射部位紅斑	0	9 (1.6)
注射部位そう痒感	1 (0.4)	4 (0.7)
注射部位硬結	1 (0.4)	3 (0.5)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 103.90
MedDRA17.1/J17.1

13.3.6. 注目すべき有害事象

13.3.6.1. 悪性新生物

二重盲検期において悪性新生物の発現割合は、いずれの群でも 0.4%と低かった（表 25）。ベリムマブ 200 mg 群の 2 例でみられた固形癌は、子宮内膜癌及び乳管内増殖性病変（各 1 例、0.2%）であり、プラセボ群の 1 例でみられた固形癌は乳癌であった。

表 25 悪性新生物（二重盲検期）（ITT 集団）

注目すべき有害事象のカテゴリー	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
全ての悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[1]	1 (0.4)	2 (0.4)
全ての悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1]	1 (0.4)	2 (0.4)
固形癌	1 (0.4)	2 (0.4)
非メラノーマ性皮膚癌	0	0

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28
1. Customized MedDRA (version 17.1) Query Board Search（CMQ）に基づく

13.3.6.2. 注射後全身性反応

注目すべき有害事象とした注射後全身性反応の発現割合は、注射後反応／アナフィラキシー反応／過敏症反応のいずれについても、ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群より低いか同程度であった（表 26）。Customized MedDRA Query（CMQ）[2]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現率は、プラセボ群 8.6%、ベリムマブ 200 mg 群 6.8%であり、このうち重篤であったのはそれぞれ 0%、0.2%であった。治験依頼者が判定した重篤で遅発性の非急性過敏症反応の発現割合は、両群ともに低かった（プラセボ群 0.4%、ベリムマブ 200 mg 群 0%）。Sampson らの定義による重篤なアナフィラキシー反応の発現はみられず、重篤な急性注射後全身反応、重篤な急性過敏症反応、重篤な遅発性過敏症反応も認められなかった。全体として、注目すべき有害事象に分類される注射後反応／アナフィラキシー反応／過敏症反応については、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 26 注射後全身性反応（二重盲検期）（ITT 集団）

注目すべき有害事象のカテゴリー	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
注入後全身性反応	25 (8.9)	38 (6.8)
アナフィラキシー反応（狭域検索）[1]	1 (0.4)	2 (0.4)
アナフィラキシー反応（広域検索）[1]	24 (8.6)	38 (6.8)
重篤	0	1 (0.2)
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1]	1 (0.4)	2 (0.4)
重篤で遅発性の非急性過敏症反応（GSK 判定）[2,3]	1 (0.4)	0

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28, Table 3.31
1. CMQ (MedDRA version 17.1)に基づく
2 治験依頼者の判定に基づく
3. 遅発性で非急性とは、投与 4～21 日後に発現した事象とした

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

13.3.6.3. 感染症

注目すべき有害事象として特定した感染症の発現割合は、全体として臨床的に問題となる群間差は認められなかった（表 27）。

ベリムマブ 200 mg 群にみられた感染症の発現率は、いずれの感染症分類においてもプラセボ群と同程度もしくは低かった。感染症のうち重篤であったものの発現割合（プラセボ群 1.1%、ベリムマブ 200 mg 群 1.4%、以下同順）、GSK が判定した全ての日和見感染の発現割合（0.4%、0.4%）、及び重篤な敗血症の発現割合（0.7%、0.7%）は、いずれも両群共に低かった。ベリムマブ 200 mg 群では播種性帯状疱疹が 1 例で認められたが、いずれの群においても再発性帯状疱疹はみられなかった。治験薬投与中止に至った感染症の発現率は、プラセボ群 1.1%、ベリムマブ 200 mg 群 0.5%であった。

表 27 感染症（二重盲検期）（ITT 集団）

注目すべき有害事象のカテゴリー	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
注目すべき有害事象とし特定した全ての感染症	21 (7.5)	30 (5.4)
重篤 [1]	3 (1.1)	8 (1.4)
全ての日和見感染（GSK 判定）[2]	1 (0.4)	2 (0.4) [4]
重篤	0	1 (0.2)
日和見感染（GSK 判定）（結核、帯状疱疹を除く）[3]	1 (0.4)	0
重篤	0	0
活動性結核	2 (0.7)	2 (0.4)
重篤	1 (0.4)	1 (0.2)
日和見感染でない	2 (0.7)	1 (0.2)
重篤	1 (0.4)	0
日和見感染 [2]	0	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)
全ての帯状疱疹 [3]	13 (4.6)	18 (3.2)
重篤	0	1 (0.2)
日和見感染でない	13 (4.6)	17 (3.1)
重篤	0	1 (0.2)
日和見感染 [2]	0	1 (0.2)
播種性	0	1 (0.2) [5]
敗血症	3 (1.1)	6 (1.1)
重篤	2 (0.7)	4 (0.7)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28

1. 注目すべき有害事象として特定した感染症のうち重篤なもの（重篤な有害事象で SOC「感染症および寄生虫症」に該当したものとは関連しない）
2 治験依頼者の判定に基づく
3.全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない
4. ベリムマブ 200 mg 群で、集計データに含まれず後から日和見感染と GSK に追加判定された 1 例あり
5. 非重篤な播種性の帯状疱疹

13.3.6.4. うつ病及び自殺／自傷

注目すべき有害事象であるうつ病及び自殺／自傷について、CMQ 及び事前に規定した PT リストに基づき解析した。

CMQ で特定したうつ病の発現割合は、プラセボ群 3.6%及びベリムマブ 200 mg 群 2.7%であり、SMQ で特定した自殺／自傷の発現割合はプラセボ群 0%及びベリムマブ 200 mg 群 0.4%であった（表 28）。重篤な有害事象に該当する自殺／自傷の発現割合は、SMQ に基づ

く場合はプラセボ群 0%及びベリムマブ 200 mg 群 0.2%であり、治験依頼者の判定に基づく場合はプラセボ群 0%及びベリムマブ 200 mg 群 0.4%であり、両群とも低かった。ベリムマブ 200 mg 群に認められた注目すべき有害事象である自殺／自傷の発現事象はいずれも自殺念慮であり、自殺行為、自殺企図又は自殺既遂は認められなかった。

表 28　うつ病及び自殺／自傷（二重盲検期）（ITT 集団）

注目すべきカテゴリーの有害事象	プラセボ群 N=280 n (%)	200 mg 群 N=556 n (%)
うつ病及び自殺／自傷 [1]	10 (3.6)	17 (3.1)
うつ病	10 (3.6)	15 (2.7)
自殺／自傷 [2]	0	2 (0.4)
重篤	0	1 (0.2)
重篤な自殺／自傷（GSK 判定）[3]	0	2 (0.4)
自殺念慮（GSK 判定）	0[4]	2 (0.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28
1. CMQ (MedDRA version 17.1) に基づく
2. SMQ (MedDRA version 17.1) に基づく。死亡に至った自殺／自傷はなかった
3. 治験依頼者の判定に基づく
4. プラセボ群で、集計データに含まれず後から自殺念慮と GSK に追加判定された 1 例あり

13.3.7. コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

自殺傾向について、来院毎に C-SSRS を用いて評価した。その結果、治験薬投与前（ベースライン以前）における自殺念慮又は自殺行為の既往の有無を問わず、プラセボ群の 2 例（0.7%）及びベリムマブ 200 mg 群の 7 例（1.3%）で二重盲検期のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた。治験薬投与期間中のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺行為がみられた被験者はいなかった。

13.3.8. 臨床検査値

投与開始後に臨床検査値の Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は、プラセボ群及びベリムマブ 200 mg 群で同程度であり、血液学的パラメータでは 7%未満、肝機能パラメータでは 2%未満、電解質パラメータでは 1%未満、その他の血液生化学的パラメータでは 3%未満であった（いずれも両群合わせた全体）。

2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合は、肝機能パラメータ、電解質パラメータ、その他の血液生化学的パラメータ及び尿検査パラメーターの各項目において、プラセボ群及びベリムマブ 200 mg 群で同程度であった。血液学的パラメータでは 2 項目（好中球、ヘモグロビン）で、2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合に両群間で差異がみられた。好中球減少はプラセボ群 8.7%及びベリムマブ 200 mg 群 11.0%にみられ、ヘモグロビン減少はプラセボ群 6.5%、ベリムマブ 200 mg 群 3.6%にみられた。好中球減少については、2 グレード以上の悪化のほとんどが Grade 0 から Grade 2 への悪化であった。両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

13.3.9. 免疫原性

二重盲検期において、一時的又は持続的なベリムマブに対する免疫原性応答を示した被験者はなかった。

13.3.10. バイタルサイン

平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は、ベースラインから 52 週時までの間で変動はみられなかった。また、平均体重については、両群共に 52 週時においてベースラインからわずかな増加がみられた。

13.3.11. 医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合及び誤動作

医療機器の誤動作が 6 件報告された（投与時にプランジャーが押せない：4 件、プランジャー棒がシリンジから外れた：1 件、針が曲がっていた：1 件）。プランジャー棒がシリンジから外れた 1 件については被験者がプランジャー棒を回して取りつけたのちに皮下投与し、それ以外は被験者が新しい治験薬にて投与を行った。いずれも医療機器の事故には該当せず、また安全性には影響しないと結論づけられた。

13.3.12. 妊娠

二重盲検期において、11 件の妊娠が報告された（プラセボ群 3 件、ベリムマブ 200 mg 群 8 件）。ベリムマブ 200 mg 群の 8 件のうち、4 件は正常出産（先天異常なし）、2 件は自然流産、1 件は人工流産、1 件は妊娠中との報告であった。

13.4. 患者報告アウトカムの結果（二重盲検期）

13.4.1. FACIT-F

平均 FACIT-F スコアは、プラセボ群及びベリムマブ 200 mg 群ともにベースラインから増加（改善）し、その改善の程度はベリムマブ 200 mg 群でより大きかった（図 4）。52 週時のベースラインからの変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で 2.7 及びベリムマブ 200 mg 群で 4.4 であり、両群間に統計学的有意差が認められた（群間差 1.6、95%CI：0.3, 2.9、p=0.0130）。

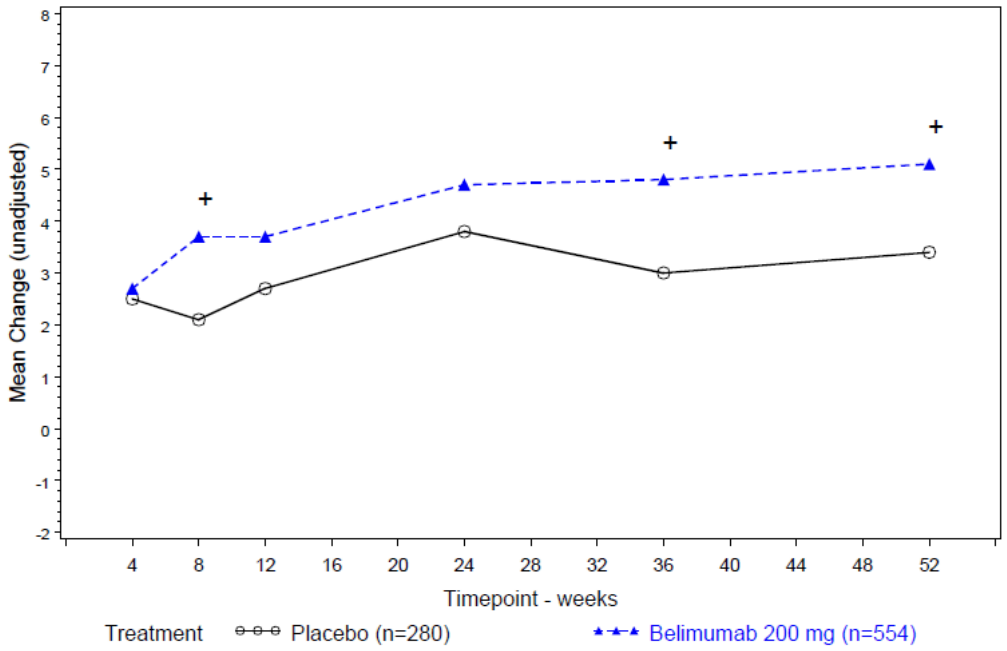


図 4　FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量（二重盲検期）（LOCF、ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.72
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 点 vs. ≥10 点）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較し算出した。

52 週時の FACIT-F スコアで MCID を超える改善（4 点以上）がみられた被験者割合は、プラセボ群で 36.1%、ベリムマブ 200 mg 群で 44.4%であり、ベリムマブ 200 mg 群がプラセボ群よりも有意に高かった（オッズ比 1.42、95%CI：1.05, 1.94、p=0.0245）。

13.5. 薬物動態の結果（二重盲検期）

ベリムマブ投与後の PK 用検体を 1 検体以上採取し分析できた被験者を対象として、PK 解析を行った。なお、PK 集団には、ベリムマブ 200 mg 群の 554 例に加えてプラセボ群の 1 例（治験中止 8 週間後のフォローアップ期の 6 日前にベリムマブ点滴静注を受けた）を含むが、集計にはベリムマブ 200 mg 群のみを対象とした。

二重盲検期の血清中ベリムマブ濃度（中央値）の推移を図 5 に示す。血清中ベリムマブ濃度の中央値は、Day 112（99 μg/mL）及び Day 168（105 μg/mL）に最高値を示した。Day 364／中止時における血清中濃度の中央値は 87 μg/mL であった。

なお、ベリムマブの曝露量はベースラインの体重が重い被験者ほど減少した。体重の四分位数別（<55.05 kg、55.05～<65.15 kg、65.15～<78.25 kg、≥78.25 kg）の Day 168 の血清中濃度（中央値）はそれぞれ 123.3 μg/mL、118.1 μg/mL、98.4 μg/mL 及び 77.3 μg/mL であり、PK 集団全体の血清中濃度（105 μg/mL）と比べるとそれぞれ+18%、+13%、-6%及び-26%であった。また、ベリムマブの曝露量は BMI の増加に伴う減少もみられた。

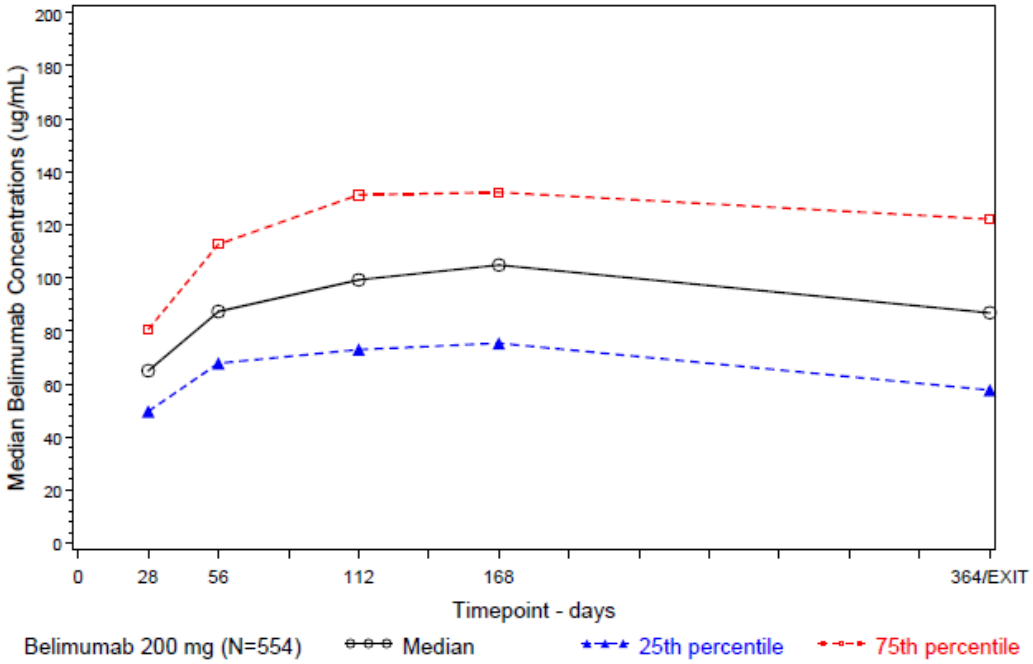


図 5　　血清中ベリムマブ濃度の中央値（二重盲検期）（PK 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 5.1

なお、本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度データは母集団薬物動態解析にも使用し、解析結果は別途報告する予定である。

13.6. バイオマーカーの結果（二重盲検期）

13.6.1. 免疫グロブリン

ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて IgG の有意な減少が 8 週時から 52 週時まで持続してみられた（図 6）。52 週時の IgG 値のベースラインからの変化率（調整済平均値）は、プラセボ群で 0.9%及びベリムマブ 200 mg 群で-9.5%であった。IgG 値のベースラインからの平均変化量においても同様の結果が得られた。

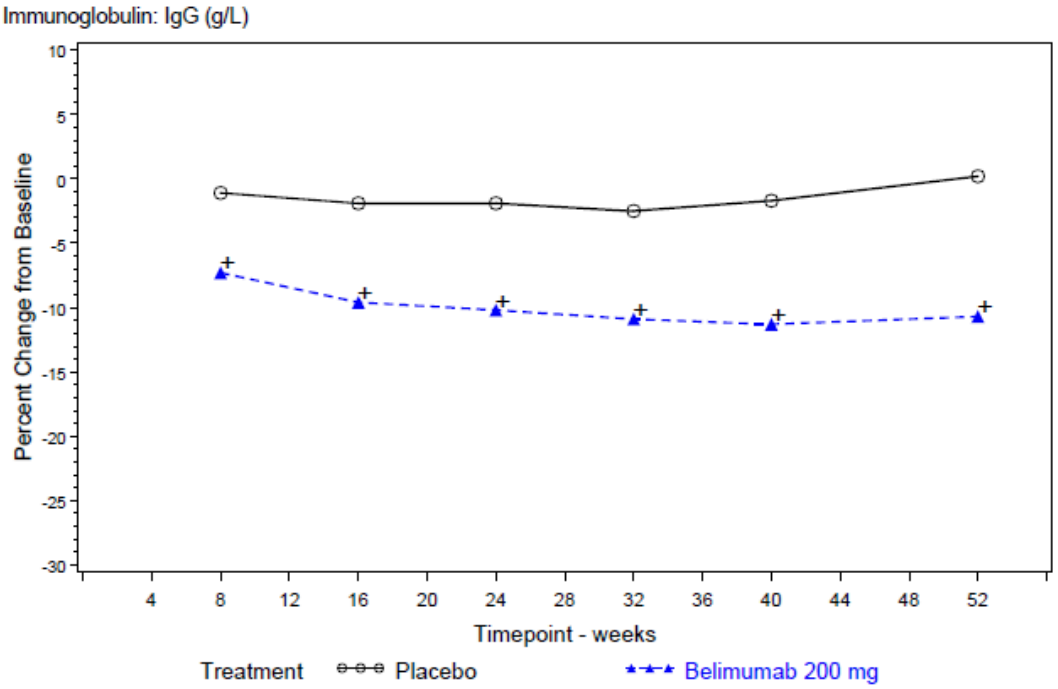


図 6　IgG 値のベースラインからの平均変化率（二重盲検期）（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 4.1
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの免疫グロブリン値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較し算出した。

IgA 及び IgM においても、ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて有意な減少が IgA では 8 週時、IgM では 16 週時からみられ、52 週時まで持続した。52 週時の IgA 値の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で 3.0%及びベリムマブ 200 mg 群で-11.7%であり、IgM 値の変化率（調整済平均値）はプラセボ群で-5.6%及びベリムマブ 200 mg 群で-32.4%であった。ベースラインからの平均変化量においても、IgA 及び IgM 共に同様の結果が得られた。

13.6.2.　自己抗体

抗 dsDNA 抗体

二重盲検期の 4 週時及びその後の各来院時点における抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化量及び変化率（中央値）について、ノンパラメトリック感度解析により検討した。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体価が測定可能であった被験者については、ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群と比較して抗 dsDNA 抗体の有意な減少が 4 週時からみられた（図 7）。この有意な減少は 52 週時まで持続し、52 週時の変化量（中央値）はプラセボ群で-39.0 IU/mL 及びベリムマブ 200 mg 群で-89.5 IU/mL であり（p=0.0002）、52 週時の変化率（中央値）はプラセボ群で-40.6%及びベリムマブ 200 mg 群で-56.1%であった（p<0.0001）。

ベースライン時の抗 dsDNA 抗体の有無を問わず、全ての被験者を対象として抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化量及び変化率を算出しても、同様の結果が認められた。

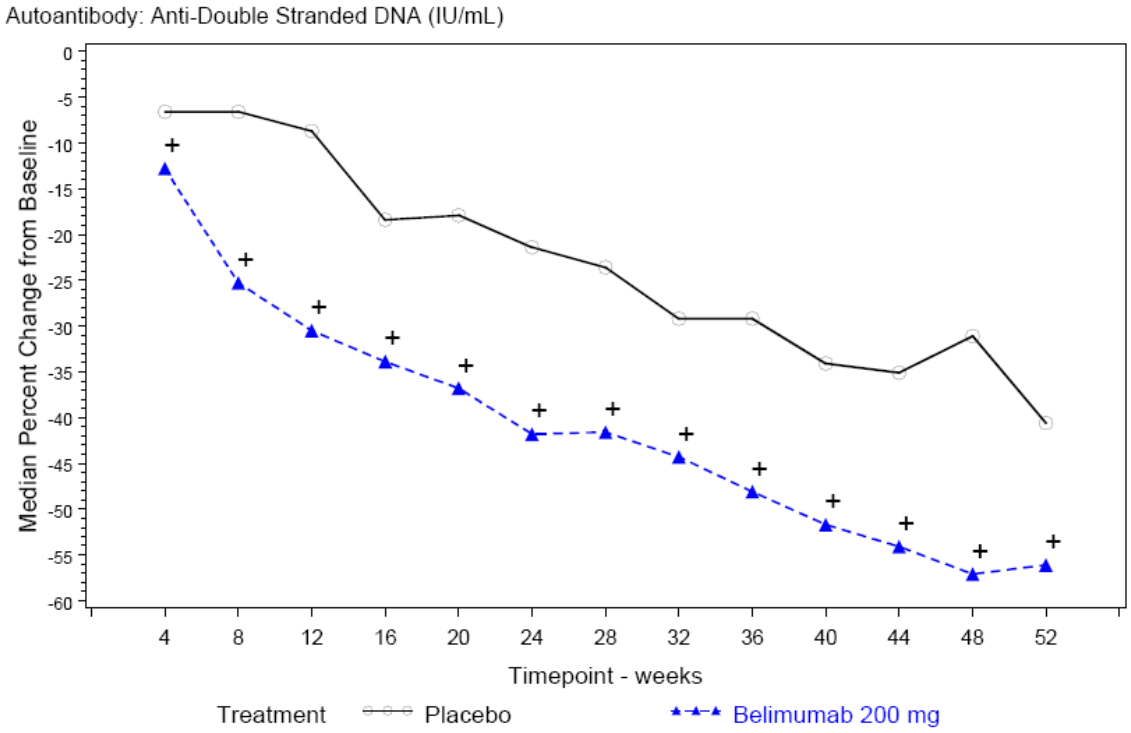


図 7　　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化率（二重盲検期）（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 104.4
+: p 値<0.05
注：p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較し算出した。

ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のうち、プラセボ群では 15%及びベリムマブ 200 mg 群では 18%の被験者が 52 週時に陰性に転化していた。逆に、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陰性であった被験者においては、プラセボ群では 8%及びベリムマブ 200 mg 群では 5%の被験者が 52 週時に陽性に転化していた。

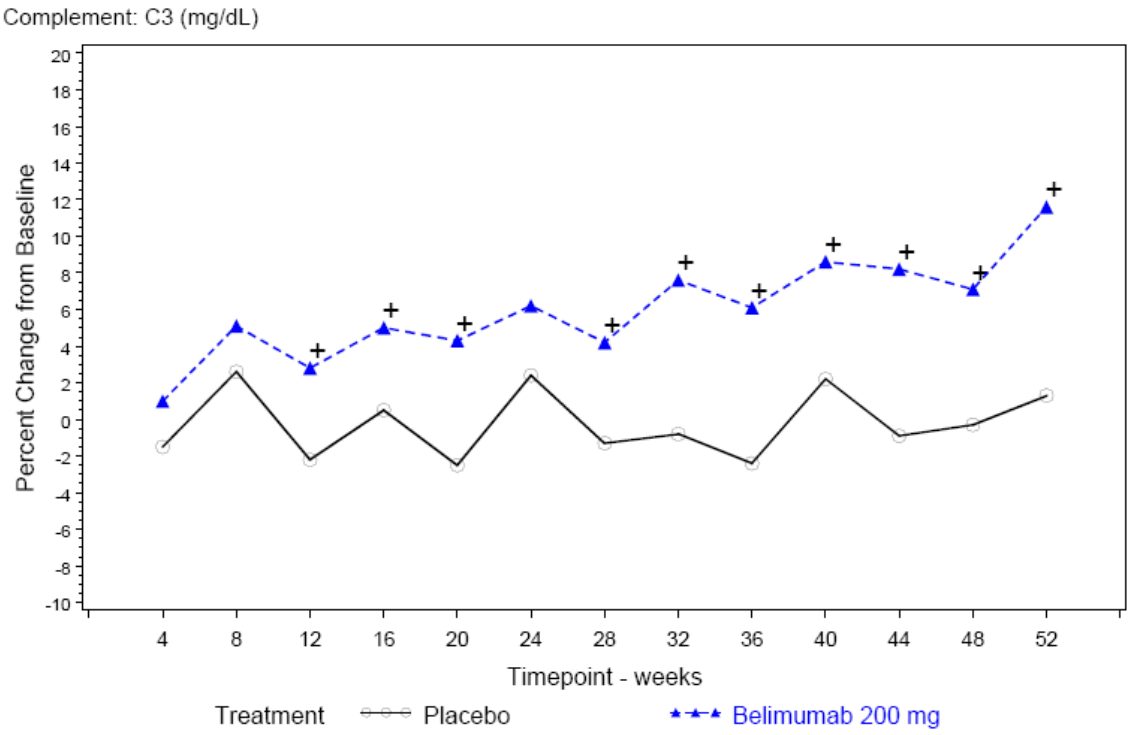
その他の自己抗体

抗リン脂質抗体［aCL（IgA、IgG、IgM サブタイプ）、抗 β_2 糖タンパク質 1 抗体（IgA、IgG、IgM サブタイプ）］、ループス抗凝固因子（aPTT-LA、dRVVT）、及び抗可溶性核抗原抗体（抗リボソーム P 抗体、抗リボ核蛋白質抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Sm 抗体）について、それぞれベースライン時に陽性であった被験者を対象とし、52 週時のベースラインからの変化率を検討した。プラセボ群と比較してベリムマブ 200 mg 群で有意な減少がみられたのは、aCL の IgM サブタイプ（p=0.0170）、抗 β_2 糖タンパク質 1 抗体の IgA サブタイプ（p=0.0020）、抗リボ核蛋白質抗体（p=0.0069）、抗リボソーム蛋白抗体（p=0.0049）、及び抗 Sm 抗体（p=0.0045）であった。なお、一部の自己抗体については検査対象者が少数であったために、これらの結果について十分に意味のある解釈をすることはできなかった。

これらの自己抗体がベースライン時に陽性であった被験者のうち、ベリムマブ 200 mg 群で 52 週時に陰性に転化した被験者の割合はプラセボ群と同程度もしくは数値的に高かった。ただし、これらの自己抗体のほとんどについては、大半の被験者でベースライン時の状態から変化はなかった。抗リン脂質抗体及びループス抗凝固因子抗体は長期的アウトカムとして重要であり、ベリムマブ 200 mg 群でより優れている傾向が認められた。

13.6.3. 補体（C3、C4）

ベリムマブ 200 mg 群では全般的に 52 週間を通して C3 値及び C4 値がプラセボ群に比べてベースラインから増加した（図 8）。C3 値のベースラインからの平均変化率では、28 週時（プラセボ群-1.3%、ベリムマブ 200 mg 群 4.2%、以下同順）から 52 週時（1.3%、11.6%）を通して両群間に統計学的有意差が認められた。C4 値のベースラインからの平均変化率では、4 週時（1.5%、9.8%）から 52 週時（7.0%、33.1%）を通して両群間に統計学的有意差が認められた。



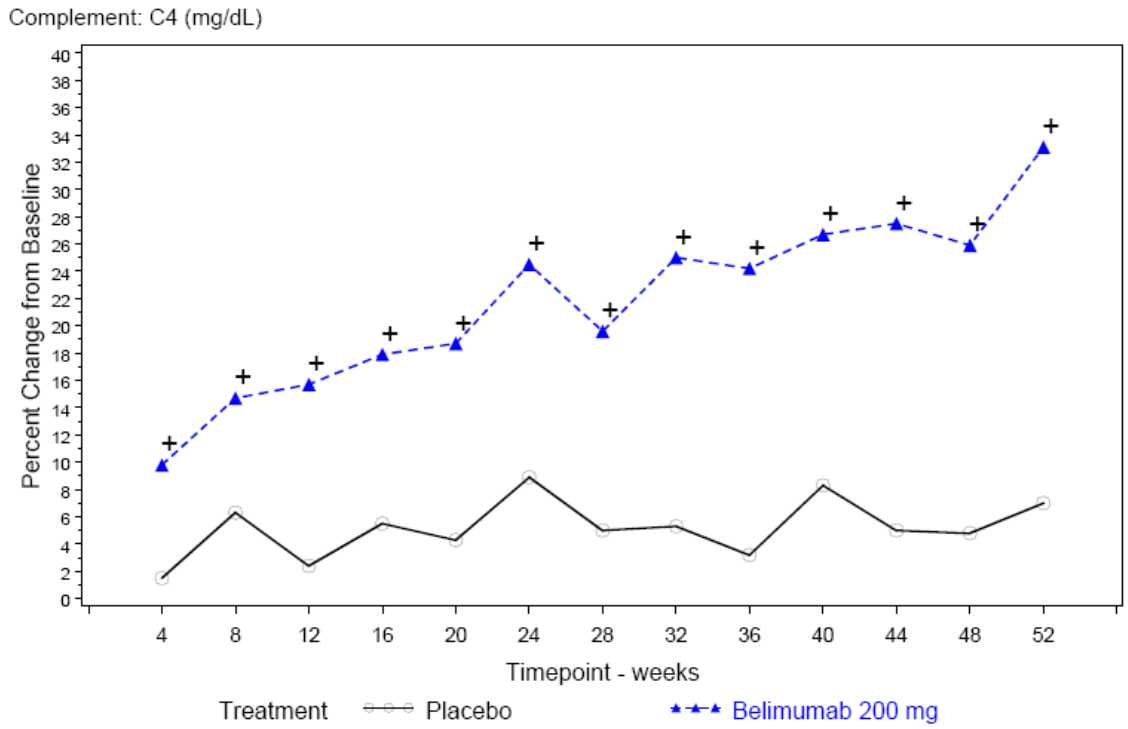


図 8　　C3 及び C4 のベースラインからの平均変化率（二重盲検期）（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 4.7
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの補体、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≤9 vs. ≥10）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較し算出した。

13.6.4. B 細胞サブセット

CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化 B 細胞

24、52 週時の CD19+及び CD20+ B 細胞数について、ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて有意にベースラインから減少した。CD19+B 細胞のベースラインからの減少率の中央値は、24 週時ではプラセボ群 2%及びベリムマブ 200 mg 群 33%であり、52 週時ではプラセボ群 10%及びベリムマブ 200 mg 群 58%であった。また、ナイーブ B 細胞についても、8、24、52 週時においてベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて有意にベースラインから減少した。活性化 B 細胞については、両群間に有意差はみられなかった。

メモリーB 細胞

ベリムマブ 200 mg 群では、メモリーB 細胞数のベースラインからの増加がみられた。メモリーB 細胞数のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群では 8、24、52 週時と増加がみられなかったのに対して（-20～0%）、ベリムマブ 200 mg 群では 8 週時 150%まで増加した後、24 週時 86%、52 週時 22%と経時的に減少した。

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞

形質細胞様細胞及び形質細胞のベースラインからの減少率（中央値）は、ベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群で同様であった。Transitional B 細胞の減少率（中央値）については両群間で有意差がみられ（p<0.0001）、52 週時はベリムマブ 200 mg 群で 62%及びプラセボ群で 3%であった。SLE サブセットについても、両群間で有意差がみられ（p<0.0001）、52 週時の減少率はベリムマブ 200 mg 群で 56%及びプラセボ群で 18%であった。これらの形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞については B 細胞内の割合が少なく、また被験者間のばらつきがより大きいため、結果の解釈には留意すべきである。

14. オープンラベル期の結果

14.1. 治験対象集団の結果（オープンラベル期）

14.1.1. 被験者の内訳

二重盲検期を完了した 677 例のうち 662 例がオープンラベル期に移行し、治験薬の投与を 1 回以上受けた（ITT 集団）。二重盲検期からオープンラベル期へ移行した被験者の内訳は、プラセボ群からベリムマブ 200 mg 群（プラセボ－200 mg 群）へ移行した被験者が 206 例、ベリムマブ 200 mg 群からベリムマブ 200 mg 群（200 mg－200 mg 群）へ移行した被験者が 456 例であった（表 29）。

表 29　地域別の被験者の組入れ状況（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
米国／カナダ	56 (27.2)	109 (23.9)	165 (24.9)
東欧	48 (23.3)	112 (24.6)	160 (24.2)
アジア	49 (23.8)	94 (20.6)	143 (21.6)
米州（米国／カナダを除く）	39 (18.9)	101 (22.1)	140 (21.1)
西欧／オーストラリア／イスラエル	14 (6.8)	40 (8.8)	54 (8.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.6
注：カナダ、オーストラリア、イスラエルから組み入れられた被験者はなかった。

オープンラベル期の被験者の内訳を表 30 に示す。大部分の被験者（94.4%）が 24 週のオープンラベル期を完了した。中止例は、プラセボ－200 mg 群（7.3%）が 200 mg－200 mg 群（4.8%）より多かった。両群共に最も多かった中止理由は有害事象であった。

表 30　被験者の内訳（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
オープンラベル期の 24 週完了	191 (92.7)	434 (95.2)	625 (94.4)
オープンラベル期の 24 週完了前に試験中止	15 (7.3)	22 (4.8)	37 (5.6)
有害事象	5 (2.4)	13 (2.9)	18 (2.7)
その他 [1]	4 (1.9)	3 (0.7)	7 (1.1)
被験者の希望	4 (1.9)	1 (0.2)	5 (0.8)
病勢進行／有効性欠如	1 (0.5)	3 (0.7)	4 (0.6)
追跡不能	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.2)	1 (0.2)
治験責任医師による判断	0	0	0

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.1, Listing 11.1
注：200 mg－200 mg 群の 1 例（US062-000003）は、CRF の study completion のページでは有害事象による中止と記録されているが、治験薬の投与中止に至った有害事象の集計には含まれていない（当該有害事象は二重盲検期に発現したが、オープンラベル期開始までに治験薬の投与を中止していないため）。
1. プラセボ－200 mg 群の 3 例（1.5%）及び 200 mg－200 mg 群の 1 例（0.2%）の合計 4 例（0.6%）は、妊娠のため中止した。

14.1.2. 解析対象集団

オープンラベル期に治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 662 例（プラセボ－200 mg 群 206 例、200 mg－200 mg 群 456 例）を ITT 集団とした。

14.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた（表 31）。被験者の大部分（94.6%）は女性であった。平均年齢は 38.7 歳で、65 歳以上の割合は 1.8%であった。ITT 集団における人種構成は、白人（60.9%）が大部分を占め、次いでアジア人が 22.2%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 8.5%であった。

表 31　人口統計学的特性（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
性別、n (%)			
女性	196 (95.1)	430 (94.3)	626 (94.6)
男性	10 (4.9)	26 (5.7)	36 (5.4)
人種、n (%) [1]			
白人	126 (61.2)	277 (60.7)	403 (60.9)
アジア人	49 (23.8)	98 (21.5)	147 (22.2)
黒人－アフリカ系アメリカ人	16 (7.8)	40 (8.8)	56 (8.5)
アラスカ先住民又はアメリカインディアン	15 (7.3)	40 (8.8)	55 (8.3)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Mixed race	2 (1.0)	6 (1.3)	8 (1.2)
民族、n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	59 (28.6)	135 (29.6)	194 (29.3)
非ヒスパニック／ラテン民族	147 (71.4)	321 (70.4)	468 (70.7)
年齢 (歳)、n	206	456	662
平均値 (SD)	39.4 (12.04)	38.3 (11.77)	38.7 (11.86)
範囲	18, 73	18, 77	18, 77
年齢 (歳)、n (%)			
45 歳以下	147 (71.4)	326 (71.5)	473 (71.5)
45 歳超～65 歳未満	55 (26.7)	122 (26.8)	177 (26.7)
65 歳以上	4 (1.9)	8 (1.8)	12 (1.8)
65 歳以上～75 歳未満	4 (1.9)	7 (1.5)	11 (1.7)
75 歳以上	0	1 (0.2)	1 (0.2)
BMI (kg/m^2)、n	206	456	662
平均値 (SD)	26.38 (7.472)	26.03 (6.309)	26.14 (6.689)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.6, Table 11.7
1. 症例報告書で複数の人種カテゴリーにチェックされた被験者は、事前に規定した優先順位に従いいずれかの人種カテゴリー1 つでカウントし集計した。

BEL112341 試験のオープンラベル期における各投与群のベースライン値は、ベリムマブの初回投与前の値とした。すなわち 200 mg－200 mg 群は二重盲検期の Day 0 の値とし、プラセボ－200 mg 群は二重盲検期の 52 週時の値とした。ベースライン値はベリムマブの初回投与前の値としたため、被験者のベースラインの疾患活動性は、プラセボ－200 mg 群が 200 mg－200 mg 群より低かった。これはプラセボ－200 mg 群では二重盲検期において疾患

活動性が改善したことを反映していた。オープンラベル期への移行は、二重盲検期を完了した被験者のみを対象としたことに留意する。

ベースラインの疾患活動性を表 32 に示す。プラセボ－200 mg 群の被験者のベースラインの疾患活動性は 200 mg－200 mg 群より低く、BILAG でカテゴリーA 又はカテゴリーB の臓器系病変がない被験者、SELENA SLEDAI スコアが低い被験者及び PGA スコアが低い被験者の割合が高かった。200 mg－200 mg 群では、BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変が 2 つ以上であった被験者の割合及び PGA スコアが 1 超であった被験者の割合が、プラセボ－200 mg 群より高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は、プラセボ－200 mg 群（5.8）が 200 mg－200 mg 群（10.4）より低く、ベースラインの PGA スコアの平均値も、プラセボ－200 mg 群（0.76）が 200 mg－200 mg 群（1.58）より低かった。

表 32　ベースラインの疾患活動性（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
SLE 疾病期間 (年)[1]、n	206	456	662
平均値 (SD)	7.2 (6.62)	6.5 (6.56)	6.7 (6.58)
BILAG、n (%)[2]			
1A 以上及び／又は 2B 以上	42 (20.4)	314 (68.9)	356 (53.8)
1A 以上	5 (2.4)	69 (15.1)	74 (11.2)
1B 以上	123 (59.7)	405 (88.8)	528 (79.8)
0A かつ 0B	79 (38.3)	26 (5.7)	105 (15.9)
SELENA SLEDAI 分布、n (%)			
0～3 点 [3]	55 (26.7)	2 (0.4)	57 (8.6)
9 点以下	169 (82.0)	171 (37.5)	340 (51.4)
10～11 点	17 (8.3)	130 (28.5)	147 (22.2)
12 点以上	20 (9.7)	155 (34.0)	175 (26.4)
SELENA SLEDAI スコア (点)、n	206	456	662
平均値 (SD)	5.8 (3.90)	10.4 (3.16)	9.0 (4.03)
SLE flare、n (%)			
1 回以上の SLE flare	21 (10.2)	51 (11.2)	72 (10.9)
1 回以上の重度の SLE flare	2 (1.0)	4 (0.9)	6 (0.9)
PGA スコア、n (%)			
0～1 点	122 (59.2)	29 (6.4)	151 (22.8)
1 超～2.5 点	84 (40.8)	423 (92.8)	507 (76.6)
2.5 点超	0	3 (0.7)	3 (0.5)
Missing	0	1	1
PGA スコア (点)、 n	206	455	661
平均値（SD）	0.76 (0.554)	1.58 (0.411)	1.32 (0.597)
SLICC 障害指数 (点)、n	206	456	662
平均値 (SD)	0.7 (1.20)	0.6 (0.99)	0.6 (1.06)
尿蛋白、n (%)			
2 g/24 hr 超	9 (4.4)	11 (2.4)	20 (3.0)
尿蛋白 (g/24 hr)、n	202	456	658
平均値 (SD)	0.39 (0.892)	0.35 (0.626)	0.36 (0.718)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.8, Table 12.1, Listing 12.2

1. 罹病期間は（スクリーニング日－SLE の診断日＋1 日）／365.25 とした。
2. 複数のカテゴリーに含まれる被験者が存在する可能性あり。
   - 1A 以上及び／又は 2B 以上：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
   - 1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
   - 1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
   - 0A かつ 0B：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
3. 200 mg－200 mg 群の 2 例及びプラセボ－200 mg 群の 55 例は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった。

オープンラベル期における SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変を表 33 に示す。ベースライン時に大部分の被験者でみられたのは粘膜皮膚（76.3%）、免疫系（75.5%）、筋骨格系（63.6%）であった。200 mg－200 mg 群ではプラセボ－200 mg 群に比べ粘膜皮膚系及び筋骨格系の臓器系病変がみられた被験者の割合が高かった。

表 33　ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変（ITT 集団）

臓器系	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
粘膜皮膚系	108 (52.4)	397 (87.1)	505 (76.3)
免疫系	151 (73.3)	349 (76.5)	500 (75.5)
筋骨格系	54 (26.2)	367 (80.5)	421 (63.6)
腎系	24 (11.7)	42 (9.2)	66 (10.0)
血管系	7 (3.4)	39 (8.6)	46 (6.9)
血液系	10 (4.9)	30 (6.6)	40 (6.0)
心血管系及び呼吸器系	4 (1.9)	20 (4.4)	24 (3.6)
中枢神経系	1 (0.5)	7 (1.5)	8 (1.2)
全身症状	0	6 (1.3)	6 (0.9)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.9

オープンラベル期のベースラインにおいて、抗 dsDNA 抗体が陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 69.5%であり、200 mg－200 mg 群（73.0%）の被験者の割合がプラセボ－200 mg 群（61.8%）より高かった（表 34）。補体（C3、C4）が低値であった被験者は、それぞれ 44.2%及び 24.8%であった。

表 34　ベースラインのバイオマーカー（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
抗 dsDNA 抗体、n	204	456	660
陽性 (30 IU/mL 以上)、n (%)	126 (61.8)	333 (73.0)	459 (69.5)
平均値 (SD)、IU/mL	166.53 (290.569)	481.36 (1465.819)	384.05 (1237.217)
IgG 抗体、n	205	456	661
平均値 (SD)、g/L	14.925 (4.6245)	15.602 (5.7127)	15.392 (5.4044)
LLN (6.94 g/L)未満、n (%)	5 (2.4)	9 (2.0)	14 (2.1)
ULN (16.18 g/L)超、n (%)	73 (35.4)	177 (38.8)	250 (37.8)
IgA 抗体、n	205	456	661
平均値 (SD)、g/L	3.369 (1.4134)	3.284 (1.6766)	3.310 (1.5990)
LLN (0.81 g/L)未満、n (%)	2 (1.0)	5 (1.1)	7 (1.1)
ULN (4.63 g/L)超、n (%)	32 (15.5)	70 (15.4)	102 (15.4)
IgM 抗体、n	205	456	661
平均値 (SD)、g/L	1.094 (0.6845)	1.127 (0.7864)	1.117 (0.7559)
LLN (0.48 g/L)未満、n (%)	35 (17.0)	57 (12.5)	92 (13.9)
ULN (2.71 g/L)超、n (%)	5 (2.4)	17 (3.7)	22 (3.3)
補体 (C3)、n	204	456	660
平均値 (SD) 、mg/dL	99.657 (35.8014)	97.969 (31.4883)	98.491 (32.8637)
低値 (90 mg/dL 未満)、n (%)	91 (44.6)	201 (44.1)	292 (44.2)
補体 (C4)、n	204	456	660
平均値 (SD) 、mg/dL	16.971 (9.5783)	16.257 (9.4139)	16.477 (9.4635)
低値 (10 mg/dL 未満)、n (%)	45 (22.1)	119 (26.1)	164 (24.8)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.10, Table 11.11, Table 14.4, Table 14.8

14.1.4.　前治療及び併用療法

オープンラベル期のベースラインにおける SLE 標準治療薬（併用制限）の使用状況は、両群間で同様であった（表 35）。ベースラインにおけるステロイド平均投与量が 7.5 mg/日

超（prednisone として換算）であった被験者の割合（56.9%）が最も高く、200 mg－200 mg 群（60.3%）の被験者の割合がプラセボ－200 mg 群（49.5%）より高かった。また、ベースラインにおけるステロイド平均投与量は、200 mg－200 mg 群（10.7 mg/日）がプラセボ－200 mg 群（9.2 mg/日）より高かった。

表 35　ベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
ステロイド平均投与量[1]、n (%)			
0 mg/日	32 (15.5)	58 (12.7)	90 (13.6)
0 超～7.5 mg/日以下	72 (35.0)	123 (27.0)	195 (29.5)
7.5 mg/日超	102 (49.5)	275 (60.3)	377 (56.9)
ステロイド平均投与量 (mg/日)			
n	206	456	662
平均値 (SD)	9.2 (7.79)	10.7 (7.82)	10.3 (7.84)
SLE 標準治療薬の使用割合、n (%)			
ステロイド	174 (84.5)	398 (87.3)	572 (86.4)
抗マラリア薬	138 (67.0)	327 (71.7)	465 (70.2)
免疫抑制剤	97 (47.1)	203 (44.5)	300 (45.3)
アスピリン	34 (16.5)	76 (16.7)	110 (16.6)
NSAID	52 (25.2)	101 (22.1)	153 (23.1)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.12
1. ステロイド量は prednisone として換算

多くの被験者が SLE 標準治療薬を複数併用しており、ステロイド+抗マラリア薬を使用している被験者の割合が最も高かった（36.9%）。ステロイド、免疫抑制剤又は抗マラリア薬のいずれか単剤での使用例は 18.4%であった（表 36）。

表 36　ベースライン時のステロイド・免疫抑制剤・抗マラリア薬の使用状況（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
ステロイド+抗マラリア薬	72 (35.0)	172 (37.7)	244 (36.9)
ステロイド+免疫抑制剤+抗マラリア薬	41 (19.9)	112 (24.6)	153 (23.1)
ステロイド+免疫抑制剤	38 (18.4)	70 (15.4)	108 (16.3)
ステロイドのみ	23 (11.2)	44 (9.6)	67 (10.1)
抗マラリア薬のみ	11 (5.3)	31 (6.8)	42 (6.3)
免疫抑制剤+抗マラリア薬	14 (6.8)	12 (2.6)	26 (3.9)
免疫抑制剤のみ	4 (1.9)	9 (2.0)	13 (2.0)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.13
注：その他に NSAID 使用中であった被験者がプラセボ－200 mg 群で 3 例、200 mg－200 mg 群で 3 例あり、SLE 治療薬の使用がなかった被験者は 200 mg－200 mg 群に 3 例あった。

14.1.5.　治療への曝露及び遵守状況

オープンラベル期における治験薬の曝露状況を表 37 に示す。オープンラベル期における治験薬の曝露状況は両群間で同様であった。曝露期間の中央値（範囲）は、プラセボ－200 mg 群が 168.0 日（7～185 日）、200 mg－200 mg 群が 168.0 日（14～192 日）であった。

両群共に被験者の大部分（97%）は治療を遵守した。治療遵守率は、プラセボ－200 mg 群 97%、200 mg－200 mg 群 98%であった。

表 37　治験薬の曝露状況（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
曝露期間 (日)[1]			
n	206	456	662
平均値 (SD)	161.1 (29.55)	163.7 (22.89)	162.9 (25.16)
中央値	168.0	168.0	168.0
(範囲)	(7, 185)	(14, 192)	(7, 192)
投与回数、n (%)			
1～12 回	10 (4.9)	15 (3.3)	25 (3.8)
13～23 回	34 (16.5)	85 (18.6)	119 (18.0)
23 回超	162 (78.6)	356 (78.1)	518 (78.2)
治療遵守率 [2]			
n	206	456	662
平均値 (SD)	96.91 (11.967)	97.61 (7.637)	97.39 (9.201)
中央値	100.00	100.00	100.00
(範囲)	(8.3, 100.0)	(15.0, 100.0)	(8.3, 100.0)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.5

1. 曝露期間＝最終投与日－初回投与日＋7
2. 遵守率 ＝100×（処方数－未投与数）／処方数

14.2. 有効性の結果（オープンラベル期）

オープンラベル期の有効性評価に際しては、二重盲検期を完了した被験者のみを対象としていること、プラセボ－200 mg 群では 200 mg－200 mg 群に比べてベリムマブ 200 mg への総曝露期間が短く、ベリムマブ投与前のベースライン（二重盲検期の 52 週時）の疾患活動性が低いこと、オープンラベル期のデータは統計学的な仮説検定を行っていないことに留意する必要がある。

14.2.1. SRI レスポンダー率

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率を表 38 に示す。オープンラベル期 6 ヵ月間のベリムマブ 200 mg 皮下投与により、SRI レスポンスの改善がみられた。オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率は、両群合わせた全体で 61.4%であった。群別では、プラセボ－200 mg 群で 16.1%、200 mg－200 mg 群で 76.3%であった。

表 38　24 週時／終了時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
SRI レスポンダー, n/n (%)	23/143 (16.1)	332/435 (76.3)	355/578 (61.4)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.1
注：次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg－200 mg 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった 200 mg－200 mg 群の 2 例とプラセボ－200 mg 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg－200 mg 群の 18 例とプラセボ－200 mg 群の 8 例。

SRI の構成要素へのレスポンス

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI の構成要素を表 39 に示す。

オープンラベル期 6 ヵ月間のベリムマブ 200 mg 皮下投与により、SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善（減少）は持続した。オープンラベル期 24 週時／終了時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者割合は、両群合わせた全体で 64.0%であった（プラセボ－200 mg 群で 17.5%、200 mg－200 mg 群で 79.3%）。また、PGA の悪化がなかった被験者割合、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がなくカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上なかった被験者割合は、いずれも 95.3%であった。

表 39　24 週時／終了時の SRI の構成要素へのレスポンス（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善			
24 週時, n	143	435	578
レスポンダー, n (%)	25 (17.5)	345 (79.3)	370 (64.0)
PGA の悪化なし			
24 週時, n	143	435	578
レスポンダー, n (%)	125 (87.4)	426 (97.9)	551 (95.3)
BILAG で 1A/2B の悪化なし			
24 週時, n	143	435	578
レスポンダー, n (%)	134 (93.7)	417 (95.9)	551 (95.3)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.2
注：次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg－200 mg 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった 200 mg－200 mg 群の 2 例とプラセボ－200 mg 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg－200 mg 群の 18 例とプラセボ－200 mg 群の 8 例。

SRI ノンレスポンダーの内訳

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 40 に示す。オープンラベル期 24 週時／終了時に SRI レスポンスが得られなかった理由のうち最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、両群合わせた全体で 36.0%であった（プラセボ－200 mg 群で 82.5%、200 mg－200 mg 群で 20.7%）。

表 40　24 週時／終了時の SRI ノンレスポンダーの内訳（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
n	143	435	578
SRI レスポンダー	23 (16.1)	332 (76.3)	355 (61.4)
SRI ノンレスポンダー	120 (83.9)	103 (23.7)	223 (38.6)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満	118 (82.5)	90 (20.7)	208 (36.0)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上	2 (1.4)	13 (3.0)	15 (2.6)
PGA の悪化	0	2 (0.5)	2 (0.3)
BILAG で 1A/2B の悪化	1 (0.7)	11 (2.5)	12 (2.1)
PGA の悪化、かつ BILAG で 1A/2B の悪化	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.3
注：次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg－200 mg 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった 200 mg－200 mg 群の 2 例とプラセボ－200 mg 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg－200 mg 群の 18 例とプラセボ－200 mg 群の 8 例。

SRI レスポンダーの感度分析

24 週時の SRI レスポンダー率についてオープンラベル期を完了した被験者集団（Completers 集団）を対象とする感度分析を行った結果、24 週時／終了時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）と一致した結果が得られた（表 41）。

表 41　24 週時の SRI レスポンダー率の感度分析（Completers 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=191	200 mg－200 mg 群 N=434	合計 N=625
SRI レスポンダー, n/n (%)	22/136 (16.2)	327/419 (78.0)	349/555 (62.9)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.4
注：次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg－200 mg 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった 200 mg－200 mg 群の 2 例とプラセボ－200 mg 群の 51 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg－200 mg 群の 12 例とプラセボ－200 mg 群の 4 例。

14.2.2. SLE flare

重度の SLE flare

24 週間のオープンラベル期に重度 SLE flare（SFI で定義）を発現した被験者割合は、両群合わせた全体で 2.1%であった（プラセボ－200 mg 群 1.0%、200 mg－200 mg 群 2.6%）（表 42）。なお、SLE flare の評価時期はオープンラベル期 24 週時／終了時のみであった。

表 42　最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
n (%)[1]	2 (1.0)	12 (2.6)	14 (2.1)
中央値(25%点, 75%点) (日)[2]	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
最初の重度の SLE Flare が発現するまでの期間 [3]			
n	2	12	14
中央値	168.5	169.0	169.0
範囲	167, 170	117, 194	117, 194
25%点, 75%点	167.0, 170.0	169.0, 170.0	169.0, 170.0

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.11
注：SELENA SLEDAI スコアの 12 点超への増加のみの重度 SLE flare は解析に含めない。重度の SLE flare が発現しなかった被験者では、オープンラベル期 24 週時以前の最後の来院時データを用いて打切りとした。死亡例では、重度の SLE flare が発現していない場合は死亡日で打切りとした。最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間は「最初の重度の SLE flare 発現日－オープンラベル期の治験薬投与開始日+1」とした。
1. 24 週間において SLE flare を発現した被験者の割合
2. イベント数が少なく推定値を算出できない場合は「-」で示す。
3. SLE flare を発現した被験者を対象とする。

SLE flare

24 週間のオープンラベル期に SLE flare を発現した被験者割合は、両群合わせた全体で 14.5%（96/662 例）であった［プラセボ－200 mg 群 18.4%（38/206 例）、200 mg－200 mg 群 12.7%（58/456 例）］。

14.2.3. ステロイド投与量

ステロイド投与量のベースラインからの変化

オープンラベル期 24 週時／終了時において、ステロイド 1 日投与量は全体としてベースラインから減量していた（表 43）。ステロイド 1 日投与量のベースラインからの平均変化量は、両群合わせた全体で-1.6 mg/日であった（プラセボ－200 mg 群で-0.1 mg/日、200 mg－200 mg 群で-2.3 mg/日）。

表 43　24 週時／終了時のステロイド投与量（mg/日）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
ベースライン, n	174	398	572
平均値(SD)	10.9 (7.31)	12.3 (7.13)	11.9 (7.21)
中央値	10.0	10.0	10.0
25%点, 75%点	(5.0,15.0)	(7.5, 15.0)	(6.8, 15.0)
範囲	(1, 40)	(3, 40)	(1, 40)
ベースラインからの変化量			
オープンラベル期 24 週時／終了時, n	161	367	528
平均値(SD)	-0.1 (2.11)	-2.3 (6.78)	-1.6 (5.85)
中央値	0.0	0.0	0.0
25%点, 75%点	(0.0,0.0)	(-2.5, 0.0)	(-1.0, 0.0)
範囲	(-15, 15)	(-35, 50)	(-35, 50)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.35

ステロイド投与量のベースラインからの減量又は増量

オープンラベル期 24 週時／終了時のステロイド 1 日投与量が、ベースラインから減量した被験者割合は 25.3%であり、ベースラインから増量した被験者割合は 4.2%であった（表 44）。

表 44　ステロイド 1 日投与量がベースラインから減量／増量した被験者割合（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
ベースラインから減量した被験者, n/n (%)[1]	20/174 (11.5)	125/398 (31.4)	145/572 (25.3)
ベースラインから増量した被験者, n/n (%)	8/206 (3.9)	20/456 (4.4)	28/662 (4.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.36 , Table 12.37
1. ベースラインにステロイドを使用していた被験者を分母とする。

ステロイド投与量の 7.5 mg/日以下への減量又は 7.5 mg/日超への増量

ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5 mg/日超であった被験者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5 mg/日以下に減量した被験者割合は、両群合わせた全体で 20.4%であった（表 45）。また、ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5 mg/日超に増量した被験者割合は、両群合わせた全体で 3.9%であった（表 45）。

表 45　ステロイド 1 日投与量が 7.5 mg/日以下へ減量、又は 7.5 mg/日超へ増量した被験者割合（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206	200 mg－200 mg 群 N=456	合計 N=662
ベースラインの 7.5 mg/日超から 7.5 mg/日以下に減量した被験者, n/n (%)	10/102 (9.8)	67/275 (24.4)	77/377 (20.4)
ベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者, n/n (%)	2/104 (1.9)	9/181 (5.0)	11/285 (3.9)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.38, Table 12.39

14.3. 患者報告アウトカムの結果（オープンラベル期）

FACIT-F スコア

オープンラベル期 24 週時／終了時において、FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量は両群合わせた全体で 4.0 点であった（プラセボ－200 mg 群で 0.7 点、200 mg－200 mg 群で 5.6 点）。

また、オープンラベル期 24 週時／終了時に MICD を超える FACIT-F スコアの改善（4 点以上）が認められた被験者割合は、両群合わせた全体で 43.4%（232/535 例）であった［プラセボ－200 mg 群で 25.9%（45/174 例）、200 mg－200 mg 群で 51.8%（187/361 例）］。

14.4. バイオマーカーの結果（オープンラベル期）

14.4.1. 免疫グロブリン

IgG、IgA、IgM 値のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 46 に示す。全体として変動を示した被験者は少なく、基準範囲内／高値から低値へ変動した被験者割合は、IgG では 1.1%、IgA では 1.6%、IgM では 23.3%であった（いずれも両群合わせた全体）。

表 46　免疫グロブリンのベースラインから 24 週時／終了時へのシフト（ITT 集団）

ベースライン時→24 週時／終了時		プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
IgG	低値（ベースライン時）			
	n	4	9	13
	低値→基準範囲内／高値	0	5 (55.6)	5 (38.5)
	低値→低値	4 (100.0)	4 (44.4)	8 (61.5)
	基準範囲内／高値（ベースライン時）			
	n	195	442	637
	基準範囲内／高値→基準範囲内／高値	193 (99.0)	437 (98.9)	630 (98.9)
	基準範囲内／高値→低値	2 (1.0)	5 (1.1)	7 (1.1)
IgA	低値（ベースライン時）			
	n	2	5	7
	低値→基準範囲内／高値	0	0	0
	低値→低値	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
	基準範囲内／高値（ベースライン時）			
	n	197	446	643
	基準範囲内／高値→基準範囲内／高値	196 (99.5)	437 (98.0)	633 (98.4)
	基準範囲内／高値→低値	1 (0.5)	9 (2.0)	10 (1.6)
IgM	低値（ベースライン時）			
	n	35	57	92
	低値→基準範囲内／高値	1 (2.9)	3 (5.3)	4 (4.3)
	低値→低値	34 (97.1)	54 (94.7)	88 (95.7)
	基準範囲内／高値（ベースライン時）			
	n	164	394	558
	基準範囲内／高値→基準範囲内／高値	145 (88.4)	283 (71.8)	428 (76.7)
	基準範囲内／高値→低値	19 (11.6)	111 (28.2)	130 (23.3)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.3
注：IgG 低値：6.94 g/L 未満、IgG 基準範囲内／高値：6.94 g/L 以上
注：IgA 低値：0.81 g/L 未満、IgA 基準範囲内／高値：0.81 g/L 以上
注：IgM 低値：0.48 g/L 未満、IgM 基準範囲内／高値：0.48 g/L 以上

オープンラベル期 24 週時／終了時では、IgG、IgA、IgM のいずれもベースラインからの減少がみられており、平均変化率は IgG で-10.965%、IgA で-13.422%、IgM で-29.252%であった（いずれも両群合わせた全体）。

14.4.2.　自己抗体

抗 dsDNA 抗体判定のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 47 に示す。全体集団で、抗 dsDNA 抗体が陽性から陰性に転じた被験者の割合は 19.2%であり、陰性から陽性に転じた被験者の割合は 3.0%であった（両群合わせた全体）。

表 47　抗 dsDNA 抗体判定のベースラインから 24 週時／終了時へのシフト（ITT 集団）

ベースライン時 →24 週時／終了時	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
ベースライン陽性 [1]			
n	121	326	447
陽性から陰性	16 (13.2)	70 (21.5)	86 (19.2)
変化なし	105 (86.8)	256 (78.5)	361 (80.8)
ベースライン陰性 [1]			
n	77	122	199
陰性から陽性	2 (2.6)	4 (3.3)	6 (3.0)
変化なし	75 (97.4)	118 (96.7)	193 (97.0)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.8
1. 抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）。

ベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者において、オープンラベル期 24 週時／終了時に抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの減少が両群共にみられた。オープンラベル期 24 週時／終了時の抗 dsDNA 抗体価の変化率（中央値）は、両群合わせた全体で-54.0%であった（プラセボ－200 mg 群で-35.6%、200 mg－200 mg 群で-62.8%）。

14.4.3.　補体（C3、C4）

補体（C3、C4）のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 48 に示す。低値から基準範囲内／高値へ変動した被験者割合は C3 で 44.1%、C4 で 54.4%であった（両群合わせた全体）。逆に、基準範囲内／高値から低値に変動した被験者割合は、C3 で 8.6%、C4 で 3.5%であった（両群合わせた全体）。

表 48　補体のベースラインから 24 週時／終了時へのシフト（ITT 集団）

	ベースライン時→24 週時／終了時	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
C3 (mg/dL)	低値（ベースライン時）			
	n	88	198	286
	低値→基準範囲内／高値	31 (35.2)	95 (48.0)	126 (44.1)
	低値→低値	57 (64.8)	103 (52.0)	160 (55.9)
	基準範囲内／高値			
	n	110	250	360
	基準範囲内／高値→基準範囲内／高値	98 (89.1)	231 (92.4)	329 (91.4)
	基準範囲内／高値→低値	12 (10.9)	19 (7.6)	31 (8.6)
C4 (mg/dL)	低値（ベースライン時）			
	n	43	117	160
	低値→基準範囲内／高値	23 (53.5)	64 (54.7)	87 (54.4)
	低値→低値	20 (46.5)	53 (45.3)	73 (45.6)
	基準範囲内／高値			
	n	155	331	486
	基準範囲内／高値→基準範囲内／高値	151 (97.4)	318 (96.1)	469 (96.5)
	基準範囲内／高値→低値	4 (2.6)	13 (3.9)	17 (3.5)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.13
注： C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満、C3 基準範囲内／高値： 90 mg/dL 以上、C4 基準範囲内／高値： 10 mg/dL 以上。

ベースラインに補体（C3、C4）が低値であった被験者において、オープンラベル期 24 週時／終了時に補体値のベースラインからの増加が両群共にみられた。オープンラベル期 24 週時／終了時の各補体値の平均変化率は両群合わせた全体で、C3 で 25.3%、C4 で 70.3%であった（C3：プラセボ－200 mg 群で 16.7%、200 mg－200 mg 群で 29.1%、C4：プラセボ－200 mg 群で 50.6%、200 mg－200 mg 群で 77.6%）。

14.4.4. B 細胞サブセット

CD19+、CD20+B 細胞

オープンラベル期 24 週時／終了時において CD19+及び CD20+B 細胞数のベースラインからの減少が両群共にみられた。オープンラベル期 24 週時／終了時の変化率（中央値）は両群合わせた全体で、CD19+で-56.6%、CD20+で-55.8%であった（CD19+：プラセボ－200 mg 群で-25.3%、200 mg－200 mg 群で-64.6%、CD20+：プラセボ－200 mg 群で-26.4%、200 mg－200 mg 群で-64.5%）。

ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、メモリーB 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞

オープンラベル期 24 週時／終了時において、ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞数のベースラインからの減少が両群共にみられた（変化率の中央値）。なお、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞については B 細胞内の割合が低く、また被験者間のばらつきがより大きいため、結果の解釈には留意すべきである。メモリーB 細胞については、オープンラベル期 24 週時／終了時にプラセボ－200 mg 群ではベースラインから増加がみられたが（変化率の中央値 82.0%）、200 mg－200 mg 群では増加はみられなかった（変化率の中央値 0.0%）。

14.5. 安全性の結果（オープンラベル期）

14.5.1. 有害事象

14.5.1.1. 有害事象の概略

オープンラベル期における有害事象の概略を表 49 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1-2、すべての有害事象を付録表 2-2 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。オープンラベル期に有害事象が発現した被験者の割合は 49.2%で、プラセボ－200 mg 群（51.5%）と 200 mg－200 mg 群（48.2%）で同程度であった。

表 49　有害事象の概略（ITT 集団）

	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
有害事象発現例数	106 (51.5)	220 (48.2)	326 (49.2)
治験薬との因果関係がある有害事象	26 (12.6)	58 (12.7)	84 (12.7)
重篤な有害事象	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
重度の有害事象	9 (4.4)	17 (3.7)	26 (3.9)
重篤及び／又は重度の有害事象	17 (8.3)	30 (6.6)	47 (7.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (2.4)	12 (2.6)	17 (2.6)
死亡	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.1
MedDRA 18.0/J 18.0
注：オープンラベル期におけるベリムマブ投与後の有害事象を集計した。
注：重度の有害事象は Grade3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）を集計した。
注：200 mg－200 mg 群の 1 例（US062-000003）は、CRF の study completion のページでは有害事象による中止と記録されているが、治験薬の投与中止に至った有害事象の集計には含まれていない（当該有害事象は二重盲検期に発現したが、オープンラベル期開始までに治験薬の投与を中止していないため）。

14.5.1.2.　有害事象

器官別大分類（SOC）

オープンラベル期にみられた有害事象の SOC を表 50 に示す。発現割合が 10%超であった SOC は、「感染症および寄生虫症」（28.7%）であった。

表 50　有害事象の SOC（ITT 集団）

SOC	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
有害事象発現例数	106 (51.5)	220 (48.2)	326 (49.2)
感染症および寄生虫症	61 (29.6)	129 (28.3)	190 (28.7)
胃腸障害	14 (6.8)	41 (9.0)	55 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	19 (9.2)	36 (7.9)	55 (8.3)
神経系障害	20 (9.7)	26 (5.7)	46 (6.9)
皮膚および皮下組織障害	20 (9.7)	20 (4.4)	40 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.4)	22 (4.8)	31 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.4)	20 (4.4)	29 (4.4)
腎および尿路障害	5 (2.4)	13 (2.9)	18 (2.7)
血管障害	6 (2.9)	12 (2.6)	18 (2.7)
代謝および栄養障害	6 (2.9)	11 (2.4)	17 (2.6)
血液およびリンパ系障害	5 (2.4)	10 (2.2)	15 (2.3)
臨床検査	6 (2.9)	8 (1.8)	14 (2.1)
生殖系および乳房障害	5 (2.4)	7 (1.5)	12 (1.8)
眼障害	1 (0.5)	10 (2.2)	11 (1.7)
精神障害	3 (1.5)	8 (1.8)	11 (1.7)
耳および迷路障害	1 (0.5)	8 (1.8)	9 (1.4)
免疫系障害	3 (1.5)	2 (0.4)	5 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	5 (1.1)	5 (0.8)
心臓障害	2 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.6)
肝胆道系障害	2 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.6)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.2
MedDRA 18.0/J 18.0

よく見られた有害事象

オープンラベル期において、よく見られた有害事象（PT）（いずれかの群で 3%以上）を表 51 に示す。発現割合の高かった有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

また、いずれの群においても被験者の 5%以上にみられた有害事象はなかった。

表 51　よく見られた有害事象（いずれかの群で 3%以上）（ITT 集団）

PT	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
有害事象発現例数	106 (51.5)	220 (48.2)	326 (49.2)
ウイルス性上気道感染	9 (4.4)	17 (3.7)	26 (3.9)
関節痛	7 (3.4)	11 (2.4)	18 (2.7)
細菌性尿路感染	2 (1.0)	15 (3.3)	17 (2.6)
鼻咽頭炎	9 (4.4)	7 (1.5)	16 (2.4)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.4
MedDRA 18.0/J 18.0

14.5.1.3.　治験薬との因果関係がある有害事象

オープンラベル期における治験薬と因果関係のある有害事象（いずれかの群で 1%以上）を表 52 に示す。オープンラベル期に治験薬との因果関係がある有害事象は 12.7%にみられ、両群間で同様であった［プラセボ－200 mg 群（12.6%）と 200 mg－200 mg 群（12.7%）］。最も発現割合が高かった有害事象は、細菌性尿路感染（1.2%）、ウイルス性上気道感染（1.1%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象について、全般的に両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 52　治験薬と因果関係のある有害事象（いずれかの群で 1%以上）（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	26 (12.6)	58 (12.7)	84 (12.7)
感染症および寄生虫症	16 (7.8)	39 (8.6)	55 (8.3)
細菌性尿路感染	0	8 (1.8)	8 (1.2)
ウイルス性上気道感染	2 (1.0)	5 (1.1)	7 (1.1)
帯状疱疹	2 (1.0)	3 (0.7)	5 (0.8)
胃腸障害	2 (1.0)	6 (1.3)	8 (1.2)
下痢	2 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.5)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.12
MedDRA 18.0/J 18.0

14.5.1.4.　重症度別の有害事象

オープンラベル期における重度の有害事象の SOC を表 53 に示す。オープンラベル期にみられた有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重度の有害事象の発現割合は 3.9%（26/662 例）であった。最も発現割合が高かった重度の有害事象の SOC は、「血液およびリンパ系障害」（0.9%）、「感染症および寄生虫症」（0.9%）、「腎および尿路障害」（0.9%）であった。

オープンラベル期にみられた重度の有害事象（PT）の発現割合は 1%未満であった。1 例超にみられた有害事象は、鉄欠乏性貧血（0.5%、3 例）、急性腎不全（0.5%、3 例）であった。重度の有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 53　　重度の有害事象の SOC（ITT 集団）

SOC	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
重度の有害事象発現例数	9 (4.4)	17 (3.7)	26 (3.9)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	4 (0.9)	6 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	4 (0.9)	6 (0.9)
腎および尿路障害	3 (1.5)	3 (0.7)	6 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.7)	3 (0.5)
胃腸障害	0	2 (0.4)	2 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
眼障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)
臨床検査	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.8
MedDRA 18.0/J 18.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

14.5.2.　死亡

オープンラベル期における死亡例一覧を表 54 に示す。オープンラベル期において、死亡例は 2 例［プラセボ－200 mg 群 1 例（0.5%）、200 mg－200 mg 群 1 例（0.2%）］報告された。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 54　　死亡例一覧（ITT 集団）

治療群	被験者番号 （年齢［歳］／性別／人種）	基本語	治験薬との因果関係	初回投与からの日数/最終投与からの日数
プラセボ－200 mg 群	MX004-000001 (39/男性/アラスカ先住民又はアメリカインディアン)	代謝性アシドーシス [1]	関連なし	31/30
200 mg－200 mg 群	PH004-000009 (36/女性/アジア人)	急性呼吸不全 [2]	関連なし	395/2

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Listing 13.4, Listing 13.5
MedDRA 18.0/J 18.0
1. ベリムマブ初回投与から 31 日後に重篤な有害事象の深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎不全も発現。
2. ベリムマブ初回投与から 393 日後に重篤な有害事象の肺炎も発現。

14.5.3.　重篤な有害事象

オープンラベル期において重篤な有害事象の発現割合は 5.9%であった（プラセボ－200 mg 群 6.8%、200 mg－200 mg 群 5.5%）（表 55）。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（2.6%）であった。重篤な有害事象の発現割合は両群間で同様であった。

オープンラベル期において、いずれかの群で 1%超にみられた重篤な有害事象（PT）はなかった。BEL112341 試験のオープンラベル期において 2 例以上にみられた重篤な有害事象（PT）は、急性腎不全、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、呼吸困難、帯状疱疹、肺炎であった（表 56）。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象の発現割合は 1.4%（プラセボ－200 mg 群 1.0%、200 mg－200 mg 群 1.5%）であった。重篤な有害事象の発現割合において臨床的に問題となる差は認められなかった。

表 55　　重篤な有害事象の SOC（ITT 集団）

SOC	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
重篤な有害事象発現例数	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
感染症および寄生虫症	7 (3.4)	10 (2.2)	17 (2.6)
腎および尿路障害	2 (1.0)	4 (0.9)	6 (0.9)
胃腸障害	1 (0.5)	4 (0.9)	5 (0.8)
神経系障害	3 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (0.7)	3 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
血管障害	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
眼障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)
臨床検査	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.5
MedDRA 18.0/J 18.0

表 56　　重篤な有害事象（2 例以上）（ITT 集団）

PT	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
重篤な有害事象発現例数	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
急性腎不全	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
腹部膿瘍	2 (1.0)	0	2 (0.3)
呼吸困難	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
帯状疱疹	2 (1.0)	0	2 (0.3)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.7
MedDRA 18.0/J 18.0

14.5.4.　治験薬投与中止に至った有害事象

オープンラベル期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.6%（プラセボ－200 mg 群 2.4%、200 mg－200 mg 群 2.6%）にみられた（表 57）。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC はすべて 1%未満であった。2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至っ

た有害事象の SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態（4 例、0.6%）、感染症および寄生虫症（3 例、0.5%）、皮膚および皮下組織障害（3 例、0.5%）、胃腸障害（2 例、0.3%）であった。

オープンラベル期において 2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）はなかった。

表 57　治験薬の投与中止に至った有害事象（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	5 (2.4)	12 (2.6)	17 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.6)
無力症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	1 (0.5)	0	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
感染性関節炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性尿路感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.7)	3 (0.5)
脱毛症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	0	2 (0.4)	2 (0.3)
口唇腫脹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)
低γグロブリン血症	1 (0.5)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	1 (0.5)	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性呼吸不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.15
MedDRA 18.0/J 18.0
注：200 mg－200 mg 群の 1 例（US062-000003）は、CRF の study completion のページでは有害事象による中止と記録されているが、治験薬の投与中止に至った有害事象の集計には含まれていない（当該有害事象は二重盲検期に発現したが、オープンラベル期開始までに治験薬の投与を中止していないため）。

14.5.5. その他の重要な有害事象

皮下注射部位反応

オープンラベル期における注射部位反応の発現割合は 0.6%（プラセボ－200 mg 群 1.5%、200 mg－200 mg 群 0.2%）であった（表 58）。注射部位による発現割合は、腹部投与［件数：0.1%未満（2/9735 件）］と大腿部投与［件数：0.1%（3/5432 件）で差は認められなかった。

発現した注射部位反応は全て軽度であり、非重篤であった。プラセボ－200 mg 群の 1 例（注射部位蕁麻疹）は、当該事象により治験薬の投与中止に至った。

表 58　注射部位反応（ITT 集団）

PT	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
注射部位反応発現例数	3 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.6)
適用部位紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.2)
適用部位疼痛	1 (0.5)	0	1 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.5)	0	1 (0.2)
注射部位疼痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	1 (0.5)	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.37
MedDRA 18.0/J 18.0

14.5.6. 注目すべき有害事象

14.5.6.1. 悪性新生物

オープンラベル期において悪性新生物の発現はなかった。

14.5.6.2. 注射後全身性反応

BEL112341 試験のオープンラベル期における注射後全身性反応の発現は 21 例（3.2%）（プラセボ－200 mg 群 4.4%、200 mg－200 mg 群 2.6%）であった（表 59）。CMQ[3]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現割合は 3.2%（プラセボ－200 mg 群 4.4%、200 mg－200 mg 群 2.6%）であり、このうち重篤であったのは 4 例 0.6%（プラセボ－200 mg 群 0.5%、200 mg－200 mg 群 0.7%）であった。Sampson らが提案する定義による重篤なアナフィラキシー反応、重篤な急性注射後全身反応、重篤な急性過敏症反応、重篤な遅発性過敏症反応、重篤で遅発性及び非急性過敏症反応（GSK による判定）の発現はなかった。注目すべき有害事象に分類される注射後反応／アナフィラキシー反応／過敏症反応については、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

治験薬の投与 6 回目までには、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索に該当した注射後の全身性反応の発現割合において、両群間で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

[3] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

表 59　注射後全身性反応（ITT 集団）

カテゴリー	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
注入後全身性反応発現例数	9 (4.4)	12 (2.6)	21 (3.2)
アナフィラキシー反応（狭域検索）[1]	1 (0.5)	0	1 (0.2)
アナフィラキシー反応（広域検索）[1]	9 (4.4)	12 (2.6)	21 (3.2)
重篤	1 (0.5)	3 (0.7)	4 (0.6)
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1]	1 (0.5)	0	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26, Table 13.29
1. MedDRA SMQ（Ver.18.0）を一部改変して使用した。

14.5.6.3.　感染症

BEL112341 試験オープンラベル期の注目すべき有害事象として特定した感染症の発現割合において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

感染症の発現は 17 例（2.6%）（プラセボ－200 mg 群 3.4%、200 mg－200 mg 群 2.2%）であった（表 60）。注目すべき有害事象の感染症に該当し重篤であった発現割合（0.8%）、GSK が判定した全ての日和見感染の発現割合（0.5%）、重篤な敗血症の発現割合（0.2%）は低かった。プラセボ－200 mg 群の 1 例に再発性帯状疱疹がみられた。

表 60　感染症（ITT 集団）

カテゴリー	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
感染症発現例数	7 (3.4)	10 (2.2)	17 (2.6)
重篤	3 (1.5)	2 (0.4)	5 (0.8)
日和見感染[1]	2 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
重篤	2 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
日和見感染（結核、帯状疱疹を除く）[1]	1 (0.5)	0	1 (0.2)
重篤	1 (0.5)	0	1 (0.2)
活動性結核	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
非日和見性	0	0	0
日和見感染[1]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
全ての帯状疱疹[2]	6 (2.9)	6 (1.3)	12 (1.8)
重篤	2 (1.0)	0	2 (0.3)
非日和見性	5 (2.4)	6 (1.3)	11 (1.7)
重篤	1 (0.5)	0	1 (0.2)
日和見感染[1]	1 (0.5)	0	1 (0.2)
重篤	1 (0.5)	0	1 (0.2)
再発性	1 (0.5)	0	1 (0.2)
重篤	1 (0.5)	0	1 (0.2)
敗血症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
重篤	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26
1. 治験依頼者による判定。
2. 全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

14.5.6.4. うつ病及び自殺／自傷

オープンラベル期におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合は 1.8%（プラセボ－200 mg 群 1.9%、200 mg－200 mg 群 1.8%）であり、うつ病の発現割合は 1.8%（プラセボ－200 mg 群 1.9%、200 mg－200 mg 群 1.8%）、自殺／自傷の発現割合は 0.2%（プラセボ－200 mg 群 0%、200 mg－200 mg 群 0.2%）であった（表 61）。

200 mg－200 mg 群の 1 例に重篤で中等度の自殺／自傷（SMQ）がみられ（PT：自殺企図）、GSK の判定に基づく重篤な自殺行為に該当したが死亡には至らなかった。当該被験者は重篤なうつ病により治験薬の投与を中止した。

自殺既遂、自殺念慮、自傷は認められなかった。

表 61 うつ病及び自殺／自傷（ITT 集団）

カテゴリー	プラセボ－200 mg 群 N=206 n (%)	200 mg－200 mg 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
うつ病及び自殺／自傷発現例数	4 (1.9)	8 (1.8)	12 (1.8)
うつ病 [1]	4 (1.9)	8 (1.8)	12 (1.8)
重篤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺／自傷 [2]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤な自殺／自傷（GSK 判定）[3]	0	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺行為（GSK 判定）	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26

1. MedDRA SMQ（Ver.18.0）を一部改変して使用した。
2. MedDRA SMQ（Ver.18.0）
3. 治験依頼者による判定

14.5.7. 臨床検査値

BEL112341 試験のオープンラベル期における血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査、電解質、その他の血液生化学検査）、尿検査において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

ベースライン後に Grade 3 又は 4 の IgG 減少がみられた被験者の割合は低く、200 mg－200 mg 群にみられた Grade 3 の 1 例であった。IgG がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は低く（3 例 0.5%）［プラセボ－200 mg 群 1 例（0.5%）、200 mg－200 mg 群 2 例（0.4%）］、Grade 0 から Grade 2 への悪化だった。IgA のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は 1.1%で、24 週／終了時では 2.6%であった。IgA のベースライン値が LLN を超えた被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合は、24 週／終了時で 1.6%であった。IgM のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は 13.9%であり、24 週／終了時では 33.5%であった。IgM のベースライン値が LLN を超えた被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合は、24 週／終了時で 23.3%であった。

14.5.8. 免疫原性

オープンラベル期の 24 週／終了時（治験薬最終投与から 1～4 週間後）にベリムマブに対して「一過性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 1 例（0.2%）で、フォローアップ来院時（最終投与から 8 週間後）にベリムマブに対して「持続性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 3 例（0.5%）だった。そのうち 1 例（プラセボ－200 mg 群）は、オープンラベル期の 24 週／終了時に「一過性の陽性」で、フォローアップ来院時に「持続性の陽性」を示した。プラセボ－200 mg 群の 1 例及び 200 mg－200 mg 群の 1 例は、24 週／終了時では陰性でフォローアップ来院時に「持続性の陽性」を示した。これら抗ベリムマブ抗体反応が陽性を示した 3 例はその後の検査においては陰性であった。

14.5.9. バイタルサイン

オープンラベル期における平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は、ベースラインからオープンラベル期の 24 週／終了時の間で両群共に変動はみられなかった。体重（平均値）は、両群共にオープンラベル期の 24 週／終了時においてベースラインからわずかな増加がみられた（プラセボ－200 mg 群 0.22 kg、200 mg－200 mg 群 1.42 kg）。

14.5.10. 医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合及び誤動作

オープンラベル期において、医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合及び誤動作の報告はなかった。また、医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合に起因する重篤な有害事象はなかった。

14.5.11. 妊娠

オープンラベル期において、4 件の妊娠が報告された。3 件は正常出産（先天異常なし）、1 件は人工流産との報告であった。妊娠に関して、重篤な有害事象の報告はなかった。

15. 結論

二重盲検期

- ベリムマブ 200 mg 皮下投与と SLE 標準治療薬の併用投与は、疾患活動性を大きく改善することが示され、忍容性も概ね良好であった。従って、SLE 治療に大きなベネフィットをもたらす治療選択肢の一つになりうると考えられる。
- 本試験の有効性主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率（ベリムマブ 200 mg 群 61.4%、プラセボ群 48.4%）のオッズはベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて 68%有意に高く（p=0.0006）、ベリムマブ 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。
- 重度 SLE flare の発現リスクはベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて 49%有意に低減されており（p=0.0004）、ベリムマブ 200 mg 群では初回の重度 SLE flare が発現するまでの期間をプラセボ群に比べ遅延させた。
- ベースライン時にステロイド使用量（prednisone 換算）が 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち、40～52 週時を通してステロイド平均 1 日投与量がベースラインから 25%以上減量でき 7.5 mg/日以下となった被験者割合を検討した結果、ベリムマブ 200 mg 群（18.2%）ではプラセボ群（11.9%）に比べてその割合は高かったが、統計学的有意差は示せなかった。
- 黒人被験者ではベリムマブ 200 mg 群及びプラセボ群ともに治療効果は低かったが、ベリムマブの方が優れていた。事後解析の結果、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上で C3 及び／又は C4 低値であった黒人被験者では、両群間の治療効果の差が大きいことが明らかになったが、これらの差についても統計学的有意には達しなかった。
- 死亡例が二重盲検期間中に 5 例（プラセボ群 2 例、ベリムマブ 200 mg 群 3 例）、治験中止後に 1 例（ベリムマブの最終投与から 143 日後）報告された。ベリムマブ群の 4 例の死亡は感染症に関連するものであった。また、プラセボ群の 2 例の死亡はそれぞれ心血管系及び血液系の合併症に関連するものであった。
- 自殺念慮がベリムマブ 200 mg 群（0.4%）でのみ報告されたが、自殺行為や自殺既遂の発現例は認められなかった。
- 重篤な有害事象のうち全体で最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ群 5.4%、ベリムマブ群 4.1%）。PT 別でみると、いずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群のみで発現した血小板減少症（1.1%）であった。
- 両群で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であった（プラセボ群 9.3%、ベリムマブ 200 mg 群 10.3%）。ベリムマブ 200 mg 群で 5%以上にみられ、その発現割合がプラセボ群と比較して 1%以上高かった有害事象は、頭痛、細菌性尿路感染及び関節痛であった。
- 黒人被験者で認められた全有害事象の発現割合は、その他の人種の被験者と比較して高かった。黒人被験者でみられた感染症の発現割合は、ベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べてわずかに高かった。

- 全ての有害事象の発現割合を体重の四分位別にみると、両群ともに体重の重い被験者ほど有害事象の発現割合がわずかに増加した。
- ベリムマブの血清中濃度（中央値）は Day 112 で 99 μg/mL、Day 168 で 105 μg/mL となり、およそ 16 週かそれ以前に定常状態に達した。
- ベリムマブの曝露量を体重の四分位別にみると、体重の重い被験者ほど曝露量は減少した。体重<55.05 kg 及び≥78.25 kg の被験者の Day 168 のベリムマブの血清中濃度（中央値）は、全体集団と比較してそれぞれ+18%及び-26%と若干の差異がみられた。
- 体重は有効性及び安全性には影響しないと考えられた。体重 65.15～<78.25 kg、≥78.25 kg の比較的重い被験者では曝露量が減少したが、それに伴って有効性が低下することはなかった。その理由として、これらの体重が比較的重い被験者では、体重<55.05 kg、55.05～<65.15 kg の比較的軽い被験者に比べて SRI レスポンダー率のオッズ比が高かったことが挙げられる。一方、体重<55.05 kg、55.05～<65.15 kg の比較的軽い被験者では曝露量が増加したが、ベリムマブの安全性プロファイルに影響はみられなかった。
- 免疫原性検査で陽性となった被験者はいなかった。
- ベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性の結果は、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の結果と一致しており、ベリムマブ静脈内投与時と比較してベリムマブ皮下投与時の安全性プロファイルに明らかな相違は認められなかった。

頑健性の高い二重盲検、無作為化、比較対照臨床試験から得られた本データから、ベリムマブ皮下投与の優れた有効性及び忍容性が示され、ベネフィットがリスクを上回ることが明らかとなった。本試験の結果、ベリムマブ 200 mg の皮下投与は、標準治療では十分にコントロールできない SLE 患者に対する治療選択肢の 1 つに成り得ると考える。

オープンラベル期

- SLE の標準治療に加えてベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であった。オープンラベル期における安全性プロファイルは、二重盲検期における安全性プロファイルと違いはなかった。
- オープンラベル期において、死亡が 2 例（0.3%）報告された。プラセボ－200 mg 群の 1 例は代謝性アシドーシスによる死亡で、200 mg－200 mg 群の 1 例は肺炎による感染症に関連した急性呼吸不全による死亡であった。
- オープンラベル期において報告された自殺／自傷の 1 例（0.2%）は、GSK の判定に基づく重篤な自殺行為に該当した。
- オープンラベル期において最も発現割合が高かった重篤な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（2.6%）であり、1%超にみられた重篤な有害事象（PT）はなかった。2 例以上にみられた重篤な有害事象（PT）は、急性腎不全、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、呼吸困難、帯状疱疹、肺炎であった。

- オープンラベル期において、いずれの群において被験者の 5%以上にみられた有害事象はなかった。よく見られた有害事象（いずれかの群で 3%以上）は、ウイルス性上気道感染、関節痛、細菌性尿路感染、鼻咽頭炎であった。
- オープンラベル期において、フォローアップ時（最終投与から 8 週間後）にベリムマブに対して「持続性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 3 例（0.5%）であった。この 3 例はその後の検査においては陰性であった。
- 6 ヵ月間のオープンラベル期でも、ベリムマブ 200 mg の有効性（SRI レスポンス、バイオマーカー等）が持続することが確認された。
- オープンラベル期の結果は、全体としてベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の結果と一貫性がみられた。

16. 報告書の日付

総括報告書（二重盲検期）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
総括報告書（オープンラベル期）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
有害事象発現例数	13 (81.3%)	12 (92.3%)	27 (87.1%)	33 (86.8%)	236 (84.3%)	449 (80.8%)	7 (43.8%)	6 (46.2%)	7 (22.6%)	7 (18.4%)	73 (26.1%)	173 (31.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	10 (62.5%)	7 (53.8%)	22 (71.0%)	20 (52.6%)	159 (56.8%)	308 (55.4%)	5 (31.3%)	6 (46.2%)	5 (16.1%)	7 (18.4%)	53 (18.9%)	104 (18.7%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (6.3%)	0	6 (19.4%)	5 (13.2%)	24 (8.6%)	49 (8.8%)	0	0	0	1 (2.6%)	4 (1.4%)	16 (2.9%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	5 (31.3%)	3 (23.1%)	10 (32.3%)	9 (23.7%)	22 (7.9%)	38 (6.8%)	1 (6.3%)	2 (15.4%)	1 (3.2%)	2 (5.3%)	4 (1.4%)	13 (2.3%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	1 (2.6%)	18 (6.4%)	42 (7.6%)	0	0	0	0	4 (1.4%)	15 (2.7%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	0	14 (5.0%)	30 (5.4%)	0	0	0	0	3 (1.1%)	10 (1.8%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (7.7%)	0	2 (5.3%)	13 (4.6%)	18 (3.2%)	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	9 (3.2%)	12 (2.2%)
インフルエンザ Influenza	0	0	0	1 (2.6%)	8 (2.9%)	21 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	2 (12.5%)	0	2 (6.5%)	0	8 (2.9%)	19 (3.4%)	0	0	0	0	3 (1.1%)	6 (1.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2 (12.5%)	2 (15.4%)	3 (9.7%)	2 (5.3%)	9 (3.2%)	18 (3.2%)	1 (6.3%)	2 (15.4%)	1 (3.2%)	2 (5.3%)	4 (1.4%)	4 (0.7%)
気管支炎 Bronchitis	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	8 (2.9%)	12 (2.2%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	1 (0.4%)	5 (0.9%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	0	0	6 (2.1%)	14 (2.5%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	5 (0.9%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	1 (2.6%)	8 (2.9%)	10 (1.8%)	0	0	0	0	4 (1.4%)	2 (0.4%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	0	0	0	6 (2.1%)	12 (2.2%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	0	0	0	2 (0.7%)	14 (2.5%)	0	0	0	0	0	4 (0.7%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (6.3%)	1 (7.7%)	2 (6.5%)	1 (2.6%)	7 (2.5%)	7 (1.3%)	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
外陰部膣カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	0	6 (2.1%)	7 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.5%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (37.5%)	2 (15.4%)	9 (29.0%)	10 (26.3%)	68 (24.3%)	125 (22.5%)	0	0	0	0	13 (4.6%)	18 (3.2%)
悪心 Nausea	1 (6.3%)	0	2 (6.5%)	1 (2.6%)	22 (7.9%)	38 (6.8%)	0	0	0	0	8 (2.9%)	11 (2.0%)
下痢 Diarrhoea	0	0	1 (3.2%)	2 (5.3%)	14 (5.0%)	28 (5.0%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	5 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	0	0	0	0	7 (2.5%)	18 (3.2%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	1 (3.2%)	4 (10.5%)	6 (2.1%)	18 (3.2%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.5%)
腹痛 Abdominal pain	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	6 (2.1%)	17 (3.1%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	3 (1.1%)	12 (2.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
便秘 Constipation	1 (6.3%)	0	2 (6.5%)	0	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (12.5%)	1 (7.7%)	4 (12.9%)	5 (13.2%)	66 (23.6%)	124 (22.3%)	0	0	0	0	4 (1.4%)	7 (1.3%)
背部痛 Back pain	0	0	2 (6.5%)	1 (2.6%)	16 (5.7%)	28 (5.0%)	0	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	0	0	0	1 (2.6%)	11 (3.9%)	32 (5.8%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	1 (2.6%)	10 (3.6%)	16 (2.9%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	1 (2.6%)	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	4 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	6 (37.5%)	3 (23.1%)	10 (32.3%)	6 (15.8%)	53 (18.9%)	111 (20.0%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	16 (2.9%)
頭痛 Headache	5 (31.3%)	1 (7.7%)	7 (22.6%)	2 (5.3%)	26 (9.3%)	57 (10.3%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	3 (1.1%)	7 (1.3%)
浮動性めまい Dizziness	2 (12.5%)	1 (7.7%)	3 (9.7%)	2 (5.3%)	11 (3.9%)	14 (2.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	4 (0.7%)
片頭痛 Migraine	0	0	0	0	6 (2.1%)	13 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (50.0%)	3 (23.1%)	12 (38.7%)	7 (18.4%)	60 (21.4%)	80 (14.4%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	4 (1.4%)	13 (2.3%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	0	0	0	0	8 (2.9%)	5 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	2 (12.5%)	1 (7.7%)	2 (6.5%)	1 (2.6%)	6 (2.1%)	1 (0.2%)	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	1 (6.3%)	2 (15.4%)	3 (9.7%)	5 (13.2%)	43 (15.4%)	96 (17.3%)	0	1 (7.7%)	0	2 (5.3%)	10 (3.6%)	35 (6.3%)
発熱 Pyrexia	0	0	1 (3.2%)	1 (2.6%)	12 (4.3%)	21 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	4 (0.7%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	1 (7.7%)	1 (3.2%)	2 (5.3%)	7 (2.5%)	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (25.0%)	1 (7.7%)	6 (19.4%)	4 (10.5%)	48 (17.1%)	81 (14.6%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	6 (1.1%)
咳嗽 Cough	2 (12.5%)	0	3 (9.7%)	3 (7.9%)	19 (6.8%)	22 (4.0%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	5 (1.8%)	2 (0.4%)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	0	0	6 (2.1%)	8 (1.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボsc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボsc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
臨床検査 Investigations	1 (6.3%)	0	2 (6.5%)	2 (5.3%)	34 (12.1%)	58 (10.4%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	9 (3.2%)	13 (2.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	1 (2.6%)	6 (2.1%)	11 (2.0%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	4 (1.4%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	2 (12.5%)	4 (30.8%)	3 (9.7%)	8 (21.1%)	35 (12.5%)	56 (10.1%)	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	0	3 (23.1%)	0	5 (13.2%)	1 (0.4%)	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (12.5%)	0	2 (6.5%)	2 (5.3%)	24 (8.6%)	53 (9.5%)	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	17 (3.1%)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	7 (2.5%)	9 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.4%)
白血球減少症 Leukopenia	0	0	0	0	0	11 (2.0%)	0	0	0	0	0	5 (0.9%)
血管障害 Vascular disorders	0	0	1 (3.2%)	3 (7.9%)	28 (10.0%)	43 (7.7%)	0	0	0	0	4 (1.4%)	4 (0.7%)
高血圧 Hypertension	0	0	1 (3.2%)	1 (2.6%)	14 (5.0%)	25 (4.5%)	0	0	0	0	3 (1.1%)	1 (0.2%)
精神障害 Psychiatric disorders	2 (12.5%)	0	5 (16.1%)	3 (7.9%)	32 (11.4%)	35 (6.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	7 (1.3%)
不眠症 Insomnia	2 (12.5%)	0	5 (16.1%)	3 (7.9%)	20 (7.1%)	18 (3.2%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）						治験薬との因果関係がある有害事象					
	日本人		北東アジア人		全体		日本人		北東アジア人		全体	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボ sc群 (N=16)	200 mg-sc群 (N=13)	プラセボ sc群 (N=31)	200 mg-sc群 (N=38)	プラセボ sc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	1 (7.7%)	2 (6.5%)	2 (5.3%)	25 (8.9%)	38 (6.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	6 (1.1%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	1 (3.2%)	0	6 (2.1%)	6 (1.1%)	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	2 (12.5%)	0	5 (16.1%)	1 (2.6%)	21 (7.5%)	37 (6.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	1 (2.6%)	4 (1.4%)	13 (2.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)	1 (2.6%)	21 (7.5%)	32 (5.8%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.5%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	7 (2.5%)	9 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13, Table 1003.04, Table 1003.13, Table 2003.04, Table 2003.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
有害事象発現例数	12 (75.0%)	5 (50.0%)	17 (65.4%)	19 (67.9%)	22 (64.7%)	41 (66.1%)	106 (51.5%)	220 (48.2%)	326 (49.2%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	10 (62.5%)	3 (30.0%)	13 (50.0%)	15 (53.6%)	11 (32.4%)	26 (41.9%)	61 (29.6%)	129 (28.3%)	190 (28.7%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	3 (10.7%)	6 (17.6%)	9 (14.5%)	9 (4.4%)	17 (3.7%)	26 (3.9%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	15 (3.3%)	17 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	3 (18.8%)	1 (10.0%)	4 (15.4%)	4 (14.3%)	1 (2.9%)	5 (8.1%)	9 (4.4%)	7 (1.5%)	16 (2.4%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	3 (1.5%)	9 (2.0%)	12 (1.8%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	2 (7.1%)	1 (2.9%)	3 (4.8%)	6 (2.9%)	5 (1.1%)	11 (1.7%)
インフルエンザ Influenza	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	5 (2.4%)	6 (1.3%)	11 (1.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	9 (2.0%)	10 (1.5%)
気管支炎 Bronchitis	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)
咽頭炎 Pharyngitis	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
口腔ヘルペス Oral herpes	2 (12.5%)	0	2 (7.7%)	2 (7.1%)	1 (2.9%)	3 (4.8%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
膀胱炎 Cystitis	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿尿 Pyuria	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚感染 Skin infection	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	1 (6.3%)	2 (20.0%)	3 (11.5%)	2 (7.1%)	6 (17.6%)	8 (12.9%)	14 (6.8%)	41 (9.0%)	55 (8.3%)
下痢 Diarrhoea	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	2 (5.9%)	2 (3.2%)	3 (1.5%)	8 (1.8%)	11 (1.7%)
嘔吐 Vomiting	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)	6 (0.9%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	1 (3.6%)	2 (5.9%)	3 (4.8%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
口唇炎 Cheilitis	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	4 (11.8%)	5 (8.1%)	19 (9.2%)	36 (7.9%)	55 (8.3%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0	0	0	7 (3.4%)	11 (2.4%)	18 (2.7%)
背部痛 Back pain	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	2 (5.9%)	2 (3.2%)	4 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.4%)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)	6 (1.3%)	7 (1.1%)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)
骨折痛 Fracture pain	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
神経系障害 Nervous system disorders	4 (25.0%)	1 (10.0%)	5 (19.2%)	6 (21.4%)	2 (5.9%)	8 (12.9%)	20 (9.7%)	26 (5.7%)	46 (6.9%)
頭痛 Headache	3 (18.8%)	1 (10.0%)	4 (15.4%)	3 (10.7%)	2 (5.9%)	5 (8.1%)	4 (1.9%)	10 (2.2%)	14 (2.1%)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
失神 Syncope	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (43.8%)	0	7 (26.9%)	9 (32.1%)	2 (5.9%)	11 (17.7%)	20 (9.7%)	20 (4.4%)	40 (6.0%)
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
ざ瘡 Acne	2 (12.5%)	0	2 (7.7%)	2 (7.1%)	0	2 (3.2%)	3 (1.5%)	0	3 (0.5%)
そう痒症 Pruritus	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	2 (7.1%)	0	2 (3.2%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
湿疹 Eczema	2 (12.5%)	0	2 (7.7%)	2 (7.1%)	0	2 (3.2%)	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)
発疹 Rash	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc — 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc — 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
皮膚亀裂 Skin fissures	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚腫瘤 Skin mass	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	14 (6.8%)	25 (5.5%)	39 (5.9%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)	6 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	2 (7.1%)	0	2 (3.2%)	9 (4.4%)	22 (4.8%)	31 (4.7%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	3 (8.8%)	3 (4.8%)	9 (4.4%)	20 (4.4%)	29 (4.4%)
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	5 (2.4%)	13 (2.9%)	18 (2.7%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	6 (2.9%)	11 (2.4%)	17 (2.6%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	5 (2.4%)	10 (2.2%)	15 (2.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	1 (3.6%)	2 (5.9%)	3 (4.8%)	5 (2.4%)	7 (1.5%)	12 (1.8%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
月経前頭痛 Premenstrual headache	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害 Eye disorders	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	1 (0.5%)	10 (2.2%)	11 (1.7%)
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
緑内障 Glaucoma	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
精神障害 Psychiatric disorders	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	3 (1.5%)	8 (1.8%)	11 (1.7%)
うつ病 Depression	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	2 (5.9%)	3 (4.8%)	1 (0.5%)	8 (1.8%)	9 (1.4%)
回転性めまい Vertigo	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)
徐脈 Bradycardia	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
有害事象発現例数	6 (37.5%)	3 (30.0%)	9 (34.6%)	7 (25.0%)	4 (11.8%)	11 (17.7%)	26 (12.6%)	58 (12.7%)	84 (12.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	4 (25.0%)	2 (20.0%)	6 (23.1%)	5 (17.9%)	3 (8.8%)	8 (12.9%)	16 (7.8%)	39 (8.6%)	55 (8.3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	2 (1.0%)	5 (1.1%)	7 (1.1%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	0	8 (1.8%)	8 (1.2%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (10.0%)	1 (3.8%)	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)
インフルエンザ Influenza	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
気管支炎 Bronchitis	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc － 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc － 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (1.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿尿 Pyuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	6 (1.3%)	8 (1.2%)
下痢 Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
嘔吐 Vomiting	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
口唇炎 Cheilitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	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	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折痛 Fracture pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
頭痛 Headache	1 (6.3%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	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	3 (18.8%)	0	3 (11.5%)	3 (10.7%)	0	3 (4.8%)	4 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.4%)
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹 Rash	1 (6.3%)	0	1 (3.8%)	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	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	0	0	0	0	0	0	5 (2.4%)	5 (1.1%)	10 (1.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	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	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
	日本人			北東アジア人			全体		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=16)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=10)	Total (N=26)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=28)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=34)	Total (N=62)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
月経前頭痛 Premenstrual headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼精疲労 Asthenopia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
うつ病 Depression	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
徐脈 Bradycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12, Table 1013.03, Table 1013.12, Table 2013.03, Table 2013.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.797.915.540

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
有害事象発現例数	236 (84.3%)	449 (80.8%)	73 (26.1%)	173 (31.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	159 (56.8%)	308 (55.4%)	53 (18.9%)	104 (18.7%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	24 (8.6%)	49 (8.8%)	4 (1.4%)	16 (2.9%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	22 (7.9%)	38 (6.8%)	4 (1.4%)	13 (2.3%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	18 (6.4%)	42 (7.6%)	4 (1.4%)	15 (2.7%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	14 (5.0%)	30 (5.4%)	3 (1.1%)	10 (1.8%)
帯状疱疹 Herpes zoster	13 (4.6%)	18 (3.2%)	9 (3.2%)	12 (2.2%)
インフルエンザ Influenza	8 (2.9%)	21 (3.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	8 (2.9%)	19 (3.4%)	3 (1.1%)	6 (1.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	9 (3.2%)	18 (3.2%)	4 (1.4%)	4 (0.7%)
気管支炎 Bronchitis	8 (2.9%)	12 (2.2%)	1 (0.4%)	5 (0.9%)
尿路感染 Urinary tract infection	6 (2.1%)	14 (2.5%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	10 (1.8%)	4 (1.4%)	2 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	6 (2.1%)	12 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.7%)	14 (2.5%)	0	4 (0.7%)
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	4 (1.4%)	10 (1.8%)	0	4 (0.7%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	7 (2.5%)	7 (1.3%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	6 (2.1%)	7 (1.3%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	5 (1.8%)	7 (1.3%)	0	1 (0.2%)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	2 (0.7%)	8 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)
蜂巣炎 Cellulitis	5 (1.8%)	5 (0.9%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	2 (0.7%)	8 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	5 (1.8%)	5 (0.9%)	0	2 (0.4%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (0.7%)	8 (1.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	2 (0.7%)	7 (1.3%)	0	3 (0.5%)
結膜炎 Conjunctivitis	4 (1.4%)	4 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
爪真菌症 Onychomycosis	4 (1.4%)	4 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	4 (1.4%)	4 (0.7%)	3 (1.1%)	0
細菌性胃腸炎 Gastroenteritis bacterial	3 (1.1%)	4 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺炎 Pneumonia	1 (0.4%)	6 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	1 (0.4%)	6 (1.1%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
膀胱炎 Cystitis	3 (1.1%)	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)
爪囲炎 Paronychia	3 (1.1%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	3 (1.1%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻炎 Rhinitis	1 (0.4%)	5 (0.9%)	0	2 (0.4%)
細菌尿 Bacteriuria	2 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	2 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
麦粒腫 Hordeolum	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
細菌性中耳炎 Otitis media bacterial	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	3 (1.1%)	2 (0.4%)	0	0
歯感染 Tooth infection	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
体部白癬 Body tinea	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
大腸菌性膀胱炎 Cystitis escherichia	0	4 (0.7%)	0	2 (0.4%)
迷路炎 Labyrinthitis	0	4 (0.7%)	0	0
喉頭炎 Laryngitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	2 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
外陰部腟炎 Vulvovaginitis	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌性創感染 Wound infection bacterial	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
毛包炎 Folliculitis	2 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
せつ Furuncle	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	3 (0.5%)	0	0
腎感染 Kidney infection	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外耳炎 Otitis externa	3 (1.1%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
肺結核 Pulmonary tuberculosis	2 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
股部白癬 Tinea cruris	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
癜風 Tinea versicolour	0	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)
歯膿瘍 Tooth abscess	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腟感染 Vaginal infection	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
細菌性腟炎 Vaginitis bacterial	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性敗血症 Viral sepsis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
四肢膿瘍 Abscess limb	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	2 (0.7%)	0	0	0
細菌性下痢 Bacterial diarrhoea	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮頚管炎 Cervicitis	0	2 (0.4%)	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 Cervicitis human papilloma virus	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
子宮内膜炎 Endometritis	0	2 (0.4%)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis norovirus	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
鼠径部膿瘍 Groin abscess	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
潜伏結核 Latent tuberculosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
慢性腎盂腎炎 Pyelonephritis chronic	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ Skin candida	0	2 (0.4%)	0	0
白癬感染 Tinea infection	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	2 (0.4%)	0	0
尿道炎 Urethritis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
真菌性尿路感染 Urinary tract infection fungal	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿瘍 Abscess	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡 Acne pustular	0	1 (0.2%)	0	0
アメーバ赤痢 Amoebic dysentery	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性腎盂腎炎 Bacterial pyelonephritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
バルトリン腺膿瘍 Bartholin's abscess	1 (0.4%)	0	0	0
ネコ引っかき病 Cat scratch disease	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム性敗血症 Corynebacterium sepsis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
デング熱 Dengue fever	0	1 (0.2%)	0	0
耳感染 Ear infection	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
ヘルペス性状湿疹 Eczema herpeticum	0	1 (0.2%)	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
丹毒 Erysipelas	0	1 (0.2%)	0	0
外耳蜂巣炎 External ear cellulitis	1 (0.4%)	0	0	0
ビブリオ性胃腸炎 Gastroenteritis vibrio	1 (0.4%)	0	0	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	0	1 (0.2%)	0	0
陰部ヘルペス Genital herpes	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
陰部単純ヘルペス Genital herpes simplex	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
陰部帯状疱疹 Genital herpes zoster	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
歯肉炎 Gingivitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.4%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
咬傷感染 Infected bites	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
感染 Infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性大腸炎 Infectious colitis	0	1 (0.2%)	0	0
感染性腸間膜脂肪織炎 Infective mesenteric panniculitis	1 (0.4%)	0	0	0
カンジダ性間擦疹 Intertrigo candida	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性喉頭炎 Laryngitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性下気道感染 Lower respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性下気道感染 Lower respiratory tract infection viral	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ節感染 Lymph gland infection	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性髄膜炎 Meningitis bacterial	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (0.4%)	0	0	0
卵巣炎 Oophoritis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
細菌性骨髄炎 Osteomyelitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
細菌性外耳炎 Otitis externa bacterial	1 (0.4%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性中耳炎 Otitis media viral	0	1 (0.2%)	0	0
耳下腺炎 Parotitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
歯周炎 Periodontitis	0	1 (0.2%)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	1 (0.4%)	0	0	0
直腸周囲膿瘍 Perirectal abscess	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.4%)	0	0	0
処置後感染 Post procedural infection	0	1 (0.2%)	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (0.4%)	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (0.2%)	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (0.2%)	0	0
ＲＳウイルス気管支炎 Respiratory syncytial virus bronchitis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
サルモネラ症 Salmonellosis	0	1 (0.2%)	0	0
卵管卵巣炎 Salpingo-oophoritis	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	0	1 (0.2%)	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	1 (0.2%)	0	0
手白癬 Tinea manuum	0	1 (0.2%)	0	0
中枢神経系結核 Tuberculosis of central nervous system	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性尿路感染 Urinary tract infection staphylococcal	0	1 (0.2%)	0	0
ガードネレラ菌性腟炎 Vaginitis gardnerella	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
ウイルス性迷路炎 Viral labyrinthitis	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性発疹 Viral rash	1 (0.4%)	0	0	0
トリコモナス性外陰部腟炎 Vulvovaginitis trichomonal	1 (0.4%)	0	0	0
創傷感染 Wound infection	1 (0.4%)	0	0	0
シュードモナス性創感染 Wound infection pseudomonas	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	0	1 (0.2%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	68 (24.3%)	125 (22.5%)	13 (4.6%)	18 (3.2%)
悪心 Nausea	22 (7.9%)	38 (6.8%)	8 (2.9%)	11 (2.0%)
下痢 Diarrhoea	14 (5.0%)	28 (5.0%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	7 (2.5%)	18 (3.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	6 (2.1%)	18 (3.2%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
腹痛 Abdominal pain	6 (2.1%)	17 (3.1%)	0	3 (0.5%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	12 (2.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
便秘 Constipation	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	0
胃炎 Gastritis	4 (1.4%)	6 (1.1%)	1 (0.4%)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	2 (0.7%)	8 (1.4%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0	0
齲歯 Dental caries	4 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
口内炎 Stomatitis	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	2 (0.7%)	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	0	2 (0.4%)	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	2 (0.4%)	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
非感染性歯肉炎 Noninfective gingivitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	2 (0.4%)	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (0.2%)	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	1 (0.4%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	1 (0.4%)	0	0	0
セリアック病 Coeliac disease	1 (0.4%)	0	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	1 (0.2%)	0	0
心窩部不快感 Epigastric discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
便失禁 Faecal incontinence	1 (0.4%)	0	0	0
白色便 Faeces pale	1 (0.4%)	0	0	0
食中毒 Food poisoning	0	1 (0.2%)	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	1 (0.4%)	0	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	0	1 (0.2%)	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
舌痛 Glossodynia	1 (0.4%)	0	0	0
吐血 Haematemesis	1 (0.4%)	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
血栓性痔核 Haemorrhoids thrombosed	0	1 (0.2%)	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	1 (0.2%)	0	0
イレウス Ileus	1 (0.4%)	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	1 (0.4%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
マロリー・ワイス症候群 Mallory-Weiss syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	0	1 (0.2%)	0	0
嚥下痛 Odynophagia	0	1 (0.2%)	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	1 (0.2%)	0	0
膵炎 Pancreatitis	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	1 (0.2%)	0	0
門脈圧亢進性胃障害 Portal hypertensive gastropathy	1 (0.4%)	0	0	0
歯痛 Toothache	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	66 (23.6%)	124 (22.3%)	4 (1.4%)	7 (1.3%)
背部痛 Back pain	16 (5.7%)	28 (5.0%)	0	0
関節痛 Arthralgia	11 (3.9%)	32 (5.8%)	0	2 (0.4%)
四肢痛 Pain in extremity	10 (3.6%)	16 (2.9%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋痙縮 Muscle spasms	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	4 (1.4%)	7 (1.3%)	0	1 (0.2%)
関節炎 Arthritis	3 (1.1%)	7 (1.3%)	1 (0.4%)	0
頚部痛 Neck pain	6 (2.1%)	4 (0.7%)	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	5 (1.8%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (1.1%)	6 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
腱炎 Tendonitis	2 (0.7%)	7 (1.3%)	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	3 (1.1%)	5 (0.9%)	1 (0.4%)	0
線維筋痛 Fibromyalgia	3 (1.1%)	3 (0.5%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	4 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	3 (0.5%)	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	3 (0.5%)	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	3 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
顎痛 Pain in jaw	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	2 (0.4%)	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	0	2 (0.4%)	0	0
脊椎骨棘 Vertebral osteophyte	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	1 (0.2%)	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	1 (0.2%)	0	0
関節不安定 Joint instability	0	1 (0.2%)	0	0
脊柱前弯症 Lordosis	0	1 (0.2%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (0.2%)	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	1 (0.2%)	0	0
骨炎 Osteitis	0	1 (0.2%)	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	1 (0.2%)	0	0
リウマトイド結節 Rheumatoid nodule	0	1 (0.2%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
側弯症 Scoliosis	0	1 (0.2%)	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
滑膜炎 Synovitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
腱痛 Tendon pain	0	1 (0.2%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	53 (18.9%)	111 (20.0%)	6 (2.1%)	16 (2.9%)
頭痛 Headache	26 (9.3%)	57 (10.3%)	3 (1.1%)	7 (1.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (3.9%)	14 (2.5%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)
片頭痛 Migraine	6 (2.1%)	13 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
緊張性頭痛 Tension headache	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	3 (1.1%)	4 (0.7%)	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.4%)	6 (1.1%)	0	1 (0.2%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.4%)	5 (0.9%)	0	1 (0.2%)
失神 Syncope	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
錯感覚 Paraesthesia	3 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
振戦 Tremor	3 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
灼熱感 Burning sensation	0	3 (0.5%)	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
認知障害 Cognitive disorder	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
痙攣 Convulsion	2 (0.7%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	2 (0.4%)	0	0
神経精神ループス Neuropsychiatric lupus	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態 Presyncope	0	2 (0.4%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
運動失調 Ataxia	0	1 (0.2%)	0	0
脳虚血 Cerebral ischaemia	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	0	1 (0.2%)	0	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (0.4%)	0	0	0
全身性強直性間代性発作 Generalised tonic-clonic seizure	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
頭蓋内出血 Haemorrhage intracranial	1 (0.4%)	0	0	0
頭部不快感 Head discomfort	0	1 (0.2%)	0	0
過眠症 Hypersomnia	0	1 (0.2%)	0	0
頭蓋内静脈洞血栓症 Intracranial venous sinus thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0
嗜眠 Lethargy	0	1 (0.2%)	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.4%)	0	0	0
モートン神経痛 Morton's neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	1 (0.4%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
神経学的代償不全 Neurological decompensation	0	1 (0.2%)	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (0.2%)	0	0
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (0.4%)	0	0	0
傾眠 Somnolence	1 (0.4%)	0	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	0	1 (0.2%)	0	0
第７脳神経麻痺 VIIth nerve paralysis	1 (0.4%)	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	1 (0.4%)	0	0	0
声帯麻痺 Vocal cord paralysis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	60 (21.4%)	80 (14.4%)	4 (1.4%)	13 (2.3%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	8 (2.9%)	5 (0.9%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	5 (1.8%)	8 (1.4%)	0	1 (0.2%)
発疹 Rash	4 (1.4%)	5 (0.9%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
そう痒症 Pruritus	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	2 (0.4%)
ざ瘡 Acne	4 (1.4%)	3 (0.5%)	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	2 (0.7%)	5 (0.9%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	5 (1.8%)	2 (0.4%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	6 (2.1%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
湿疹 Eczema	3 (1.1%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
脱毛症 Alopecia	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
紅斑 Erythema	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
血管浮腫 Angioedema	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
斑状出血 Ecchymosis	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)
汗疹 Miliaria	0	3 (0.5%)	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	2 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹 Rash papular	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
網状皮斑 Livedo reticularis	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
寝汗 Night sweats	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	2 (0.7%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
瘢痕性脱毛症 Alopecia scarring	1 (0.4%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	1 (0.2%)	0	0
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	0	1 (0.2%)	0	0
薬疹 Drug eruption	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
異汗性湿疹 Dyshidrotic eczema	0	1 (0.2%)	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	0	1 (0.2%)	0	0
男性型多毛症 Hirsutism	1 (0.4%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	1 (0.2%)	0	0
特発性蕁麻疹 Idiopathic urticaria	1 (0.4%)	0	0	0
白斑 Leukoderma	1 (0.4%)	0	0	0
稗粒腫 Milia	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
爪の障害 Nail disorder	0	1 (0.2%)	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	1 (0.4%)	0	0	0
爪甲離床症 Onycholysis	0	1 (0.2%)	0	0
爪甲脱落症 Onychomadesis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
丘疹 Papule	0	1 (0.2%)	0	0
粃糠疹 Pityriasis	0	1 (0.2%)	0	0
ばら色粃糠疹 Pityriasis rosea	0	1 (0.2%)	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.4%)	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	0	1 (0.2%)	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚出血 Skin haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
皮膚腫脹 Skin swelling	0	1 (0.2%)	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	43 (15.4%)	96 (17.3%)	10 (3.6%)	35 (6.3%)
発熱 Pyrexia	12 (4.3%)	21 (3.8%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	7 (2.5%)	11 (2.0%)	0	0
疲労 Fatigue	4 (1.4%)	10 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
注射部位疼痛 Injection site pain	1 (0.4%)	10 (1.8%)	1 (0.4%)	9 (1.6%)
注射部位血腫 Injection site haematoma	2 (0.7%)	8 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	5 (1.8%)	5 (0.9%)	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	9 (1.6%)	0	9 (1.6%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	5 (1.8%)	3 (0.5%)	0	0
無力症 Asthenia	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (0.4%)	4 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
注射部位そう痒感 Injection site pruritus	1 (0.4%)	4 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)
注射部位硬結 Injection site induration	1 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
胸痛 Chest pain	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嚢胞 Cyst	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
注射部位内出血 Injection site bruising	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位反応 Injection site reaction	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
倦怠感 Malaise	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
浮腫 Oedema	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
適用部位紅斑 Application site erythema	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
悪寒 Chills	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位蕁麻疹 Injection site urticaria	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
疼痛 Pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
全身性炎症反応症候群 Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
医薬品副作用 Adverse drug reaction	0	1 (0.2%)	0	0
適用部位熱傷 Application site burn	0	1 (0.2%)	0	0
適用部位疼痛 Application site pain	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
医療機器不具合 Device failure	1 (0.4%)	0	0	0
粘膜疹 Enanthema	0	1 (0.2%)	0	0
顔面浮腫 Face oedema	1 (0.4%)	0	0	0
冷感 Feeling cold	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
熱感 Feeling hot	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
空腹 Hunger	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
不明確な障害 Ill-defined disorder	1 (0.4%)	0	0	0
炎症 Inflammation	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位不快感 Injection site discomfort	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
注射部位出血 Injection site haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位過敏反応 Injection site hypersensitivity	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注射部位発疹 Injection site rash	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹 Injection site swelling	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
局所腫脹 Local swelling	0	1 (0.2%)	0	0
患者と医療機器の不適合 Patient-device incompatibility	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	48 (17.1%)	81 (14.6%)	6 (2.1%)	6 (1.1%)
咳嗽 Cough	19 (6.8%)	22 (4.0%)	5 (1.8%)	2 (0.4%)
呼吸困難 Dyspnoea	6 (2.1%)	8 (1.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	11 (2.0%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	3 (1.1%)	9 (1.6%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (2.1%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	5 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
鼻閉 Nasal congestion	3 (1.1%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
胸膜炎 Pleurisy	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	4 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性気管支炎 Allergic bronchitis	0	3 (0.5%)	0	0
喘息 Asthma	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
胸水 Pleural effusion	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	2 (0.4%)	0	0
副鼻腔嚢胞 Paranasal cyst	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
湿性咳嗽 Productive cough	2 (0.7%)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	2 (0.4%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性咽頭炎 Allergic pharyngitis	0	1 (0.2%)	0	0
胞隔炎 Alveolitis	0	1 (0.2%)	0	0
喘息クリーゼ Asthmatic crisis	0	1 (0.2%)	0	0
発声障害 Dysphonia	1 (0.4%)	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
喉頭の炎症 Laryngeal inflammation	0	1 (0.2%)	0	0
ループス胸膜炎 Lupus pleurisy	1 (0.4%)	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (0.4%)	0	0	0
非感染性気管支炎 Noninfective bronchitis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
副鼻腔不快感 Paranasal sinus discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.4%)	0	0	0
気胸 Pneumothorax	1 (0.4%)	0	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	1 (0.4%)	0	0	0
肺出血 Pulmonary haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	0	1 (0.2%)	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	1 (0.2%)	0	0
縮小肺症候群 Shrinking lung syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
非感染性副鼻腔炎 Sinusitis noninfective	0	1 (0.2%)	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	34 (12.1%)	58 (10.4%)	9 (3.2%)	13 (2.3%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (2.1%)	11 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.2%)
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	10 (1.8%)	0	3 (0.5%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	3 (1.1%)	6 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.4%)
体重減少 Weight decreased	2 (0.7%)	7 (1.3%)	0	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	2 (0.7%)	5 (0.9%)	0	0
体温上昇 Body temperature increased	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)
白血球数増加 White blood cell count increased	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
細菌検査陽性 Bacterial test positive	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血中リン減少 Blood phosphorus decreased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	0	2 (0.4%)	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	2 (0.4%)	0	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腎機能検査異常 Renal function test abnormal	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.4%)	0	0	0
アミラーゼ増加 Amylase increased	0	1 (0.2%)	0	0
抗甲状腺抗体陽性 Anti-thyroid antibody positive	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
芽球細胞陽性 Blast cells present	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.2%)	0	0
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	1 (0.4%)	0	0	0
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	1 (0.4%)	0	0	0
血中リン増加 Blood phosphorus increased	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
収縮期血圧上昇 Blood pressure systolic increased	0	1 (0.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.4%)	0	0	0
血中尿素窒素／クレアチニン比増加 Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (0.4%)	0	0	0
補体成分Ｃ３減少 Complement factor C3 decreased	0	1 (0.2%)	0	0
補体因子減少 Complement factor decreased	1 (0.4%)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	0	1 (0.2%)	0	0
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 Double stranded DNA antibody positive	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	1 (0.4%)	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	1 (0.2%)	0	0
リパーゼ増加 Lipase increased	0	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (0.4%)	0	0	0
後骨髄球数増加 Metamyelocyte count increased	1 (0.4%)	0	0	0
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺機能検査異常 Thyroid function test abnormal	1 (0.4%)	0	0	0
トロポニン増加 Troponin increased	0	1 (0.2%)	0	0
尿円柱 Urinary casts	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	35 (12.5%)	56 (10.1%)	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.4%)	11 (2.0%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
靭帯捻挫 Ligament sprain	2 (0.7%)	8 (1.4%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	0
転倒 Fall	3 (1.1%)	5 (0.9%)	0	0
交通事故 Road traffic accident	3 (1.1%)	4 (0.7%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	4 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
足骨折 Foot fracture	0	4 (0.7%)	0	0
創傷 Wound	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	3 (0.5%)	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
関節損傷 Joint injury	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
裂傷 Laceration	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
歯牙破折 Tooth fracture	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
伝染病曝露 Exposure to communicable disease	0	2 (0.4%)	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	2 (0.7%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (0.4%)	0	0	0
動物による引っかき傷 Animal scratch	1 (0.4%)	0	0	0
第１度熱傷 Burns first degree	1 (0.4%)	0	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	1 (0.4%)	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	1 (0.2%)	0	0
頭蓋脳損傷 Craniocerebral injury	0	1 (0.2%)	0	0
挫滅 Crush injury	1 (0.4%)	0	0	0
薬剤誤投与 Drug administration error	0	1 (0.2%)	0	0
顔面損傷 Face injury	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
腓骨骨折 Fibula fracture	1 (0.4%)	0	0	0
体内異物 Foreign body	0	1 (0.2%)	0	0
凍傷 Frostbite	1 (0.4%)	0	0	0
人による咬傷 Human bite	1 (0.4%)	0	0	0
靭帯断裂 Ligament rupture	0	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	1 (0.4%)	0	0	0
口唇損傷 Lip injury	1 (0.4%)	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	1 (0.2%)	0	0
肉離れ Muscle strain	0	1 (0.2%)	0	0
陰茎損傷 Penis injury	0	1 (0.2%)	0	0
処置後甲状腺機能低下症 Post procedural hypothyroidism	0	1 (0.2%)	0	0
処置による嘔吐 Procedural vomiting	1 (0.4%)	0	0	0
骨格損傷 Skeletal injury	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
頭蓋骨骨折 Skull fracture	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (0.2%)	0	0
胸骨損傷 Sternal injury	1 (0.4%)	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	1 (0.2%)	0	0
腱断裂 Tendon rupture	1 (0.4%)	0	0	0
輸血反応 Transfusion reaction	1 (0.4%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	1 (0.4%)	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	1 (0.2%)	0	0
創傷血腫 Wound haematoma	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	24 (8.6%)	53 (9.5%)	6 (2.1%)	17 (3.1%)
貧血 Anaemia	7 (2.5%)	9 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	4 (1.4%)	7 (1.3%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
白血球減少症 Leukopenia	0	11 (2.0%)	0	5 (0.9%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
好中球減少症 Neutropenia	2 (0.7%)	8 (1.4%)	0	6 (1.1%)
抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome	2 (0.7%)	6 (1.1%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (1.4%)	4 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (0.5%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (0.7%)	5 (0.9%)	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	4 (1.4%)	2 (0.4%)	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
好酸球減少症 Eosinopenia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好中球増加症 Neutrophilia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
赤血球大小不同症 Anisocytosis	0	1 (0.2%)	0	0
播種性血管内凝固 Disseminated intravascular coagulation	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
好酸球増加症 Eosinophilia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ節痛 Lymph node pain	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球増加症 Lymphocytosis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
小球性貧血 Microcytic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
単球減少症 Monocytopenia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
単球増加症 Monocytosis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
汎血球減少症 Pancytopenia	0	1 (0.2%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	28 (10.0%)	43 (7.7%)	4 (1.4%)	4 (0.7%)
高血圧 Hypertension	14 (5.0%)	25 (4.5%)	3 (1.1%)	1 (0.2%)
血腫 Haematoma	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	3 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
血管炎 Vasculitis	3 (1.1%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
ほてり Hot flush	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ループス血管炎 Lupus vasculitis	2 (0.7%)	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	2 (0.4%)	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	2 (0.4%)	0	0
潮紅 Flushing	1 (0.4%)	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	1 (0.2%)	0	0
末梢動脈血栓症 Peripheral artery thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0
末梢血管障害 Peripheral vascular disorder	0	1 (0.2%)	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	1 (0.4%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	0	1 (0.2%)	0	0
血栓症 Thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
静脈血栓症 Venous thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	32 (11.4%)	35 (6.3%)	1 (0.4%)	7 (1.3%)
不眠症 Insomnia	20 (7.1%)	18 (3.2%)	0	3 (0.5%)
不安 Anxiety	5 (1.8%)	6 (1.1%)	0	0
うつ病 Depression	4 (1.4%)	7 (1.3%)	0	2 (0.4%)
自殺念慮 Suicidal ideation	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性精神病 Acute psychosis	0	1 (0.2%)	0	0
感情不安定 Affect lability	1 (0.4%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	1 (0.2%)	0	0
解離 Dissociation	1 (0.4%)	0	0	0
感情的苦悩 Emotional distress	1 (0.4%)	0	0	0
幻聴 Hallucination, auditory	1 (0.4%)	0	0	0
易刺激性 Irritability	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
気分動揺 Mood swings	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
パニック障害 Panic disorder	0	1 (0.2%)	0	0
レム睡眠異常 Rapid eye movements sleep abnormal	0	1 (0.2%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	25 (8.9%)	38 (6.8%)	1 (0.4%)	6 (1.1%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	5 (1.8%)	8 (1.4%)	0	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	6 (2.1%)	6 (1.1%)	0	0
排尿困難 Dysuria	3 (1.1%)	3 (0.5%)	0	0
白血球尿 Leukocyturia	0	6 (1.1%)	0	4 (0.7%)
腎結石症 Nephrolithiasis	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.4%)	5 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血尿 Haematuria	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
腎炎 Nephritis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	3 (0.5%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	2 (0.7%)	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腎不全 Renal failure	2 (0.7%)	0	0	0
膀胱脱 Bladder prolapse	1 (0.4%)	0	0	0
腎炎症候群 Nephritic syndrome	1 (0.4%)	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	1 (0.4%)	0	0	0
腎尿細管壊死 Renal tubular necrosis	0	1 (0.2%)	0	0
尿道痛 Urethral pain	0	1 (0.2%)	0	0
尿路障害 Urinary tract disorder	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	18 (6.4%)	42 (7.6%)	0	5 (0.9%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	5 (1.8%)	7 (1.3%)	0	0
月経過多 Menorrhagia	2 (0.7%)	5 (0.9%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	5 (0.9%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
腟分泌物 Vaginal discharge	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮ポリープ Uterine polyp	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
卵巣嚢胞破裂 Ovarian cyst ruptured	0	2 (0.4%)	0	0
子宮頚部びらん Uterine cervical erosion	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腺筋症 Adenomyosis	1 (0.4%)	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
バルトリン腺炎 Bartholinitis	0	1 (0.2%)	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
乳房痛 Breast pain	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚管ポリープ Cervical polyp	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱瘤 Cystocele	1 (0.4%)	0	0	0
機能不全性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	1 (0.2%)	0	0
性交困難 Dyspareunia	1 (0.4%)	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	1 (0.2%)	0	0
勃起不全 Erectile dysfunction	1 (0.4%)	0	0	0
卵管嚢胞 Fallopian tube cyst	0	1 (0.2%)	0	0
性器白斑症 Genital leukoplakia	1 (0.4%)	0	0	0
過長過多不規則月経 Menometrorrhagia	0	1 (0.2%)	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	0	1 (0.2%)	0	0
頻発月経 Polymenorrhoea	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
月経前頭痛 Premenstrual headache	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部扁平上皮化生 Uterine cervical squamous metaplasia	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚管狭窄 Uterine cervix stenosis	0	1 (0.2%)	0	0
子宮出血 Uterine haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
子宮痛 Uterine pain	0	1 (0.2%)	0	0
子宮脱 Uterine prolapse	1 (0.4%)	0	0	0
腟潰瘍 Vaginal ulceration	0	1 (0.2%)	0	0
腟痙 Vaginismus	1 (0.4%)	0	0	0
外陰腟乾燥 Vulvovaginal dryness	0	1 (0.2%)	0	0
眼障害 Eye disorders	21 (7.5%)	37 (6.7%)	0	1 (0.2%)
眼乾燥 Dry eye	4 (1.4%)	13 (2.3%)	0	1 (0.2%)
霧視 Vision blurred	4 (1.4%)	4 (0.7%)	0	0
白内障 Cataract	3 (1.1%)	4 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	5 (0.9%)	0	0
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
非感染性結膜炎 Noninfective conjunctivitis	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼そう痒症 Eye pruritus	2 (0.7%)	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
加齢黄斑変性 Age-related macular degeneration	1 (0.4%)	0	0	0
乱視 Astigmatism	0	1 (0.2%)	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	1 (0.4%)	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0
落屑症候群 Exfoliation syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
眼のアレルギー Eye allergy	0	1 (0.2%)	0	0
眼痛 Eye pain	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼痛 Eyelid pain	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼そう痒症 Eyelids pruritus	1 (0.4%)	0	0	0
遠視 Hypermetropia	1 (0.4%)	0	0	0
虹彩炎 Iritis	1 (0.4%)	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	0	1 (0.2%)	0	0
網膜梗塞 Retinal infarction	0	1 (0.2%)	0	0
網膜色素上皮症 Retinal pigment epitheliopathy	0	1 (0.2%)	0	0
潰瘍性角膜炎 Ulcerative keratitis	0	1 (0.2%)	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	21 (7.5%)	32 (5.8%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (2.5%)	9 (1.6%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	3 (1.1%)	4 (0.7%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.4%)	5 (0.9%)	0	1 (0.2%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	4 (0.7%)	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	2 (0.7%)	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (0.7%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
食欲亢進 Increased appetite	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
電解質失調 Electrolyte imbalance	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
フルクトース不耐症 Fructose intolerance	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
痛風 Gout	0	1 (0.2%)	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (0.4%)	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	0	1 (0.2%)	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (0.4%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	1 (0.2%)	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	1 (0.2%)	0	0
ラクトース不耐性 Lactose intolerance	1 (0.4%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (3.2%)	15 (2.7%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
乳癌 Breast cancer	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
心臓弁弾性線維腫 Cardiac valve fibroelastoma	1 (0.4%)	0	0	0
大腸腺腫 Colon adenoma	0	1 (0.2%)	0	0
異形成母斑 Dysplastic naevus	0	1 (0.2%)	0	0
子宮内膜癌 Endometrial cancer	0	1 (0.2%)	0	0
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	0	1 (0.2%)	0	0
乳管内増殖性病変 Intraductal proliferative breast lesion	0	1 (0.2%)	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (0.4%)	0	0	0
乳房脂肪腫 Lipoma of breast	1 (0.4%)	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	1 (0.2%)	0	0
骨髄異形成症候群 Myelodysplastic syndrome	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
卵巣腺腫 Ovarian adenoma	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
心臓障害 Cardiac disorders	7 (2.5%)	16 (2.9%)	0	1 (0.2%)
動悸 Palpitations	0	6 (1.1%)	0	1 (0.2%)
頻脈 Tachycardia	4 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	2 (0.4%)	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	2 (0.7%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	2 (0.4%)	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	2 (0.4%)	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	1 (0.2%)	0	0
徐脈 Bradycardia	1 (0.4%)	0	0	0
心停止 Cardiac arrest	1 (0.4%)	0	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
心房拡張 Dilatation atrial	1 (0.4%)	0	0	0
心筋炎 Myocarditis	0	1 (0.2%)	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (0.4%)	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	1 (0.2%)	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症 Pulmonary valve incompetence	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	7 (2.5%)	13 (2.3%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
回転性めまい Vertigo	4 (1.4%)	6 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	1 (0.2%)	0	0
難聴 Deafness	0	1 (0.2%)	0	0
耳不快感 Ear discomfort	0	1 (0.2%)	0	0
耳出血 Ear haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
内耳障害 Inner ear disorder	0	1 (0.2%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.4%)	9 (1.6%)	0	2 (0.4%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	3 (1.1%)	2 (0.4%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
過敏症 Hypersensitivity	0	2 (0.4%)	0	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
食物アレルギー Food allergy	0	1 (0.2%)	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (1.1%)	8 (1.4%)	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0	0
クッシング症候群 Cushing's syndrome	0	2 (0.4%)	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	2 (0.4%)	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	1 (0.2%)	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-1 有害事象（BEL112341試験：二重盲検期）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)	プラセボsc群 (N=280)	200 mg-sc群 (N=556)
低アルドステロン症 Hypoaldosteronism	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (1.1%)	8 (1.4%)	0	1 (0.2%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	6 (1.1%)	0	1 (0.2%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	2 (0.7%)	0	0	0
胆道仙痛 Biliary colic	0	1 (0.2%)	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	1 (0.4%)	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.2%)	0	0
過形成性胆嚢症 Hyperplastic cholecystopathy	1 (0.4%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	2 (0.4%)	0	0
自然流産 Abortion spontaneous	0	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 3.4, Table 3.13
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
bel112341_int1_upd_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
有害事象発現例数	106 (51.5%)	220 (48.2%)	326 (49.2%)	26 (12.6%)	58 (12.7%)	84 (12.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	61 (29.6%)	129 (28.3%)	190 (28.7%)	16 (7.8%)	39 (8.6%)	55 (8.3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	9 (4.4%)	17 (3.7%)	26 (3.9%)	2 (1.0%)	5 (1.1%)	7 (1.1%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	2 (1.0%)	15 (3.3%)	17 (2.6%)	0	8 (1.8%)	8 (1.2%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (4.4%)	7 (1.5%)	16 (2.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	3 (1.5%)	9 (2.0%)	12 (1.8%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)
帯状疱疹 Herpes zoster	6 (2.9%)	5 (1.1%)	11 (1.7%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)
インフルエンザ Influenza	5 (2.4%)	6 (1.3%)	11 (1.7%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (0.5%)	9 (2.0%)	10 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.5%)	6 (1.3%)	7 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	3 (1.5%)	3 (0.7%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支炎 Bronchitis	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc ― 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc ― 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc ― 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc ― 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
咽頭炎 Pharyngitis	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	4 (0.9%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔ヘルペス Oral herpes	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
肺炎 Pneumonia	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
腹部膿瘍 Abdominal abscess	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
蜂巣炎 Cellulitis	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎感染 Kidney infection	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
細菌性喉頭炎 Laryngitis bacterial	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性中耳炎 Otitis media bacterial	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
細菌性腟炎 Vaginitis bacterial	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
細菌性創感染 Wound infection bacterial	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
四肢膿瘍 Abscess limb	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
感染性関節炎 Arthritis infective	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
体部白癬 Body tinea	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
癰 Carbuncle	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
チクングニヤウイルス感染 Chikungunya virus infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染 Cytomegalovirus infection	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
憩室炎 Diverticulitis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性耳感染 Ear infection bacterial	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性腸炎 Enterocolitis viral	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
丹毒 Erysipelas	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
陰部帯状疱疹 Genital herpes zoster	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
切開部位感染 Incision site infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
マイコバクテリア感染 Mycobacterial infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
傍脊椎膿瘍 Paraspinal abscess	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
骨盤内炎症性疾患 Pelvic inflammatory disease	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
直腸周囲膿瘍 Perirectal abscess	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
術後創感染 Postoperative wound infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿尿 Pyuria	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性気管気管支炎 Tracheobronchitis viral	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結核 Tuberculosis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性尿路感染 Urinary tract infection staphylococcal	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ガードネレラ菌性腟炎 Vaginitis gardnerella	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性敗血症 Viral sepsis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	14 (6.8%)	41 (9.0%)	55 (8.3%)	2 (1.0%)	6 (1.3%)	8 (1.2%)
下痢 Diarrhoea	3 (1.5%)	8 (1.8%)	11 (1.7%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
悪心 Nausea	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
嘔吐 Vomiting	2 (1.0%)	4 (0.9%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (1.0%)	3 (0.7%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹痛 Abdominal pain	0	4 (0.9%)	4 (0.6%)	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	4 (0.9%)	4 (0.6%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
歯痛 Toothache	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
便秘 Constipation	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
齲歯 Dental caries	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
食中毒 Food poisoning	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
裂肛 Anal fissure	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腹水 Ascites	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
憩室 Diverticulum	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
大腸穿孔 Large intestine perforation	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口唇潰瘍 Lip ulceration	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成 Oral mucosal blistering	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
膵炎 Pancreatitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (9.2%)	36 (7.9%)	55 (8.3%)	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)
関節痛 Arthralgia	7 (3.4%)	11 (2.4%)	18 (2.7%)	0	0	0
背部痛 Back pain	4 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.4%)	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (0.5%)	6 (1.3%)	7 (1.1%)	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肋軟骨炎 Costochondritis	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
関節腫脹 Joint swelling	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
骨瘻孔 Bone fistula	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
外骨腫 Exostosis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
指変形 Finger deformity	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
骨折痛 Fracture pain	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
筋炎 Myositis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	20 (9.7%)	26 (5.7%)	46 (6.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
頭痛 Headache	4 (1.9%)	10 (2.2%)	14 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
片頭痛 Migraine	2 (1.0%)	5 (1.1%)	7 (1.1%)	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
失神 Syncope	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
中枢神経系ループス Central nervous system lupus	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
大脳萎縮 Cerebral atrophy	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
蟻走感 Formication	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
不全片麻痺 Hemiparesis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
モートン神経痛 Morton's neuralgia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
痙攣発作 Seizure	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
傾眠 Somnolence	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (9.7%)	20 (4.4%)	40 (6.0%)	4 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.4%)
脱毛症 Alopecia	1 (0.5%)	4 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ざ瘡 Acne	3 (1.5%)	0	3 (0.5%)	0	0	0
そう痒症 Pruritus	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
薬疹 Drug eruption	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
発疹 Rash	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
斑状皮疹 Rash macular	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
瘢痕性脱毛症 Alopecia scarring	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
紅斑 Erythema	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ケロイド瘢痕 Keloid scar	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
皮膚亀裂 Skin fissures	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚腫瘤 Skin mass	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	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	14 (6.8%)	25 (5.5%)	39 (5.9%)	5 (2.4%)	5 (1.1%)	10 (1.5%)
発熱 Pyrexia	2 (1.0%)	7 (1.5%)	9 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (1.0%)	4 (0.9%)	6 (0.9%)	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
疲労 Fatigue	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
無力症 Asthenia	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
腫脹 Swelling	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
適用部位紅斑 Application site erythema	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
適用部位疼痛 Application site pain	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胸痛 Chest pain	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
悪寒 Chills	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
顔面浮腫 Face oedema	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
顔面痛 Facial pain	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
冷感 Feeling cold	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位硬結 Injection site induration	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛 Injection site pain	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹 Injection site urticaria	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
倦怠感 Malaise	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (4.4%)	22 (4.8%)	31 (4.7%)	0	0	0
咳嗽 Cough	1 (0.5%)	8 (1.8%)	9 (1.4%)	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	4 (1.9%)	2 (0.4%)	6 (0.9%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性気管支炎 Allergic bronchitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
喘息 Asthma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ループス胸膜炎 Lupus pleurisy	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	9 (4.4%)	20 (4.4%)	29 (4.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
転倒 Fall	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
脳振盪 Concussion	2 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
挫傷 Contusion	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
創傷 Wound	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
動物咬傷 Animal bite	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚化学熱傷 Chemical burn of skin	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
伝染病曝露 Exposure to communicable disease	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
四肢損傷 Limb injury	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
腰椎穿刺後症候群 Post lumbar puncture syndrome	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
術後発熱 Postoperative fever	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	5 (2.4%)	13 (2.9%)	18 (2.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)	0	0	0
急性腎不全 Acute kidney injury	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
血尿 Haematuria	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
白血球尿 Leukocyturia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎炎 Nephritis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
尿道狭窄 Urethral stenosis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	6 (2.9%)	12 (2.6%)	18 (2.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高血圧 Hypertension	4 (1.9%)	2 (0.4%)	6 (0.9%)	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
ほてり Hot flush	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血腫 Haematoma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
低血圧 Hypotension	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	6 (2.9%)	11 (2.4%)	17 (2.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脱水 Dehydration	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
体液貯留 Fluid retention	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	5 (2.4%)	10 (2.2%)	15 (2.3%)	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球減少症 Leukopenia	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
貧血 Anaemia	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
葉酸欠乏性貧血 Anaemia folate deficiency	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
骨髄浮腫 Bone marrow oedema	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
好酸球減少症 Eosinopenia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
汎血球減少症 Pancytopenia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	6 (2.9%)	8 (1.8%)	14 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
体重増加 Weight increased	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
総蛋白減少 Protein total decreased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
体重減少 Weight decreased	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	5 (2.4%)	7 (1.5%)	12 (1.8%)	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0	0
乳房痛 Breast pain	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
多嚢胞性卵巣 Polycystic ovaries	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
月経前頭痛 Premenstrual headache	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
子宮出血 Uterine haemorrhage	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腟分泌物 Vaginal discharge	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	1 (0.5%)	10 (2.2%)	11 (1.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
緑内障 Glaucoma	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
角膜炎 Keratitis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
開放隅角緑内障 Open angle glaucoma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
網膜剥離 Retinal detachment	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1.5%)	8 (1.8%)	11 (1.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
不安 Anxiety	2 (1.0%)	5 (1.1%)	7 (1.1%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
うつ病 Depression	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)	0	0	0
不眠症 Insomnia	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
自殺企図 Suicide attempt	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (0.5%)	8 (1.8%)	9 (1.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
回転性めまい Vertigo	1 (0.5%)	5 (1.1%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
迷路性回転性めまい Vertigo labyrinthine	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	3 (1.5%)	2 (0.4%)	5 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	1 (0.2%)	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	5 (1.1%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
徐脈 Bradycardia	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
動悸 Palpitations	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

付録表2-2 有害事象（BEL112341試験：オープンラベル期）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)	プラセボsc → 200 mg-sc群 (N=206)	200 mg-sc → 200 mg-sc群 (N=456)	Total (N=662)
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
胆管結石 Bile duct stone	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肝損傷 Liver injury	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112341 CSR(OL) Table 13.3, Table 13.12
MedDRA ver.18.0/J 18.0
Population: ITT集団
bel112341_final_cdisc_table_ae.sas 1.797.915.540

BEL112341 試験 症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

被験者番号	BR005-0004
無作為化番号	800124
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1062190A
投与群	ベリムマブ、不明、200 mg/mL、週一回
重篤な有害事象	中枢神経系結核

54 歳の女性被験者（BR005-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の皮下投与を 2013 年 8 月 21 日から開始した。

本事象発現時の合併症には不安及びうつ病が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、prednisone、フルオキセチン、クロナゼパム、炭酸カルシウム、ビタミン D、及びオメプラゾールが含まれていた。

治験薬の初回投与から 175 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2014 年 2 月 12 日に、高熱及び意識レベルの低下が発現した。2014 年 2 月 20 日、被験者は発熱、衰弱、意識レベルの低下、左側下垂、左不全片麻痺、及び髄膜兆候のため入院した。被験者は集中治療室に入院し、2014 年 2 月 21 日より人工呼吸器を要した。2014 年 2 月 23 日、カルテによれば、瞳孔不同、光反射なし、眼底検査では生理学的陥凹増大が認められた。全体的な反射更新、両側性ホフマン徴候は認められたが、両足底の皮膚反射はなかった。2014 年 2 月 24 日、頭部 CT スキャンにて、左頭頂葉に低吸収域が認められ、これは脳膿瘍を示唆していた。また、頭蓋内圧亢進の徴候、広範な脳体積減少、テント上脳室拡張、軽度の微小血管症、右被殻／内包域及び視床の虚血性ラクナ梗塞、基底槽周辺及びシルビウス裂の皮質－皮質下浮腫も認められた。2014 年 2 月 25 日、腰椎穿刺が実施され、脳脊髄液で酸アルコール耐性菌（BAAR）が陽性であった。しかし、培養検査では、その他の通常存在しない細菌は検出されなかった。脳脊髄液分析では、総蛋白質 241.4 mg/dL（正常範囲：15～45）、グルコース 7 mg/dL（正常範囲未入手）、クロール 117.7 mEq/L（正常範囲：96～105）であった。Ampicillin trihydrate、メトロニダゾール、セフトリアキソン、ガンシクロビル、マンニトール、デキサメタゾン、フェンタニル、ミダゾラム、ヘパリン、ブロモプリド、dypyrone、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、及びエタンブトールによる治療が実施された。

2014 年 3 月 4 日、被験者は、脳結核性膿瘍のため死亡した。

治験責任医師は、脳結核性膿瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があるが、併用薬のアザチオプリンと関連あるかもしれないと考えた。

治験依頼者の見解：

中枢神経系結核は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	TW006-0001
無作為化番号	600091
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052905C
投与群	ベリムマブ注射用 200mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作、急性腎損傷、肺出血、尿路性敗血症、細菌性敗血症、細菌性肺炎

28 歳の女性被験者（TW006-0001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回投与を 2013 年 4 月 15 日から開始した。

本事象発現時の合併症には鉄欠乏性貧血及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、鉄塩、クエン酸カルシウム、Brown mixture、及びアンブロキソールが含まれていた。

28 歳の女性被験者（TW006-0001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2013 年 4 月 15 日から開始した。ベリムマブは中止となり、最終投与日は 2014 年 3 月 17 日であった。

本事象発現時の合併症には鉄欠乏性貧血及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、鉄塩、クエン酸カルシウム、Brown mixture、及びアンブロキソールが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 344 日後で事象発現前最終投与の 1 日後 2014 年 3 月 24 日に、一過性脳虚血発作が発現した。当然右側脱力及び不明瞭発語を呈した。意識変化は認められなかった。被験者は入院した。脳 CT で明らかな急性頭蓋内実質出血や急性硬膜外／硬膜下血腫は認められなかった。ジピリダモール、赤血球、及び血小板アフェレーシスによる治療が実施された。神経学的徴候が回復したため、本事象は 2014 年 3 月 26 日に回復とした。治験責任医師は、その後（日付不明）、被験者が菌血症を伴う大腸菌性尿路感染を発現したと述べた。2014 年 3 月 28 日、呼吸不全を伴う敗血症性ショックが発現した。被験者は、気管内挿管され、人工呼吸器を装着し、集中治療室（ICU）へ搬送された。さらに乏尿を伴う急性腎不全も発現しており、2014 年 4 月 7 日より血液透析が実施された。2014 年 4 月 10 日、人工呼吸器から離脱した。2014 年 4 月 12 日、肺出血が発現し、人工呼吸器装着が勧められた。2014 年 4 月 14 日、血漿交換療法が開始され、肺出血は軽快した。2014 年 4 月 17 日、血中尿素窒素値が 85 mg/dL（正常範囲：7～20）、クレアチニン値が 3.17 mg/dL（正常範囲：0.8～1.2）、血小板値が 25,000/cumm（正常範囲：150～400×10^3）であった。肺出血は、血漿交換療法後の 2014 年 4 月 20 日に回復したが、腎不全は未回復のままであり、被験者は定期的に週 3 回血液透析を受けることとなった。2014 年 4 月 24 日、緑膿菌性肺炎が発現し、これにより酸素飽和度低下及び血圧低下を伴う敗血症性ショックとなった。抗生剤による治療後、血行状態は安定した。被験者は、ICU にて抗生投与、血液透析、及び換気補助を受け

ていた。血行状態は非常に不安定であった。集中治療を受けたにもかかわらず、被験者の状態は次第に悪化し、2014 年 5 月 4 日、被験者は敗血症性肺炎により死亡した。

治験責任医師は、一過性脳虚血発作、腎不全、肺出血、尿路性敗血症、及び敗血症性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作、急性腎損傷、肺出血、尿路性敗血症、細菌性敗血症、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-0002
無作為化番号	600193
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052528C
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	心停止

38 歳の女性被験者（BR007-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の皮下投与を 2013 年 9 月 10 日から 2014 年 2 月 4 日まで受けた。

治験薬の初回投与から 158 日後で事象発現前最終投与の 11 日後の 2014 年 2 月 15 日に、心停止が発現した。被験者は、心停止の状態で病院に到着した。被験者は、蘇生を受け、生命維持装置を装着し、入院した。バルプロ酸、炭酸カルシウム、フロセミド、エナラプリル、中間型／持続型インスリン、プロプラノロール、メチルプレドニゾロン、塩酸クロニジン、イベルメクチン、デキサメタゾン、塩酸トラマドール、エノキサパリン、ポリミキシン B 硫酸塩、バンコマイシン、クロナゼパム、塩酸ミダゾラム、メロペネム、ニトログリセリン、フェニトイン、フェンタニル、hydrocortisone、ピペラシリン／タゾバクタム、及び塩酸ラニチジンによる治療が実施された。2014 年 3 月 4 日、被験者は死亡した。死因は心停止であった。

死亡診断書によれば、死亡日は 2014 年 3 月 4 日であった。死亡診断書での診断は、敗血症、肺炎、心肺停止、急性肺水腫、及び全身性エリテマトーデスであった。

治験責任医師は、心停止が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心停止と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH007-0002
無作為化番号	600132
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052931A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	血小板減少症

21 歳の女性被験者（PH007-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 6 月 6 日から開始した。

2013 年 10 月 8 日、被験者は、重度の月経出血のため受診し、重度の SLE 再燃症状である血小板減少症に続発する過長過多不規則月経と評価された。メチルプレドニゾロンによるパルス療法が実施され、prednisone が増量された。硫酸鉄＋葉酸が開始された。2013 年 10 月 8 日、ヘモグロビンが 70 g/L（前回：128）、血小板数が 9 g/L（前回：17）であった。2013 年 10 月 17 日、腹痛はなくなり、月経出血は回復した。バイタルサインは安定し、被験者は良くなった気がすると報告した。ヘモグロビンは 78 G/L、血小板数は 106 GI/L であった。Prednisone が漸減された。2013 年 11 月 21 日、出血及び腹部症状の兆候なく、被験者の状態は安定した。

併用薬には、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2013 年 11 月 26 日、血小板数が 7 GI/L、ヘモグロビンが 74 G/L と低下が認められた。被験者は下肢の血腫及び点状出血があるが、脱力以外は安定していると訴えた。被験者は、prednisone を 40 mg/日に増量し、検査のため来院するように言われた。

治験薬の最近の投与から 174 日後で事象発現前最終投与の 6 日後の 2013 年 11 月 27 日に、重度の血小板減少症が発現し、被験者は入院した。感覚失調を伴う失見当識状態となり、輸液を受けた。被験者の状態は、病院にて急速に悪化した。同日、被験者は、重度の血小板減少症のため死亡した。

カルテの再検討によれば、被験者は試験参加前から血小板減少症を有していた。スクリーニング期間中にも血小板減少症はあった。試験参加前のカルテを再検討したところ、白血球減少症や貧血等のその他の血液学的な異常はなかった。

治験責任医師は、血小板減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血小板減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH009-0006
無作為化番号	600119
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046533A
投与群	ベリムマブ、不明、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	尿路性敗血症、肺炎、急性腎損傷、播種性血管内凝固、全身性強直性間代性発作、電解質失調、口腔カンジダ症

52 歳の女性被験者（PH009-0006）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブの週 1 回皮下投与を 2013 年 5 月 28 日から 2013 年 10 月 1 日まで受けた。

ベリムマブの初回投与から 135 日後で事象発現前最終投与の 9 日後の 2013 年 10 月 10 日に、重度の腎盂腎炎が発現した。食欲不振及び微熱が 3 週間ほど続いていた。低血圧状態（80/60 mmHg）となり、被験者は入院した。2013 年 10 月 16 日、尿路感染による敗血症が発現した。2013 年 10 月 16 日の臨床検査では、白血球数（WBC）11.01（正常範囲：5～10）、ヘモグロビン 83、ヘマトクリット 0.25（正常範囲：0.37～0.42）、好中球 0.94（正常範囲：0.15～0.65）、リンパ球 0.03（正常範囲：0.25～0.35）、クレアチニン 184.65（正常範囲：53～98）、ナトリウム 132.79（正常範囲：135～145）、PCO2 12.11（正常範囲：35～45）（単位及びその他の正常範囲未入手）であった。2013 年 10 月 16 日の診断結果では、尿検査での多数の膿細胞、RBC 8～12、アルブミン陽性が認められた。胸部 X 線検査は正常であったが、両肺上葉に恐らく炎症性結節と思われる肺結節が示唆された。2013 年 10 月 17 日、尿検査が再度実施され、膿細胞、RBC 35～80、アルブミン陽性が認められた。Prednisone、アセトアミノフェン、メトクロプロミド、ピペラシリン／タゾバクタム、ドーパミン、重炭酸ナトリウム静注液による治療が実施された。被験者の血圧は 100/80 mmHg に上昇した。感染科及び腎臓科にて何とか管理された。

2013 年 10 月 18 日、院内感染性肺炎が発現した。呼吸困難状態となり、血圧が増悪し始めた。強心剤の高用量投与にもかかわらず低血圧は続いていた。被験者は挿管され、集中治療室に入院した。意識レベルが増悪し、昏迷から昏睡状態に陥った。電解質不均衡は塩化ナトリウム及びカリウムにて補正された。同日、胸部 X 線検査が実施され、両肺に進行性の肺炎が認められた。右肺上葉の肺結節も認められた。同日、気管内吸引物のグラム染色では、膿細胞陽性、グラム陰性球菌も陽性となった。喀痰や気管内吸引物の培養にて、カンジダアルビカンスの多量の増殖が認められた。フルコナゾール及びメロペネムによる治療も実施された。尿培養及び喀痰検査では、48 時間後に何も増殖は認められなかった。第 5 病日、昏迷状態が続き、全身性痙攣発作が発現した。ジアゼパム、フェニトイン、tigacillin、及びセフタジジムによる治療が実施された。第 7 病日、上部消化管出血が発現した。ヘモグロビンは 115、WBC は 10.55 であった。血小板数は 24,000 であった。オメプラゾールが開始された。播種性血管内凝固が発現していると評価された。第 8 病日、被験者は心肺停止状態になり、蘇生が行われたが、午前 2 時 30 分に死亡した。

治験責任医師、最終診断は、急性腎不全、上部消化管出血、播種性血管内凝固（DIC）、及び敗血症に続発した痙攣発作であることを確認した。治験責任医師は、尿路性敗血症、院内肺炎、敗血症に続発する急性腎損傷、敗血症に続発する上部消化管出血、敗血症に続発する播種性血管内凝固、敗血症に続発する痙攣発作がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があり、或いは治験下の併発症によるものであるかもしれないと判断した。

治験依頼者の見解：

尿路性敗血症、肺炎、急性腎損傷、播種性血管内凝固、全身性強直性間代性発作、電解質失調、口腔カンジダ症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE002-0004
無作為化番号	400150
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	DE2015GSK003458
投与群	ベリムマブ注射液 200 mg/週
重篤な有害事象	敗血症、出血性ショック、肝硬変

40 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2013 年 12 月 11 日から 2013 年 12 月 18 日まで受けた。

合併症にはシェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、及び憩室症が含まれていた。ベリムマブの初回投与から 132 日後で事象発現前最終投与の 125 日後の 2014 年 4 月 22 日に、被験者は入院した。食道静脈瘤からの出血に続発する出血性ショックが発現していた。又、新たに肝硬変と診断された。注目すべきことに、2013 年 11 月 25 日の腹部 CT では肝硬変の徴候は全く認められていなかった。治験責任医師は、肝硬変は治験薬と関連があると考えた。

被験者は複雑な経過を辿り、クロストリジウム・ディフィシレ胃腸炎、急性腹症及び麻痺性イレウスを伴う細菌性腹膜炎、間欠的透析を有する急性腎不全、及び細菌性肺炎を発現していた。被験者は、何度も胃腸科病棟から集中治療室へ搬送された。呼吸機能不全増悪により、挿管及び人工呼吸器を要した。ベリムマブの初回投与から 150 日後で事象発現前最終投与の 143 日後の 2014 年 5 月 10 日、生命を脅かす敗血症が発現した。広域抗生物質の投与にもかかわらず、感染性の合併症が多臓器不全を伴う敗血症性ショックを誘発した。更なる集中的治療にもかかわらず、同日、被験者は死亡した。

治験責任医師は、出血性ショック及び敗血症がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

肝硬変は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、敗血症、及び出血性ショックと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US033-0002
無作為化番号	600030
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1013481A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症

22 歳の女性被験者（US033-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 11 月 20 日から開始した。

本事象発現時の合併症には SLE（頬部皮疹、光線過敏症、関節炎、白血球減少症、抗核抗体陽性、及び抗 dsDNA 抗体陽性等の症状を含む）が含まれていた。

治験薬の初回投与から 93 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2013 年 2 月 21 日に、グレード 2、又は中等度の発熱が発現した。午前 3 時、約 39.1℃の発熱が発現した。アセトアミノフェンによる治療が実施され、37.2℃まで下がったが、午前 10 時に 37.9℃に上昇した。感染の徴候や症状はなかった。グレード 3 の白血球減少症が発現した。又、ループス再燃を伴う発熱の病歴があった。被験者は入院した。血液培養検査、血球分画を含む全血算、及び C 反応性蛋白等のため、採血が実施された（結果未入手）。一晩観察することになり、抗生剤の静注投与が実施された。治験薬の投与は休止された。本報告時の転帰は不明である。治験責任医師は、発熱は、治験薬との関連はなく、治験下の疾患によるものであるかもしれないと報告した。

2013 年 3 月 6 日、追加情報を入手した。事象用語が、グレード 2 の好中球減少性発熱に修正された。本事象は、2013 年 2 月 24 日に回復した。2013 年 2 月 21 日、血液検査は陰性であり、胸部 X 線検査でも浸潤影は認められなかった。尿培養検査も陰性であった。

2013 年 7 月 9 日、追加情報を入手した。2013 年 3 月 7 日、治験薬の投与が再開された。被験者は、2013 年 2 月 24 日に退院した。2013 年 2 月 21 日、白血球数は 1、赤血球数は 3.14、好中球数は 74.7 であった。2013 年 2 月 23 日、白血球数は 0.6 であった。2013 年 2 月 26 日、白血球数は、1.5×10^{9}/L（正常範囲：4.8～10.8）、赤血球数は、3.47×10^{12}（正常範囲：4.20～5.40）、好中球は 70.6%（正常範囲：44～70）であった。

2015 年 6 月 15 日、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、発熱性好中球減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-0007
無作為化番号	600187
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052919A
投与群	ベリムマブ注射液 200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	関節痛、尿路感染、発熱

女性被験者（AT001-0007）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブの週 1 回皮下投与を 2013 年 8 月 26 日から開始した。

病歴には、膀胱形成が含まれていた。本事象発現時の合併症にはうつ病、高脂血症、ビタミン D 低値、発作性心房細動、及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、シンバスタチン、臭化水素酸シタロプラム、不明、phenprocoumon、ドネペジル塩酸塩、及び dipyrone が含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 97 日後で事象発現前最終投与の 12 日後の 2013 年 12 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の尿路感染及びグレード 2 又は中等度の発熱が発現した。発熱は、2013 年 11 月 21 日から続いており、2013 年 12 月 1 日に入院した。ベリムマブの投与は休止された。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、尿路感染及び発熱がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 9 日、追跡調査の結果を入手した。危険因子には、免疫抑制が含まれていた。被験者は予防として抗生剤、抗真菌剤、及び抗ウイルス製剤の投与は受けていなかった。

2013 年 12 月 19 日、追加情報を入手した。被験者は、トリメトプリムによる治療を受けた。本事象は、回復した（日付不明）。被験者は 2013 年 12 月 6 日に退院したと報告された。

2014 年 7 月 11 日、追加情報を入手した。本事象は、2013 年 12 月 6 日に回復した。事象の原因は不明である。

2014 年 8 月 7 日、追加情報を入手した。ベリムマブの初回投与から 97 日後で事象発現前最終投与の 12 日後の 2013 年 12 月 1 日、関節痛を伴うグレード 3 或いは重度の全身性エリテマトーデスの再燃が発現し、被験者は入院した。ベリムマブの投与は休止された。本報告時、本事象は軽快している。治験責任医師は、関節痛を伴う全身性エリテマトーデスの再燃がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があるが、治験下の疾患によるものかもしれないと判断した。

2014 年 10 月 16 日、発熱及び尿路感染の主たる原因はその他の抑制であった。

2014 年 11 月 5 日、追加情報を入手した。被験者は、フォローに現れなかったため、関節痛を伴う SLE 再燃に対する最終転帰を提供することができなかった。そのまま軽快とする。

2014 年 1 月 14 日、尿路感染の発現日が 2013 年 11 月 22 日に変更された。

2015 年 2 月 18 日、追加情報を入手した。重篤な有害事象である、発熱とベリムマブとの因果関係を関連なし、としていたが、関連ありに変更された。

2015 年 2 月 25 日、追加情報を入手した。被験者は、非盲検試験期には参加していない。発熱がベリムマブに関連しているかもしれないとする理論的根拠は、免疫抑制である。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。関節痛、及び発熱は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	BG001-0001
無作為化番号	400019
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0997043A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	肝機能能検査値異常

53 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 8 月 20 日から開始した。

病歴には肝障害増悪が含まれていた。併用薬には、リン酸クロロキン、及びオオアザミが含まれていた。

治験薬の初回投与から 49 日後で事象発現前最終投与の 21 日後の 2012 年 10 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能検査値上昇が発現した。重篤性基準には、入院が含まれていた。メチルプレドニゾロン及び hidrocortisone による治療が実施された。治験薬の投与は休止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。肝機能検査値上昇は、2012 年 10 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、肝機能検査値上昇が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する検査：2012 年 10 月 8 日、胸部 X 線検査は正常であった。腹部超音波検査も正常であった。2012 年 10 月 9 日、心電図は正常であった。

診断結果（記載がない場合は正常範囲は未入手）：2012 年 10 月 8 日：アラニンアミノトランスフェラーゼ 600、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 581。2012 年 10 月 10 日：アラニンアミノトランスフェラーゼ 386、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 273。

2012 年 10 月 30 日、追加情報を入手した。被験者は、最近、ナフタリンの職業性曝露を経験した。ウイルス性肝炎の検査が実施された。病歴として肝疾患再燃があった。治験責任医師は、肝機能検査値上昇と治験薬とは関連なしと考えた。2012 年 10 月 9 日、心電図は正常であった。2012 年 10 月 8 日のアラニンアミノトランスフェラーゼは 600、2012 年 10 月 10 日は 386（正常範囲＜45）（単位未入手）であった。2012 年 10 月 8 日のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 581、2012 年 10 月 10 日は 273（正常範囲及び単位未入手）であった。肝機能検査値はコントロールされ、治療開始時の半分の上昇程度となった。被験者は、hidrocortisone による治療を続けるように勧められて、2013 年 10 月 13 日に退院した。肝機能検査値は、正常化するまでフォローされる予定である。

2013 年 4 月 25 日、追加情報を入手した。臨床検査値上昇は、SLE 再燃によるものであった。本事象は、2012 年 10 月 12 日に回復した。

2013 年 5 月 20 日、追加情報を入手した。2012 年 9 月 30 日の肝炎の結果は、A 型肝炎陽性、IgM A 型肝炎抗体は非活性、HBS Ag は非活性、C 型肝炎抗体は非活性であった。全ての検査中、総ビリルビンは正常範囲内であった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肝機能検査値異常と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BG001-0002
無作為化番号	600025
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1022217A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	肝酵素上昇

47 歳の女性被験者（BG001-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 11 月 13 日から開始した。

併用薬には、アザチオプリン及び dehydrocortisone が含まれていた。

治験薬の初回投与から 154 日後の 2013 年 4 月 16 日に、グレード 2 または中等度の肝機能検査値上昇が発現した。2013 年 4 月 13 日から最高 38℃までの発熱が続き、疲労も認められていた。2013 年 4 月 17 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。かかりつけ医による診断検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼが 115、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 120（単位及び正常範囲未入手）であった。2013 年 4 月 17 日のアラニンアミノトランスフェラーゼは 49 U（正常範囲＜35）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 106 UI（正常範囲＜37）であり、胸部 X 線検査及び腹部超音波検査では異常所見はなく、血液学的検査や生化学検査も正常であった。アセトアミノフェンによる治療が実施された。又、"ser glucosal"及び"silimazine"による治療も実施された。2013 年 4 月 22 日に、本事象は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、肝機能検査値上昇が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、ウイルス感染によるものであるかもしれないと判断した。

2013 年 5 月 14 日、臨床から追加情報を入手した。ビリルビンは正常であり、全ての感染源は除外された。CPK は正常であった。肝機能検査値、ALT、AST は軽快した。本事象は、全身性エリテマトーデスの随伴症状であった。

2015 年 3 月 4 日、追加情報を入手した。被験者は 2013 年 11 月 12 日に治験の非盲検期に参加した。

治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肝酵素上昇と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO001-0001
無作為化番号	600045
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1028564A
投与群	ベリムマブ注射液 200 mg、週 1 回
重篤な有害事象	下痢

18 歳の女性被験者（CO001-0001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 2 月 5 日から開始した。

併用薬には、ヒドロキシクロロキン、deflazacort、メチルプレドニゾロン、及びメドロキシプロゲステロンが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 94 日後の 2013 年 5 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の腸感染が発現した。ひどい腹痛及び下痢が認められた。下痢は 2013 年 4 月 20 日に始まり、毎日の下痢のため入院することになったその日まで増悪し続けた。被験者は入院した。胆石症が見つかり、外科医により腹腔鏡下で胆嚢切除が実施された。日付不明、結腸内視鏡検査が実施されたが、結果は未入手である。2013 年 5 月 16 日、内視鏡検査が実施され、中等度の表層性活動性前庭部胃炎及びヘリコバクターピロリ菌が認められた。葉酸、シアノコバラミン、cisatracurium besylate、塩化ナトリウム、deflazacort、プロポフォール、トリメブチン、及びセボフルランによる治療が実施された。ベリムマブの投与は休止された。本事象は、2013 年 5 月 25 日に軽快した。被験者は安定し、2013 年 5 月 25 日に退院した。被験者は胃腸科にてフォローされることとなった。下痢は続いていた。治験責任医師は、腸感染がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があり、且つ、合併症によるものであるかもしれないと判断した。

2013 年 6 月 25 日、追加情報を入手した。本事象は、2013 年 5 月 25 日に回復した。ベリムマブの腸感染に対する因果関係評価が因果関係なしに修正された。

2013 年 7 月 11 日、追加情報を入手した。被験者は、腹部疝痛、悪臭のある数えきれない回数の半水様性の排泄物、疲労、脱力、倦怠感のため、クリニックに入院した。熱はなかった。2013 年 6 月 23 日、被験者は入院した。意識清明であり、電解質や膵酵素は正常であった。下痢の原因を定めるためにカプセル型の内視鏡検査が指示された。被験者はさらに失神も 1 回発現していたが、これは重度の頭痛に対する単純な頭蓋 TAC によるものであった。2013 年 6 月 26 日、神経学的な増悪が認められたため、被験者は集中治療室に入室した。2013 年 7 月 6 日、カプセル型の内視鏡検査が実施された。2013 年 7 月 7 日、被験者の血液動態は安定しており、熱はなかった。経過は良好であり、水分補給もされ、経口食も問題なく摂取でき、腹痛もなかった。下痢が継続しているため、本事象の転帰日は 2013 年 7 月 7 日に修正された。

2014 年 3 月 26 日、追加情報を入手した。事象用語が下痢に変更された。カプセル型の内視鏡検査は 2013 年 7 月 6 日に実施されたが、出血部は発見されなかった。腫瘍や血管拡張症も認められなかった。回腸の血管分布が増加していたが、潰瘍形成や血管の先天異常は認められなかった。下痢の原因は特定できなかった。治験責任医師は、下痢がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症によるものであるかもしれないと判断した。

治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下痢と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0004
無作為化番号	800044
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1025456A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	乳癌

55 歳の女性被験者（CZ001-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 11 月 23 日から 2013 年 5 月 22 日まで受けた。

治験薬の初回投与から 185 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2013 年 5 月 27 日に、グレード 3 又は重度の乳房の新生物が発現した。被験者は入院した。本事象は「医学的に重要」（或いは「処置を要するもの」）であった。日付不明、生検が実施された。本報告時、結果は未入手である。細胞増殖抑制療法及び手術が予定された。2013 年 5 月 22 日、治験薬の投与は中止された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、乳房の悪性新生物が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 9 月 16 日、追加情報を入手した。新生物は T2N1MXG3 とグレード付けされた。本報告時、本事象は軽快傾向にあった。治療には、トラスツズマブ、パクリタキセル、フィルグラチム、及びランソプラゾールが含まれていた。

2014 年 9 月 23 日、追加情報を入手した。2013 年 5 月、右側乳房の悪性度の評価が完了した。本例に関するデータはこれ以上なかった。

2015 年 2 月 2 日、追加情報を入手した。乳房の悪性新生物の転帰は、未回復である。治験責任医師は、乳房の悪性新生物が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。また、その他の要因には合併症が含まれていた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、乳癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0010
無作為化番号	800107
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1044780A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	慢性膵炎

女性被験者（CZ001-0010）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 7 月 8 日から開始した。

ベリムマブの初回投与から 73 日後で事象発現前最終投与の 3 日後の 2013 年 9 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎の増悪が発現した。血清アミラーゼは以下の通りであった：2013 年 9 月 19 日 19.39、2013 年 9 月 20 日 2.99、2013 年 9 月 21 日 1.12、2013 年 9 月 22 日 0.62、2013 年 9 月 23 日 0.94。C 反応性蛋白は以下の通りであった：2013 年 9 月 19 日 15.3、2013 年 9 月 20 日 0.91（いずれも単位及び正常範囲未入手）であった。シプロフロキサシンによる治療が実施された。治験薬の投与は中止された。日付不明、本事象は軽快した。治験責任医師は、慢性膵炎の増悪がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 21 日、追加情報を入手した。慢性膵炎の増悪は、2013 年 10 月 1 日に回復した。

2015 年 4 月 16 日、追加情報を入手した。被験者は、慢性膵炎の増悪のため、入院した。抗生剤及び完全栄養法による治療が実施された。同時に、尿路感染も発現していた。現在、問題は何もなく、退院予定である。

2015 年 6 月 13 日、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0010
無作為化番号	800107
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1044780B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	慢性膵炎

女性被験者（CZ001-0010）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 7 月 8 日から開始した。

本事象発現時の合併症には慢性膵炎が含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 231 日後で事象発現前最終投与の 35 日後の 2014 年 2 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎の増悪が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 24 日、血清アミラーゼは 11.36（単位及び正常範囲未入手）であった。2014 年 2 月 27 日、血清アミラーゼは 2.16、尿中アミラーゼは 8.03、C 反応性蛋白は 14.3 であった。抗生剤（詳細不明）及び点滴による治療が実施された。ベリムマブの投与は休止された。2014 年 3 月 3 日、本事象は回復し、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、慢性膵炎の増悪がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、慢性膵炎の病歴によるものであるかもしれないと判断した。

追加情報：
2014 年 10 月 31 日、追加情報を入手した。発現している徴候及び症状には、腹痛及び血清アミラーゼ／尿中アミラーゼの増加が含まれていた。

2015 年 4 月 16 日、追加情報を入手した。
慢性膵炎の転帰は、未回復に変更された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0010
無作為化番号	800107
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1044780C
投与群	ベリムマブ注射液、不明
重篤な有害事象	慢性膵炎

50 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験（Blinded HGS Belimumab Study）に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 7 月 8 日から開始した。

合併症には慢性膵炎が含まれていた。

治験薬皮下注の初回投与から 363 日後で事象発現前最終投与の 28 日後の 2014 年 7 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎が発現した。重篤基準には入院、及び GSK による「医学的に重要」が含まれていた。本事象に対する治療には、鎮痙薬の点滴が含まれていた。治験薬の投与は休止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。再投与に伴う慢性膵炎の再発の有無は不明である。本事象は、2014 年 7 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、慢性膵炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。慢性膵炎発現に対するその他の要因として、合併症（2006 年からの慢性膵炎）が挙げられた。

2015 年 1 月 27 日、29 日、及び 30 日に追加情報を入手した。
治験責任医師により、重篤な本事象は盲検下で発現したことが確認された。2014 年 7 月 18 日より非盲検試験にて、ベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与が開始された。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	HU001-0005
無作為化番号	600098
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1024953A
投与群	ベリムマブ注射液、不明
重篤な有害事象	胞隔炎

32 歳の女性被験者（HU001-0005）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブの週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 23 日から開始した。

ベリムマブの初回投与から 31 日後で事象発現前最終投与の 3 日後の 2013 年 5 月 24 日に、グレード 3 又は重度の胞隔炎が発現し、被験者は入院した。呼吸困難も認められた。胸部 X 線検査では、右肺のエア減少を認めた。2013 年 5 月 23 日の胸部 CT では、びまん性の胞隔炎が認められた。

2013 年 5 月 23 日の白血球数は 24.37 G/L（正常範囲：4.5～10.8）、ヘモグロビン 54 g/L（正常範囲：115～450）、C 反応性蛋白 60.03 mg/L（正常範囲＜4.6）、乳酸脱水素酵素 646 u/L（正常範囲：135～220）であった。メチルプレドニゾロン、ファモチジン、フロセミド、塩化カリウム、及び塩酸メトクロプロミドによる治療が実施された。ベリムマブの投与は継続された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、胞隔炎がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、治験下の疾患によるものであると判断した。

2013 年 6 月 4 日、追加情報を入手した。被験者は輸血を受けていた。胞隔炎は 2013 年 6 月 4 日に回復し、被験者は退院した。2013 年 5 月 27 日、ヘモグロビン 81 gm/L（正常範囲：115～150）であった。2013 年 6 月 2 日、ヘモグロビンは 108 gm/L であった。白血球数は 7.86 g/L（正常範囲：4.5～10.8）であった。2013 年 5 月 20 日の乳酸脱水素酵素は 300 U/L（正常範囲：135～220）であった。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胞隔炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	HU001-0005
無作為化番号	600098
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1024953B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	貧血

32 歳の女性被験者（HU001-0005）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 23 日から開始した。

併用薬には、メチルプレドニゾロン、パントプラゾール、塩化カリウム、アスピリン、フロセミド、塩酸メトクロプロミド、及びファモチジンが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 93 日後で事象発現前最終投与の 2 日後の 2013 年 7 月 25 日に、グレード 3 又は重度の貧血が発現した。2013 年 5 月 23 日、白血球数は 24.37 G/L（正常範囲：4.5～10.8）、ヘモグロビンは 54 g/L（正常範囲：115～150）、C 反応性蛋白は 60.03 mg/L（正常範囲＜4.6）、乳酸脱水素酵素 646 u/L（正常範囲：135～220）であった。2013 年 7 月 25 日、ヘモグロビンは 69 g/L であった。被験者は入院し、輸血を受けた。ベリムマブの投与は継続された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、貧血がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 8 月 5 日、追加情報を入手した。本事象の発現日が 2013 年 7 月 16 日に修正された。本事象は、2013 年 7 月 31 日に回復した。貧血は、小球性低色素性であった。日付不明、ヘモグロビンは 77 g/L であった。2013 年 7 月 25 日、鉄は 4 mmol/L（正常範囲：6.6～26）、葉酸は 24.5（正常範囲：10.4～42.4）、ビタミン B12 は 162.20（正常範囲：145～637）であった。クームステストは陰性であった。胸部 X 線検査、腹部超音波検査、胃内視鏡は全て正常であった。便に血液は認められなかった。輸血及びグルコン酸第二鉄による治療が実施された。貧血は、高用量のステロイド療法によるものである可能性があった。被験者は、良好な状態で帰宅した。活動性の疾患はなかった。2013 年 7 月 30 日のヘモグロビンは 103 g/L（正常範囲：115～150）であった。

2013 年 10 月 3 日、追加情報を入手した。事象である貧血の発現日が 2013 年 7 月 25 日に修正された。本事象は、2013 年 7 月 31 日に回復した。事象の重症度は中等度或いはグレード 2 に修正された。本事象は、併用薬（詳細不明）によるものであった。

2014 年 9 月 16 日、追加情報を入手した。本事象の発現日が 2014 年 6 月 16 日に変更された。

2014 年 12 月 10 日、追加情報を入手した。本事象の発現日が 2014 年 7 月 25 日に変更された。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	JP012-0001
無作為化番号	800172
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	JP2014GSK017792
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	白内障

被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 12 月 6 日から開始した。

併用被疑薬には、プレドニゾロン（使用理由不明）、メチルプレドニゾロン（使用理由不明）、及びデキサメタゾン（使用理由：全身性エリテマトーデス）が含まれていた。

合併症には白内障が含まれていた。併用薬には、ファモチジン、アルファカルシドール、レボチロキシン、ワーファリン、ゲンタマイシン、ヘパリン類似物質、酪酸菌製剤、オロパタジン、ベタメタゾン、トコフェロール、クロベタソール、及びサルポグレラート塩酸塩が含まれていた。

治験薬の初回投与から 57 日後で事象発現前最終投与の 1 日後の 2014 年 2 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の白内障増悪が発現した。重篤性基準には、入院が含まれていた。オフロキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ベタメタゾン、ネパフェナク、フェニレフリン塩酸塩による治療が実施された。治験薬の投与は変更なく継続された。白内障増悪は、2014 年 11 月 7 日に回復した。治験責任医師は、白内障増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。白内障発現に対するその他の要因として、併用薬が挙げられた。

追加情報：
2014 年 5 月 23 日、水晶体超音波乳化吸引術及び眼内レンズ挿入等の白内障手術が実施された。治験責任医師は、白内障はステロイド（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾン）の長期投与によるものであり、治験薬との因果関係はないとした。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、白内障と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	JP012-0001
無作為化番号	800172
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1069540A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	蜂巣炎

41 歳の女性被験者（JP012-0001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 12 月 6 日から開始した。

本事象発現時の合併症には強皮症が含まれていた。併用薬には、ファモチジン、アルファカルシドール、デキサメタゾン、チロキシンナトリウム、ワーファリンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム、サルポグレラート塩酸塩、alpha tocopherol nicotinate、硫酸ゲンタマイシン、ヘパリン類似物質、アルプロスタジル、酪酸菌製剤、塩酸オロパタジン、セフカペンピボキシル塩酸塩、及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが含まれていた。

治験薬の初回投与から 126 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2014 年 4 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の蜂巣炎が発現し、被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症の強皮症によるものであるかもしれないと判断した。

2014 年 4 月 16 日、追加情報を入手した。2014 年 4 月 9 日、右大腿部に発赤及び疼痛が発現した。2014 年 4 月 10 日、体温は 37.3℃であった。発赤部の疼痛が増悪してきたため、被験者はセフカペンピボキシル塩酸塩を服用した。2014 年 4 月 11 日、被験者は疼痛が続くため、外来を受診した。診察及び血液検査が実施された。右大腿部皮下石灰化部位の限局性の強皮症のため、発赤及び熱感があった。採血からの関連する臨床検査データでは、C 反応性蛋白（CRP）9.43 mg/dL（正常範囲：0～0.3）、白血球数（WBC）11.6×10^3/uL（正常範囲：3.5～8.5）であった。蜂巣炎と診断され、抗生剤治療のため、被験者は入院した。心電図及び胸部 X 線検査では異常は認められなかった。T2 強調画像を含む核磁気共鳴画像では、造影剤注入後に右大腿部の内側及び外側の皮下に高信号及び増強病変を示していた。これは蜂巣炎と考えられた。筋膜表面には明らかな高信号域は認められなかった。セフトリアキソンの静脈投与が開始された。原因細菌を特定するために血液培養が要求された。2014 年 4 月 12 日、右大腿部潰瘍部からの膿塗抹検査及び膿培養が実施された。2014 年 4 月 14 日、血液検査では、CRP 2.62 mg/dL（正常範囲：0～0.3）、WBC 6.94×10^3/uL（正常範囲：3.5～8.5）であった。2014 年 4 月 15 日、発赤及び疼痛は軽快した。血液及び大腿部からの排出物の培養検査の結果は未入手である。治験責任医師の意見：蜂巣炎により入院に至ったため、本事象は重篤な有害事象と判断した。蜂巣炎は、右大腿の皮下石灰化部位に限局した強皮症による痛み及び発赤に基づいて診断された。それ故、治験薬との因果関係は否定できる。

2014 年 4 月 17 日、追跡調査の結果を入手した。被験者の感染は、創部／皮膚感染（蜂巣炎）として記載されている。蜂巣炎は未回復である。治験薬の投与を受ける前に感染はなかった。血液培養、膿スメア、膿培養検査が実施されたが、結果は未入手である。被験者は、7 日間以上入院していた。治療には、抗生剤の静脈投与が含まれていた。被験者は、予防投与として抗生剤治療（セフカペンピボキシル塩酸塩）及び免疫抑制剤（デキサメタゾン）の投与を受けていた。治験薬投与開始前に、生命を脅かすような感染や日和見感染の病歴はなかった。

2014 年 5 月 8 日、追加情報を入手した。再考後、本事象の発現日を入院日である 2014 年 4 月 11 日から症状が発現した 2014 年 4 月 9 日に変更した。本事象の転帰日は、退院日である 2014 年 4 月 24 日であった。治験薬の初回投与開始から 124 日後の 2014 年 4 月 9 日、グレード 2 或いは中等度の蜂巣炎が発現した。2014 年 4 月 17 日、CRP 0.79 mg/dL（正常範囲：0～0.3）、白血球数 5.19×10^3/uL（正常範囲：3.5～8.5）、ヘモグロビン 10.7 g/dL（正常範囲：11.5～15.0）であった。血液培養は陰性であったが、膿培養検査にて、わずかな化膿連鎖球菌（感度良好）が検出された。2014 年 4 月 18 日、CRP は 0.53 mg/dL と蜂巣炎が改善傾向にあることがわかった。鉄欠乏性貧血が発現したため、被験者は、クエン酸第一鉄ナトリウム、アスコルビン酸／パントテン酸の服用を開始した。2014 年 4 月 21 日、CRP は 0.30 mg/dL、WBC は 4.96×10^3/uL であった。熱感や圧痛はほぼなかった。2014 年 4 月 22 日、クラブラン酸カリウム及びアモキシシリン水和物が開始された。午前 6 時 30 分、体温は 38.0℃であった。大腿部に発赤はあったが、明らかな増悪は認められなかった。発熱の原因は蜂巣炎ではないと考えられた。CRP 1.35 mg/dL、WBC 4.39×10^3/uL、ヘモグロビン 11.8 g/dL であった。本事象は 2014 年 4 月 24 日に回復した。

2014 年 5 月 14 日、追加情報を入手した。更新事項は経過に盛り込まれた。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO001-0006
無作為化番号	600058
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1029125A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	ループス血管炎

47 歳の女性被験者（RO001-0006）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 2 月 24 日から開始した。

併用薬には、prednisone、硫酸ヒドロキシクロロキン、及びオメプラゾールが含まれていた。

治験薬の初回投与から 122 日後で事象発現前最終投与の 2 日後の 2013 年 6 月 26 日に、グレード 3 又は重度のループス血管炎が発現し、被験者は入院した。顔面、頚部、両腕、両前腕、両手第 2 指～第 5 指の表裏に斑丘疹性発疹が認められた。指にはそう痒も一部認められた。両手の第 2 指～第 3 指には紅斑が認められた。又、両手の第 2 指末端に壊死部分も認められた（血管炎）。治験薬の投与は継続された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、ループス血管炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、治験下での合併症によるものであると判断した。

2013 年 7 月 2 日、追加情報を入手した。2013 年 7 月 2 日、血管炎は軽快傾向にあり、被験者は退院した。メチルプレドニゾロンによる治療が実施された。2013 年 6 月 26 日の診断結果は、ヘモグロビン 9.86 g/L、赤血球沈降速度 75 mg/時（2～25）、C 反応性蛋白 1 mg/L であった。2013 年 7 月 1 日の診断結果は、ヘモグロビン 10.8 g/L、赤血球沈降速度 26 mg/時、C 反応性蛋白 0.3 mg/L であった。

2013 年 7 月 5 日及び 2013 年 7 月 8 日、追加情報を入手した。
診断結果は以下の通りであった：肺及び心臓 X 線検査：肺気腫、両肺及び心尖部の肺門部の線維性結節、大動脈弓左中間部位に聴音あり、EKG は洞調律を示していた。
臨床検査では、顔面、両手、頚部、両腕、両前腕にループス性しもやけ病変を伴う円盤状の斑丘疹性病変、及び両手の第 2 指～第 5 指の爪囲紅斑が認められた。
本事象は、2013 年 7 月 2 日に後遺症を残して回復した。

2013 年 9 月 19 日、追加情報を入手した。病変の病理学的所見では、ループス血管炎のみの結果となった。これらの所見は、定義に沿わず、別の重篤な有害事象とすることはできない。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO001-0009
無作為化番号	400079
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1063235A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	細菌性肺炎

49 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 24 日から開始した。

併用薬には、硫酸ヒドロキシクロロキン、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

治験薬の初回投与から 305 日後で事象発現前最終投与の 4 日後の 2014 年 2 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の大葉性肺炎が発現した。重篤性基準には、入院及び GSK 判断による「医学的に重要」が含まれていた。セフロキシムによる治療が実施された。治験薬の投与は休止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。大葉性肺炎は 2014 年 3 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、大葉性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連する臨床検査：2014 年 2 月 26 日の診断検査：胸部 X 線で右肺中葉後部に均一でない陰影が認められた。診断検査（記載がなければ正常値は未入手）：2014 年 2 月 26 日、発熱なし、C 反応性蛋白は 24.21 mg/L（正常範囲：0～7）、胸部 X 線検査はテキスト参照、不明、赤血球沈降速度は 74 mm/時（正常範囲：2～20）。2014 年 3 月 27 日、胸部 X 線は正常、不明。

追加情報：
被験者は、2014 年 2 月 26 日、Day 308 の受診のため、来院した。被験者は、右胸部下部に倦怠感及び咳嗽を伴ううずきがあることに気づいた。喀痰や熱はなかった。胸部 X 線検査では、右肺中葉後部に均一でない陰影が認められた。被験者は、2014 年 3 月 4 日に退院した。2014 年 3 月 27 日、胸部 X 線検査は正常であった。

2015 年 3 月 17 日、追加情報を入手した。
重篤な本有害事象は、大葉性肺炎から細菌性肺炎に変更された。治験責任医師は、細菌性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。重篤な本有害事象のその他の要因として、免疫抑制が挙げられた。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TH001-0003
無作為化番号	200022
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1019886A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	尿路感染

28 歳の女性被験者（TH001-0003）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 7 日から開始した。

本事象発現時の合併症には股関節の虚血性骨壊死、高血圧、サラセミア、及び尿路感染が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、ロサルタカリウム、葉酸、及びオメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 73 日後で事象発現前最終投与の 6 日後の 2013 年 4 月 7 日に、グレード 3 又は重度の尿路感染が発現した。又、悪寒を伴う発熱及び排尿困難も認められた。尿検査では、多数の白血球が認められた。2013 年 3 月 18 日に実施した尿培養検査では、基質拡張型 β-ラクタマーゼ産性大腸菌が認められたため、被験者は入院し、メロペネムによる治療を受けた。ベリムマブの投与は休止された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、尿路感染がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 12 日、追加情報を入手した。被験者は、2013 年 4 月 8 日に入院した、2013 年 4 月 9 日に実施された尿検査では、白血球が認められた（0-1/HPE）。被験者は 2013 年 4 月 11 日に退院し、2013 年 4 月 14 日まで外来にてメロペネムによる治療を継続した。入院中、発熱は認められなかった。

2013 年 5 月 27 日、追加情報を入手した。アセトアミノフェンによる治療も実施されていた。尿路感染は 2013 年 4 月 24 日に回復した。2013 年 4 月 9 日、ベリムマブは投与されず、2013 年 4 月 15 日に再開された。2013 年 4 月 24 日、受診時、発熱も排尿困難も認められなかった。同日の尿培養検査絵は、大腸菌は検出されなかった。

2013 年 5 月 29 日、追加情報を入手した。本事象の発現日が 2013 年 4 月 8 日に修正された。

2013 年 6 月 14 日、追加情報を入手した。セルセプトが 2013 年 4 月 24 日に開始された。

2014 年 11 月 6 日、追加情報を入手した。本事象の発現日が 2013 年 4 月 7 日に修正された。2013 年 4 月 15 日、ベリムマブの投与が再開された。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TH001-0004
無作為化番号	TH001-0004600038
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1088163A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	感染性下痢

20 歳の女性被験者（TH001-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2014 年 1 月 27 日から開始した。

病歴には、ミコフェノール酸モフェチルによる下痢、肺結核が含まれていた。併用薬には、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、メコバラミン、炭酸カルシウム、及び葉酸が含まれていた。

治験薬の初回投与から 214 日後で事象発現前最終投与の 4 日後の 2014 年 8 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の急性下痢が発現した。下痢は午前 1 時に始まり、30 分毎に発現した。嘔吐も 1 回発現した。午前 9 時 30 分、被験者は疲弊して受診した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、急性下痢が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、食中毒によるものかもしれないと判断した。

2014 年 9 月 4 日、追加情報を入手した。
本重篤な有害事象は、グレード 2 或いは中等度の感染性下痢に更新された。被験者は急性下痢及び嘔吐を呈して、入院した。臨床検査では、白血球数 14,200（単位未入手）、多形核細胞 85.9%、ヘマトクリット 35.9 vol%（正常範囲未入手）であた。血中尿素窒素、クレアチニン、電解質、及び肝機能検査値は全て正常であった。2004 年 9 月 4 日に報告された便培養検査では、腸炎ビブリオが認められた。5%デキストローズ、生理食塩水、及びシプロフロキサシンによる治療が実施された。ミコフェノール酸モフェチルは休止された。治験薬の投与は継続された。2014 年 8 月 30 日、症状は改善し、発熱、悪心、嘔吐や下痢は認められなくなった。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、感染性下痢が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、感染によるものであると判断した。

2014 年 9 月 19 日、追加情報を入手した。2014 年 9 月 9 日に培養検査が再度実施されたが、何の増殖も認めなかった。本事象は 2014 年 9 月 9 日に回復した。

2014 年 9 月 24 日、追跡調査からの情報を入手した。被験者は感染性下痢を発現していた。培養検査が実施された。被験者は、免疫抑制剤であるミコフェノール酸モフェチルの投与を受けていた。本事象発現前、被験者は、いかなる生命を脅かす感染症も発現していなかった。

被験者は、肺結核に罹患していたことがあるが、治療は 5 年前に完了していた。予防的な抗生剤、抗真菌剤や抗ウイルス剤の投与は受けていなかった。

2014 年 9 月 15 日、症例 A1088206A は症例 A1088163A と重複していることが判明した。症例 A1088206A は無効化され、今後の情報は全て症例 1088163A に追加されることになる。

2015 年 6 月 16 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、感染性下痢と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-0002
無作為化番号	600007
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0989742A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	ループス脳炎

35 歳の女性被験者 US010-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 6 月 21 日から開始した。

被験者 US010-0002 は、活動性 SLE の被験者に皮下投与（SC）した Benlysta（ベリムマブ）の有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検試験、HGS1006-C1115 試験に参加している 34 歳の女性である。各被験者に、ベリムマブ 200 mg 週 1 回の皮下投与又はプラセボ週 1 回の皮下投与を実施する。本被験者は、2012 年 6 月 21 日に C1115 で治験薬の 1 回目の投与を受けた。

病歴及び継続中の病状は、SLE、SLE 関節炎、レイノー現象、骨粗鬆症、うつ病、鉄欠乏性貧血、胃炎であった。併用薬に、イブプロフェン、ヒドロコドン、アセトアミノフェン＋重酒石酸ヒドロコドン、アレンドロネート、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、アミトリプチリン、エソメプラゾール、フマル酸第一鉄、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム及び酢酸ノルエチステロン＋エチニルエストラジオールが含まれていた。

2012 年 6 月 22 日、治験薬の 1 回目の投与から 1 日後に、発熱及び頭痛が発現した。外来で尿路感染症の治療を受けた。症状の悪化が報告され、2012 年 6 月 26 日、被験者はプライマリケアの医療提供者に相談し、医療提供者は評価のために緊急治療室（ER）を受診するよう勧めた。ER で、被験者は、進行性倦怠感、疲労、及び頭痛の数日間の病歴を示した。被験者は、頭痛が徐々に発生し、進行したと報告した。バイタルサインは、血圧 112/66 mmHg、脈拍 117、呼吸数 20、体温 39.7℃であった。頭部 CT スキャンが実施され、急性頭蓋内出血、腫瘤効果、占拠性プロセスは認められなかった。同日、腰椎穿刺（LP）が実施され、脳脊髄液（CSF）は、白血球数のわずかな増加とグラム染色陰性を示した。胸部 X 線写真は、急性心肺疾患の証拠を示さなかった。臨床検査として、尿検査、全血球数、総合的な代謝パネルを実施し、これらに異常は認められなかった。LP の実施後、細菌性髄膜炎の可能性に対して、セフトリアキソンの静脈内投与とバンコマイシンによる経験的治療が開始され、デキサメタゾンも投与された。症状は脳炎と最も一致していることが示された。2012 年 6 月 27 日の付加的な臨床検査結果は、白血球 6.1、好中球 90、血沈 51（正常範囲（NR）：0～15 mm/hr）、C-反応性蛋白 1.1 mg/dL（NR：0～0.9）であった。2012 年 6 月 28 日、腹部超音波検査の結果は正常であった。脳の磁気共鳴画像を実施し、2012 年 6 月 26 日の頭部 CT スキャンと比較した。所見で、限定拡散、腫瘤効果、脳室拡大の証拠は認められず、脳実質外収集物や不規則な頭蓋内血液産物は認められなかった。ステロイドの用量がプレドニゾン 20 mg に増量され、急速な臨床反応が認められた。CSF 培養は陰性に戻った。完

全な臨床評価で、細菌性髄膜炎とループス腎炎は除外された。2012 年 6 月 29 日、抗生物質治療が中止され、被験者はプレドニゾン（15 mg 1 日 1 回）を処方されて自宅に退院した。最終診断は、ループス脳炎、安定化であった。ループス脳炎事象は 2012 年 7 月 9 日に回復と判断された。

本事象のために治験薬の投与が中断された。

治験責任医師は、ループス脳炎事象（重度）は治験薬と関連なし、試験中の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2012 年 10 月 12 日に入手した追加情報：2012 年 7 月 12 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、尿路感染事象は重篤な有害事象（SAE）でないことを明らかにした。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス脳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-0003
無作為化番号	800038
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1045451A
投与群	ベリムマブ注射液、周期的
重篤な有害事象	腹痛

24 歳の女性被験者 US010-0003 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬の周期的な静脈内注入を 2012 年 11 月 7 日から開始した。

本事象発現時の病状は、貧血、抗リン脂質抗体症候群、及び月経過多であった。併用薬に、硫酸ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、プレドニゾン、イブプロフェン、ベナゼプリル、シンバスタチン、パントプラゾール、エノキサパリン、塩化ナトリウム、ワルファリンナトリウムが含まれていた。

2013 年 9 月 16 日、被験者は月経過多を経験し、血液学専門医によって評価され、水分を補給された。

2013 年 10 月 1 日、治験薬の投与開始から 328 日後、最近の投与から 6 日後に、被験者はグレード 3 又は重度の腹痛を発現した。被験者に貧血が認められた。2013 年 10 月 1 日、ヘモグロビン 6.7 g/dL（12～16）、ヘマトクリット 20.8%、リパーゼ 121 U/L（8～78）であった。赤血球及び鉄デキストランによる治療を受けた、同日、ヘモグロビンは 8.0 g/dL に改善し、ヘマトクリットは 25.0%（38～45%）に増加した。2013 年 10 月 2 日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）は、小さな胃粘膜潰瘍を示し、軽度から中等度の胃炎が認められた。同日、骨盤内超音波検査で、子宮内膜複合体肥厚が見つかった。2013 年 10 月 3 日、ヘモグロビンは 9.1 g/dL、ヘマトクリット 28.1%、リパーゼ 59 U/L であった。治験薬による治療は継続された。2013 年 10 月 3 日、本事象は回復。治験責任医師は、腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は貧血の病歴が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-0001
無作為化番号	300001
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0977721A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	細菌性関節炎

被験者 US013-0001 は、活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者に皮下投与した Benlysta®（ベリムマブ）の有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検試験、HGS1006-C1115 試験に参加している 59 歳の女性である。各被験者に、ベリムマブ 200 mg 週 1 回の皮下投与又はプラセボ週 1 回の皮下投与を実施する。本被験者は、2012 年 1 月 31 日に C1115 でから治験薬の 1 回目の投与を受けた。病歴及び継続中の病状は、SLE 及び膝関節の変形性関節症であった。

2012 年 5 月 2 日、盲検化された治験薬の 9 回目の投与から 36 日後に、左膝関節化膿が発現した。被験者は 2012 年 4 月 4 日、予定された左膝関節の手術のために入院しており、2012 年 4 月 8 日自宅に退院した。2012 年 5 月 2 日、左膝関節化膿のために入院し、現在入院中である。本時点では追加情報はない。

非盲検化された治験薬の投与が中止された。

治験責任医師は、左膝関節化膿の事象（重度）は、非盲検化された治験薬と多分関連ありとの見解を示した。

2012 年 12 月 14 日に入手した追加情報：2012 年 10 月 18 日、本事象は回復。

2012 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
コリネバクテリウムに似た 2 コロニーが検出された。その時点で左膝関節の洗浄が行われた。バンコマイシン、リファンピシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾールで治療された。2012 年 10 月 18 日、感染症と判断された。疼痛、腫脹、炎症がなくなったため、抗生物質の投与が中止された。2012 年 4 月 4 日、膝関節置換術（関節形成術）が実施された。

2013 年 1 月 2 日に入手した追加情報：2012 年 4 月 4 日、膝関節置換術（関節形成術）を実施。2012 年 5 月 2 日、被験者は外科的 I 及び D を受け、ハードウェアを保持。化膿した関節の入院中の血液培養は陰性であった。組織及びスワブ培養で 1+コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が増殖した。好気性菌と嫌気性菌が混合して分離された。真菌の増殖は報告されなかった。6 週コースのバンコマイシンと経口リファンピンを完了するよう指示され、経口抗生物質を 4.5 ヵ月継続（計 6 ヵ月の抗生物質投与）するよう計画された。2012 年 11 月 29 日の来院時に、被験者は臨床的に安定していた。

2015 年 3 月 5 日に受け取った標的追跡調査質問表から入手した追加情報：被験者は左膝関節の化膿を経験し、組織培養で感染が確定された。検出された微生物は、1+コアグラーゼ陰性ブドウ球菌と 2+コリネバクテリウムであった。

2012 年 3 月 30 日の診断検査結果は、白血球数 12.1、総好中球 92%、好中球数 11.15、セグメント 92、リンパ球 4.9 であった。2012 年 5 月 3 日の診断検査は、白血球数 7.5、好中 78、リンパ球 1.10 であった。

リスク因子は、手術から 30 日未満であった。被験者はヒドロキシクロロキンとミコフェノール酸も投与されていた。被験者は、ベリムマブ投与前に生命を脅かす感染症を発症したことはなく、過去に日和見感染もなかった。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-0002
無作為化番号	500011
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1034914A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	直腸周囲膿瘍

48 歳の女性被験者 US013-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 2 月 15 日から開始した。

本事象発現時の病状は、ループス腎炎、レイノー現象、血小板減少性紫斑病であった。

2013 年 7 月 16 日、治験薬の投与開始から 151 日後、最近の投与から 11 日後に、グレード 3 又は重度の直腸周囲膿瘍が発現した。2013 年 7 月 20 日、被験者は入院し、本事象は「臨床的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。膿瘍のドレナージを培養し、+4 黄色ブドウ球菌 MRSA が明らかになった。2013 年 7 月 20 日、I 及び D が実施され、ヨードホルム包帯で包まれた。2013 年 7 月 20 日の重要な診断結果は、白血球数 5.6、赤血球数 2.78、好中球 78%、好中数 4.40 であった。2013 年 7 月 22 日、白血球数 6.30、赤血球数 3.15、好中球 240%で、好中球数 5.50 であった。日付不明、プロトロンビン時間 11.7、INR は 1.1 であった（単位及び基準範囲は未入手）。被験者はリネゾリド及びピペラシリン／タゾバクタムで治療された。治験薬による治療は継続された。日付不明、本事象は改善し、被験者は退院した。治験責任医師は、直腸周囲膿瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 8 月 9 日に入手した標的追跡調査質問表：施設：直腸周囲膿瘍
原因物質：4＋黄色ブドウ球菌 MRSA（耐性菌）オキサシリンに耐性を示すブドウ球菌は全て、ペニシリン、セファロスポリン系抗生物質、イミペネムを含むベータラクタム抗菌薬に対して耐性があるとみなされる。本微生物は、誘導型クリンダマイシン耐性を示さない。グラム陽性。
その他：注射部位との関連なし。
血液学：ベースライン 2013 年 2 月 15 日、白血球数 ＝2.5、ヘモグロビン ＝8.7、ヘマトクリット ＝29.1、血小板 ＝160000 per cumm、aPTT＝24 秒、血小板 ＝11.8、INR＝1.2。2013 年 7 月 20 日、SAE 開始。白血球数 ＝5.6、ヘモグロビン ＝8.7、ヘマトクリット ＝26.7、血小板 ＝197、PTT＝20.0、プロトロンビン時間 ＝11.7、INR＝1.1。2013 年 7 月 22 日、退院、WBC =6.30、Hgb＝9.2、Hct＝29.7、血小板 ＝240。生化学検査：ベースライン 2013 年 2 月 15 日、ナトリウム ＝143、カリウム ＝3.9、クロール ＝109、クレアチン ＝0.8、重炭酸塩 ＝20、BUN/クレアチニン比 ＝11、ブドウ糖 ＝73、カルシウム ＝9.9、マグネシウム ＝1.3、リン ＝3.9。SAE 開始（2013 年 7 月 20 日）。ナトリウム ＝141、カリウム ＝4.6、クロール ＝112、重炭酸塩 ＝23、BUN＝24、クレアチニン ＝0.88、ブドウ糖 ＝90、アニオンギ

ャップ ＝6、カルシウム ＝9.5、マグネシウム ＝1.9、リン ＝4.0。2013 年 7 月 22 日、退院：ナトリウム ＝139、カリウム ＝4.6、クロール ＝109、重炭酸塩 ＝23、BUN＝18、クレアチニン ＝0.86、ブドウ糖 ＝130、アニオンギャップ ＝7、カルシウム ＝9.0。
治療：2013 年 7 月 20 日、直腸周囲膿瘍の I & D。静脈内抗生物質＝入院中にリネゾリド 600 mg 12 時間毎、及びピペラシリン-タゾバクタム 3.375 mg、8 時間毎。リネゾリド 600 mg、1 日 2 回経口投与 8 日間を処方されて退院。
2013 年 7 月 22 日、被験者は退院、2013 年 8 月 8 日に治癒。
以前の感染は、肺炎（2010 年 7 月 2 日）と指の潰瘍（2011 年 5 月 14 日）。

2013 年 9 月 10 日に入手した追加情報：2013 年 7 月 22 日、被験者は退院。2013 年 8 月 30 日、直腸周囲潰瘍事象は回復。被験者はオキシコドン／アセトアミノフェンで治療された。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、直腸周囲潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0003
無作為化番号	500002
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0993577A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	SLE 関節炎

47 歳の女性被験者 US016-0003 は、活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 7 月 3 日から開始した。

被験者 US016-0003 は、活動性 SLE の被験者に皮下投与した Benlysta®（ベリムマブ）の有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検試験、HGS1006-C1115 試験に参加している 47 歳の女性である。各被験者に、ベリムマブ 200 mg 週 1 回の皮下投与又はプラセボ週 1 回の皮下投与を実施する。本被験者は、2012 年 7 月 3 日に C1115 で治験薬の 1 回目の投与を受けた。病歴及び継続中の病状は、SLE、高血圧、及び関節炎であった。併用薬に、ニフェジピン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、クロニジンパッチ、及びクロニジン経口薬が含まれていた。

2012 年 9 月 8 日、ベリムマブの 7 回目の投与から 18 日後に、ループス再燃が発現した。2012 年 9 月 8 日、被験者は右手首関節、両側膝関節、及び肩関節の関節痛を訴えて受診した。その後ループス再燃と診断された。被験者は、2012 年 8 月 27 日～2012 年 9 月 2 日に、左脚感染のために入院していた（製造業者の管理番号［MCN］2012HGS-003920）。患者に自己免疫疾患に続発する合併症の長期病歴があった。入院中に、患者はアザチオプリン、硫酸ヒドロキシクロロキン、塩酸クロニジン、ヘパリンナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アルブテロール、塩酸ヒドロモルホン、オンダンセトロン、塩酸クロニジン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムで治療された。2012 年 9 月 9 日、バイタルサインは血圧 144/95、脈拍 100、呼吸数 17、体温 36.4℃、パルスオキシメトリ 98%であった。身体検査の心臓所見は、心拍と心調律は規則的で、腹部は柔らかかった。筋骨格系の評価で、完全な可動域、右手首関節滑膜炎、ジャクー関節症が明らかになった。血液検査の重要所見は、白血球数の増加であった。反応性関節炎は、最近の感染に続発したことが疑われた。発熱について体温をモニターし、ヒドロキシクロロキンとアザチオプリンによる治療を継続する計画が立てられた。疾患活動性をモニターするために、補体検査（C3 と C4）が指示された。本報告時点で本事象は軽快と判断された。

治験薬の投与が中断された。

治験責任医師は、ループス再燃事象（中等度）は治験薬と関連なし、試験疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2012 年 9 月 27 日に入手した追加情報：2012 年 9 月 12 日、被験者は退院した。治験薬に対してとられた処置は、変更なしに修正された。病歴に、疲労、レイノー症候群、蛋白尿、手の血管炎、及びループス腎炎も含まれた。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：2012 年 9 月 12 日、ループス再燃は回復。

2014 年 9 月 10 日に入手した追加情報：本事象はループス再燃関節炎痛に更新された。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0003
無作為化番号	500002
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0993577C
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	蜂巣炎

47 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験という表題の盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE に対して治験薬を 2012 年 7 月 3 日から週 1 回（皮下）投与された。

被験者の既往歴は、昏睡、虫垂切除術、虫垂炎、子宮亜全摘、クリプトコッカス髄膜炎、子宮全摘、及び肺炎であった。継続中の病歴は、ループス心膜炎、発作、高血圧、膵炎、卵巣線維腫、ループス腎炎、貧血、疲労、レイノー症候群、蛋白尿、低カリウム血症、骨粗鬆症、悪心、周辺視障害、片頭痛、発疹及び関節炎であった。併用薬に、プレドニゾン、硫酸ヒドロキシクロロキン、ニフェジピン、バルサルタン、アザチオプリン、アセトアミノフェン、リシノプリル、ドキシサイクリン、クロニジンが含まれていた。

2013 年 1 月 2 日、治験薬の 1 回目の投与から 183 日後に、被験者は脚の中等度（グレード 2）の蜂巣炎を発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「GSK の判断で医学的に重要なもの」であった。被験者は、塩酸シプロフロキサシンで治療された。治験薬の投与が中断された（投与中止に伴う蜂巣炎再発の有無は「陽性」であった）。治験薬の再投与については不明。脚の蜂巣炎の転帰は 2013 年 1 月 6 日に回復であった。

治験責任医師は、脚の蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

詳細の追加：
被験者は右脚の発赤及び疼痛を示した。被験者に熱はなかった。

2015 年 3 月 17 日に入手した追加情報：
ベリムマブ関連感染症についての標的追跡調査質問表に記入された。発症日は 2013 年 1 月 2 日であった。感染の種類は右脚の蜂巣炎であった。感染を確定するための検査で、軽度の紅斑、手で触ると熱を持っている、触診で圧痛の臨床所見が得られた。感染微生物を同定するための培養や検査は実施されなかった。2013 年 1 月 21 日、感染は回復。被験者は本事象前に試験を中止していた。本感染は、ベリムマブの投与を開始する前に存在した。被験者は感染のために入院した。本感染の治療に抗菌薬が使用された（塩酸シプロフロキサシン、セファゾリン）。リスク因子は、最近の SLE 再燃であった。被験者は免疫抑制薬を投与されていた（ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン）。ベリムマブ（又は盲検薬）の投与前に、

被験者は生命を脅かす感染症を経験したことがなかった。被験者に日和見感染症の病歴はなかった。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0005
無作為化番号	800033
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1005919A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

51 歳の女性被験者 US016-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 9 月 17 日から開始した。

本事象発現時の病状は、胃酸逆流、関節炎、高血圧、呼吸困難、SLE クラス II 腎炎であった。併用薬に、プレドニゾン、塩酸トラマドール、アザチオプリン、エナラプリル・ヒドロクロロチアジド、ニフェジピン、オメプラゾールが含まれていた。

2012 年 12 月 8 日、治験薬の投与開始から 82 日後、最近の投与から 5 日後に、被験者はグレード 2 又は中等度の左腎の急性腎盂腎炎を発現した。被験者は背部痛の愁訴で緊急治療室（ER）を受診し、トリメトプリム／スルファメトキサゾール及びシプロフロキサシンを処方されて帰宅した。2012 年 12 月 8 日の尿培養で、大腸菌が 100,000 CFU/mL 以上増殖した。2012 年 12 月 10 日、被験者は改善せず、ER を再受診し、入院した。腹部及び骨盤内コンピュータ断層撮影は、左腎の急性腎盂腎炎を示した。それ以外の所見は、脂肪肝、軽度の脾腫、びまん性結腸便秘、2 cm の右卵巣嚢腫を伴う子宮の線維性変化、右付属器及び後部グラス窩に沿った少量の遊離液体、左下葉無気肺であった。2012 年 12 月 10 日の重要な臨床検査結果は、尿検査の濁った尿、pH 6.5、比重 1.016、微量の蛋白、ケトン及び血液、ウロビリノーゲン 4.0、赤血球 2～4、白血球 6～8、扁平上皮細胞 4～9、1+細菌であった。血液及び尿培養は増殖を示さなかった。白血球（WBC）数は 11.9、赤血球 3.02、ヘモグロビン 10.4、ヘマトクリット 30.2、平均赤血球容積 99.8、平均赤血球ヘモグロビン 34.3、平均赤血球ヘモグロビン濃度 34.3、赤血球分布幅 13.5、血小板数 110、平均血小板容積 8.7、好中球 88.8%、好中球絶対数 10.5 であった。2012 年 12 月 11 日、増殖は認められなかった。2012 年 12 月 12 日、WBC 6.3、好中球 94.0%、ANC 5.9（単位及び正常範囲は未入手）。被験者は不特定の抗生物質で治療された。治験薬による治療は中断された。日付不明、本事象は改善した。2012 年 12 月 14 日、被験者は退院した。治験責任医師は、左腎の急性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 2 月 8 日、標的追跡調査質問表を介して入手した追加情報：本事象は 2012 年 12 月 13 日に終了。質問表で報告された他の全ての情報は既にナラティブに記載されている。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎盂腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0005
無作為化番号	800033
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1005919B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	小腸閉塞

51 歳の女性被験者 US016-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 9 月 17 日から開始した。

本事象発現時の病状は、胃酸逆流、関節炎、霧視、うつ病、呼吸困難、高血圧、不眠症、腎炎、皮疹、レイノー現象、尿路感染であった。併用薬に、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、利尿薬、プレドニゾン、テマゼパム、ニフェジピン、アザチオプリンが含まれていた。

2013 年 2 月 17 日、治験薬の投与開始から 153 日後に、グレード 2 又は中等度の小腸閉塞が発現した。被験者は入院した。治験薬による治療が中断された。被験者は腹痛、悪心、嘔吐を訴えた。2013 年 2 月 17 日、腹部コンピュータ断層撮影は、小腸閉塞が疑われる所見を示した。小裂孔ヘルニア。胸部 AP：急性心肺プロセスは確証されなかった。2013 年 2 月 18 日：X 線写真シリーズ。2013 年 2 月 16 日及び 2013 年 2 月 18 日のカリウム値は 3.4 であった。2013 年 2 月 16 日、リパーゼは 99（単位及び正常範囲は未入手）。被験者は流動食を指示され、経鼻胃管が留置された。2013 年 2 月 20 日、被験者は退院し、疼痛はなかった。本事象は 2013 年 2 月 20 日に回復。治験責任医師は、小腸閉塞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 3 月 18 日に入手した追加情報：2013 年 2 月 25 日、被験者は治療を再開。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、小腸閉塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0007
無作為化番号	800167
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1070398A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	外耳蜂巣炎

44 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題された盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE に対して治験薬の週 1 回の（皮下）投与を 2013 年 11 月 20 日から開始した。

併発症は、SLE であった。併用薬に、ナプロキセン、塩酸デュロキセチン、フロセミドが含まれていた。

2014 年 4 月 11 日、治験薬の投与開始から 142 日後、最近の投与から 2 日後に、被験者はグレード 2 又は中等度の外側顔面膿瘍を発現した（右側顔面の膿瘍）。被験者は入院した。2014 年 4 月 11 日に入院し、2014 年 4 月 16 日に退院した。治験薬による治療は中断された。2014 年 4 月 16 日、本事象は回復。病院記録を請求しているが、現時点では追加情報は未入手。治験責任医師は、外側顔面膿瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 4 月 23 日、標的追跡調査情報を入手：皮膚創感染（膿瘍）が発現した。被偽薬の投与前に被験者に、創傷と皮膚、心臓、耳及び迷路、胃腸／腹部、筋骨格及び結合組織、神経系、気道、腎臓及び尿生殖器、全身の感染、又は日和見感染はなかった。膿瘍のために被験者は 7 日以上入院する必要があった。入院中、抗生物質の静脈内投与が必要であった。被験者は、予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬は投与されていなかった。

追加詳細：
2014 年 4 月 24 日に入手した追加情報：併用薬に、ナプロキセン、塩酸デュロキセチン、フロセミドが含まれていた。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：外側顔面膿瘍は重篤な有害事象から取り除かれ、耳周囲の蜂巣炎を伴う右外耳炎に置き換えられた。グレード 2 又は中等度の白血球増加が追加され、発症日は 2014 年 4 月 11 日であった。2014 年 4 月 12 日、白血球数は $11.3\times10^3/mm^3$（範囲 5～11）。2014 年 4 月 15 日、右耳の培養は緑膿菌陽性で、血液培養は陰性であった。被験者はレボフロキサシンとクリンダマイシンで治療された。治験薬による治療は中断された。2014 年 4 月 15 日、白血球数は $6.3\times10^3/mm^3$ であった。2014 年 4 月 16 日に、本事象は回復。治験責任医師は、耳周囲の蜂巣炎を伴う右外耳炎及び白血球増加が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、被験者の免疫抑制状態と関連あるかもしれな

いと判断した。白血球増加は、耳周囲の蜂巣炎を伴う右外耳炎と関連あるかもしれないと判断された。

2014 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 12 日、治験薬の 1 回目の投与から 143 日後、最近の投与から 3 日後に、中等度又はグレード 2 の眼窩周囲蜂巣炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「GSK の判断で医学的に重要なもの」であった。被験者は、レボフロキサシン、クリンダマイシン、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、及びバンコマイシンで治療された。治験薬の投与は中断された（投与中止に伴う蜂巣炎の再発の有無は「陽性」であった）。治験薬の再投与に伴う再発の有無は不明。眼窩周囲蜂巣炎の転帰は 2014 年 4 月 16 日に回復。

治験責任医師は、眼窩周囲蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：2014 年 4 月 15 日：右耳の培養は緑膿菌を示した。

詳細の追加：
問い合わせ要求によって重篤な有害事象は眼周囲蜂巣炎に修正されている。右外耳炎は有害事象である。白血球増加は有害事象である。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：SAE は眼周囲蜂巣炎から右耳介周囲蜂巣炎に変更されている。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、外耳蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0008
無作為化番号	600244
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK013433
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	高血圧

44 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2013 年 11 月 21 日から週 1 回（皮下）投与された。

併発症は高血圧であった。併用薬にリシノプリル、prednisone、クロニジンが含まれていた。

2014 年 10 月 23 日、治験薬の 1 回目の投与から 336 日後、治験薬の最近の投与時（同日）に、中等度（グレード 2）の高血圧増悪が生じた。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、エナラプリル、アセトアミノフェン、オンダンセトロンで治療された。高血圧増悪の転帰は軽快。

治験責任医師は、高血圧増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる高血圧増悪の原因は、内科的疾患であった。

関連検査：2014 年 10 月 23 日の胸部 X 線検査で、急性胸腔内所見は認められなかった。他の関連診断検査は、全て正常範囲であった。呼吸器の聴診で雑音はなく、苦痛や圧痛はなかた。身体検査の結果は正常であった。

診断結果（特に明記しない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 10 月 23 日の結果は、血中クレアチンホスホキナーゼ 34 unit/L（正常低値：26、正常高値：192）、血中クレアチニンは 0.47 mg/dL（正常低値：0.43、正常高値：1.13）、血圧 204/84（不明）、収縮期血圧 180～200（不明）、血中ナトリウム 141 mmol/L（正常低値：135、正常高値：145）、心拍数 68（不明）であった。

詳細の追加：

2014 年 12 月 19 日に入手した追加情報：2014 年 10 月 28 日、被験者は腎生検を受け、巣状増殖性ループス糸球体腎炎、RPS クラス III-S（A）、中等度の細動脈性腎硬化症が示された。被験者は高血圧増悪事象に対して、ニトログリセリンによる治療も受けた。2014 年 10 月 30 日、本事象は回復、同日被験者は退院した。併用薬としてミコフェノール酸モフェチルとメトロニダゾールが追加された。

2015 年 2 月 5 日に入手した追加情報：SAE 用語、高血圧が高血圧増悪に変更された。

2015 年 3 月 25 日に入手した追加情報：SAE 前の最近の治験薬投与が 2014 年 10 月 23 日であることが確認された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0010
無作為化番号	800189
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1071419A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	胸膜炎

47 歳の女性被験者 US016-0010 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 1 月 15 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、ループス肺臓炎であった。本事象発現時の病状は、SLE、疲労、及び胆石であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、prednisone、リシノプリル、ミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。

2014 年 4 月 23 日、治験薬の投与開始から 98 日後、最近の投与から 7 日後に、グレード 2 又は中等度の胸膜炎が発現した。2014 年 4 月 23 日、被験者は診療所を受診し、評価を受けた。被験者は、疲労、息切れ、及び上腹部痛を訴えていた。被験者は精密検査のために緊急治療部に行くように助言された。2014 年 4 月 23 日、被験者は入院した。胸部 X 線写真で気腔硬化は認められなかった。2014 年 4 月 23 日に実施した胸部コンピュータ断層撮影で、浸潤及び肺結節は認められず、右甲状腺葉の非対称腫大、胆嚢内の多量の胆石が示された。2014 年 4 月 23 日に実施された腹部超音波検査は、散在する複数の胆石、軽度に膨張した 7 mm の総胆管、脂肪肝を示した。ソルメドロールで治療予定。初回診断で、治験責任医師は、本事象が治験薬と関連あると考えていない。2014 年 4 月 26 日、本事象は回復し、同日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、胸膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、試験中の疾患、SLE が本事象の原因かもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0010
無作為化番号	800189
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK009548
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	慢性胆嚢炎、胆嚢炎

47 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2014 年 1 月 15 日から週 1 回（皮下）投与された。

既往歴は、ループス肺臓炎であった。併発症は、糖尿病、胆石、疲労、SLE、末梢性ニューロパチー、病的肥満、緑内障、及び胆嚢炎であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、prednisone、リシノプリル、ガバペンチンが含まれていた。

2014 年 10 月 14 日、治験薬の 1 回目の投与から 272 日後に、中等度又はグレード 2 の胆嚢炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び「GSK 基準で医学的に重要なもの」であった。追加された事象は、2014 年 12 月 22 日の重度（グレード 3）慢性胆嚢炎で、重篤性基準は「入院を要するもの」及び「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、ピペラシリン＋タゾバクタム、ヒドロモルホン、オンダンセトロン、塩酸ヒドロモルホン、スルタミシリントシル酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩、ヒドロコルチゾンで治療された。治験薬の投与が中断された（投与中止に伴う胆嚢炎再発の有無は「陽性」）。胆嚢炎の転帰は、2014 年 10 月 17 日に回復。付加的な事象の転帰は、慢性胆嚢炎（2014 年 12 月 24 日回復、後遺症あり）であった。

治験責任医師は、胆嚢炎及び慢性胆嚢炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。胆嚢炎の他に考えられる原因は内科的疾患であった。

関連検査：2014 年 10 月 14 日の超音波検査は、胆嚢の萎縮及び複数の胆石を示した。腹水は認められなかった。総胆管拡張がみられるため、MRI/MRCP によるさらなる評価を検討する必要があった。膵臓の限定評価は異常を示さなかった。エコー源性の脂肪肝腫大が認められた。腫瘤又は管腫脹は見られなかった。肝機能検査の結果は正常であった。2014 年 12 月 23 日：腹部超音波検査所見：最小の胆石、胆嚢周囲の液体はなし、総胆管は 7 mm、以前の検査同様、急性又は慢性胆嚢炎や総胆管閉塞の証拠なし、検査結果正常。2014 年 12 月 23 日：肝臓の核医学検査で、胆石が認められ、急性又は慢性胆嚢炎や総胆管閉塞の証拠なし、検査結果正常。診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 10 月 15 日、血中アルブミン 3 g/dL（正常低値：3.2、正常高値：5）、血中ビリルビン 0.2 mg/dL（正常低値：0.1、正常高値 1.1）、リパーゼ 303 u/L（正常低値：73、正常高値：

393）、トロポニン 0.015 ng/mL 未満であった。2014 年 12 月 26 日、血糖値 170（ステロイドの負荷投与のために高値）単位不明（正常低値：70、正常高値：110）。

詳細追加：
被験者は 2014 年 10 月 9 日から上腹部痛を訴えていた。超音波検査と EKG が実施された。被験者は精密検査のために胃腸科医を再受診し、結果は陰性であった。2014 年 10 月 14 日、被験者は緊急治療室を受診した。本事象は、併存症の胆石と関連していた。

2015 年 1 月 12 日、被験者は 2014 年 12 月 22 日に胆嚢摘出術を受けたことを報告した。2014 年 12 月 22 日に入院し、2014 年 12 月 26 日に退院した。被験者は 2014 年 12 月 22 日から治験薬の投与を中断していると報告した。退院サマリーのレビューは、入院時診断が胆道仙痛であることを示した。退院サマリーには、被験者が慢性胆道疾患に対して緊急腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けたことが記されていた。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、慢性胆嚢炎及び胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US018-0005
無作為化番号	600032
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1019758A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	ループス血管炎

24 歳の女性被験者 US018-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。年月日不明、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は SLE であった。併用薬に、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、イブプロフェン、ビタミン D、カルシウム、及びアスピリンが含まれていた。

2013 年 4 月 4 日、治験薬の投与開始から 134 日後、最近の投与から 22 日後に、グレード 3 又は重度のループス血管炎性発疹が再燃した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続あれた。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、ループス血管炎性発疹再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験中の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：被験者は、びまん性発疹、関節痛の悪化、口腔潰瘍、及び SLE 再燃に伴う持続的な胸膜炎痛を呈していた。紅斑がみられ、そう痒を伴う白い斑状皮疹は最初の画像から改善し、両側の手、肘、及び膝関節に軽度の圧痛があり、腫脹、軋音はなかった。メチルプレドニゾロンと prednisone で治療された。

2013 年 7 月 16 日に入手した追跡情報：2013 年 5 月 8 日に本事象は回復。被験者は、関節痛と脱毛症は改善し、斑状丘疹状皮疹又や斑の証拠はないと報告した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、ループス血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US018-0007
無作為化番号	600047
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1013310A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹

43 歳の女性被験者 US018-0007 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 1 月 16 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、貧血、線維筋痛、高血圧、及び SLE であった。併用薬に prednisone、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、ロサルタン、カリウム、アミトリプチリン、オメプラゾール、イブプロフェンが含まれていた。

2013 年 2 月 12 日、治験薬の投与開始から 27 日後、最近の投与から 6 日後に、グレード 2 又は中等度の全身性ループス再燃が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。被験者は、右膝、両手、及び背部の疼痛、食欲低下、新たな斑状丘疹状皮疹を訴えた。夜間に 38.9℃の発熱があり、ループス再燃のために 2013 年 2 月 19 日に入院した。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、全身性ループス再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験中の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
事象用語が全身性ループス皮疹の悪化に修正された。本事象の発現日が 2013 年 2 月 19 日に修正された。被験者はメチルプレドニゾロン、prednisone、ヒドロキシジン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンで治療された。治療後、関節痛とそう痒が減少した。2013 年 2 月 20 日、皮膚科医を受診し、皮膚科医は SLE 再燃と診断した。右上背部の病変から 4 mm パンチ生検を実施し、紅色丘疹と診断された。2013 年 2 月 21 日、ヘマトクリット 27.5（36～44）、ヘモグロビン 8.6（11.8～14.7）、MCH 23（28～33）、MCV 73.8（82～99）であった。2013 年 2 月 21 日、被験者は退院。本事象は 2013 年 3 月 1 日に回復。治験責任医師は、全身性ループス皮疹の悪化は、治験薬と関連ありと判断した。

2013 年 5 月 15 日に入手した追加情報：本事象の発現日が 2013 年 2 月 12 日に修正された。事象用語が全身性ループス皮疹に修正された。治験責任医師は、全身性ループス皮疹は験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO002-0005
無作為化番号	800132
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1081672A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	肺炎

37 歳の女性被験者 CO002-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 9 月 2 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、無呼吸、高血圧、大うつ病性障害、SLE、及び肥満であった。併用薬に、prednisone、クロロキン、エナラプリルが含まれていた。

2014 年 6 月 17 日、治験薬の投与開始から 288 日後、最終投与から 1 日後に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 6 月 17 日、白血球数は 10.5 k/uL（4.6～10.2）であった。被験者は、クラリスロマイシン、アモキシシリン三水和物、及びクラブラン酸塩で治療された。治験薬の投与は継続された。本事象は 2014 年 6 月 22 日に回復。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 24 日に標的追跡調査質問表から入手した追加情報：培養を実施したか否かは不明。結核菌皮膚テスト（PPD）を実施し、陰性であった。X 線検査を実施した（正確な結果は未入手）。入院中の治療は（抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬の投与等）不明で、被験者は集中治療を必要としなかった。手術は実施されず、高圧酸素療法も実施されなかった。リスク因子は、免疫抑制療法による免疫抑制状態及びインフルエンザ感染後であった。被験者は予防のための抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬を投与されていなかった。被験者に生命を脅かす感染症又は日和見感染の病歴はなかった。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：本被験者は 37 歳、SLE と診断され、治験実施計画書番号 HGS1006-C1115 の治験に参加しており、最終投与は 2014 年 8 月 25 日、忍容性は良好で、局所又は全身反応の証拠はなかった。2014 年 6 月 5 日以降、被験者は発熱、倦怠感、発声障害を伴う間欠的な乾性咳嗽を呈していた。対症療法を受け、施設が有害事象をモニターしていたが、2014 年 6 月 17 日、入院管理が推奨された。2014 年 6 月 17 日から 2014 年 6 月 22 日まで、被験者は入院した。入院中の臨床歴によると、被験者はアンピシリン 1.5 g＋スルバクタムを 6 時間毎に静脈内（IV）投与され、2014 年 6 月 18 日～2014 年 6 月 19 日に、クラリスロマイシン 500 mg を 12 時間毎に静脈内投与され、2014 年 6 月 18 日～2014 年 6 月 21 日にセフトリアキソン 1 g を 12 時間毎に静脈内投与され、2014 年 6 月 19 日～2014 年 6 月 21 日に、塩化ナトリウム 60 cc を 1 時間毎に静脈内投与され、2014 年 6 月 18 日～2014 年 6 月 21 日にアセトアミノフェン 1 G を 6 時間毎に経口投与され、2014 年 6 月 20 日～2014 年 6 月 21 日にエナラプリル 50 mg を 12 時間毎に経口投与され、2014 年 6 月 20

日～2014 年 6 月 21 日にサルブタモール 5 mg を吸入を介して単回投与され、2014 年 6 月 22 日にオキシメタゾリン 1 ドロップを吸入を介して 8 時間毎に投与された。2014 年 6 月 22 日、被験者は退院し、クラリスロマイシン 500 mg、12 時間毎、アモキシシリン／クラブラン酸（500 mg/125 mg）8 時間毎、5 日間経口投与が処方された。GSK 安全性担当医師からの問い合わせ「治験薬と関連があるかもしれない事象について、治験責任医師の理論的根拠を提出してください」に対する回答。この重篤な有害事象を説明する理由の 1 つがベリムマブの使用による感染感受性の増加であるため、本事象は治験薬と多分関連がある。ベリムマブは抗 B リンパ球刺激因子（BlyS）薬で、BlyS は抗体の産生に関与する細胞、B リンパ球の活性化にとって重要な分子であるためである。

2015 年 1 月 28 日に入手した追加情報：追加情報に新たな情報はなかった。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	CO002-0006
無作為化番号	800133
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1083782A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	尿路感染

21 歳の女性被験者 CO002-0006 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 9 月 20 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

併用薬に、prednisone、メトトレキサート、クロロキンが含まれていた。

2014 年 7 月 10 日、治験薬の投与開始から 293 日後、最近の投与から 2 日後に、グレード 2 又は中等度の複雑性尿路感染が発現した。2014 年 7 月 9 日、悪寒を伴う間欠性の高熱が発現し、背部痛、嘔吐、間欠的液体腸貯留を伴った。2014 年 7 月 10 日、尿検査は> 50 xc、濁った尿、亜硝酸塩陽性、細菌++++を示した。2014 年 7 月 11 日、血小板 184×10^3、白血球 27.7×10^3、ヘモグロビン 12.6 g/dL であった。2014 年 7 月 10 日、被験者は入院した。アンピシリンナトリウム＋スルバクタムナトリウムの静脈内投与、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム、ジクロフェナク、メトクロプラミドで治療された。2014 年 7 月 13 日本事象は回復、2014 年 7 月 12 日に被験者は退院した。治験責任医師は、複雑性尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 8 月 11 日に、標的追跡調査質問表を介して入手した追加情報：
培養は実施されなかった。被験者に生命を脅かす感染症又は日和見感染症の病歴はなく、本事象の発現時に、予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬を投与されていなかった。被験者は免疫抑制状態にあった。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：治験責任医師は、ベリムマブの使用によって感染に対する感受性が高くなるため、本事象は治験薬と関連があると考えた。ベリムマブは、抗体の産生に関与する B リンパ球の活性化にとって重要な分子、BlyS に対して、抗 BlyS 薬として作用するためである。本 SAE を説明する病歴はなかった。

2014 年 8 月 18 日に入手した追加情報：被験者は 7 月 13 日から無症状で、治療計画を完了しなかったと報告された。被験者は金銭的な問題で退院した。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE002-0002
無作為化番号	600192
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	DE2014GSK010787
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	発熱

35 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2013 年 9 月 10 日から週 1 回（皮下）投与された。

併用薬に、メトトレキサート、プレドニゾロン、セルトラリン、オメプラゾール、及びフェンプロクモンが含まれていた。

2014 年 8 月 4 日、治験薬ベリムマブの 1 回目の投与から 328 日後、治験薬の最近の投与から 6 日後に、グレード 4 の発熱が生じた。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「生命を脅かすもの」であった。被験者は、アセトアミノフェンとイブプロフェンで治療された。治験薬の投与は中断された（投与中断に伴う再発の有無は「陽性」であった）。治験薬の再投与については不明。発熱の転帰は 2014 年 8 月 5 日に回復。

治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断結果：2014 年 8 月 4 日、体温は 41℃（特に明記しない限り、正常値は提供されなかった）。2014 年 8 月 5 日、体温は 41℃。

詳細追加：
被験者には中等度の喉頭炎もあり、喉頭炎は 2014 年 8 月に回復。本事象は治験実施計画書の要件に応じて発熱の重度のために報告されている。だが、施設は本事象をグレード 3 と考えた。

2015 年 3 月 23 日に入手した追跡情報：
治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる原因は、併発症の喉頭炎であった。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	JP002-0001
無作為化番号	400077
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1040332A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	子宮内膜癌

43 歳の女性被験者 JP002-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 4 月 22 日から 2013 年 8 月 26 日まで、被験者は治験薬を週 1 回皮下投与された。

本事象発現時の病状は、細菌性膀胱炎、口腔カンジダ症、外傷性皮下出血であった。併用薬に、プレドニゾロン、リセドロン酸、イトラコナゾール、ケトプロフェン、アムホテリシン、レボフロキサシン、トラネキサム酸が含まれていた。

2013 年 8 月 30 日、治験薬の投与開始から 130 日後、最近の投与から 4 日後に、グレード 2 又は中等度の子宮内膜癌が発現した。本事象は臨床的に重要だと判断された。2013 年 6 月 25 日、子宮出血が開始。2013 年 8 月 26 日、被験者はクラス V 子宮内膜腺癌と診断された。2013 年 8 月 30 日、婦人科医は子宮内膜組織を採取し、クラス V 子宮内膜癌の細胞診を行った。組織診断は未決定。2013 年 8 月 30 日、CA-125 は 21 u/mL（0～35）、CA19-9 は 0.9 u/mL（0～37）、CEA は 2.9 ng/mL（0～5）であった。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、子宮内膜癌が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 9 月 10 日に入手した追加情報：組織診断の結果は子宮内膜症（異型性陰性）で、本事象は SAE 基準を満たしておらず、従って本事象は削除され、症例は無効となった。

2013 年 9 月 17 日と 9 月 27 日に入手した追跡情報：施設は子宮内膜癌の削除を取り消し、実施した磁気共鳴画像検査の結果、被験者に子宮内膜癌があることが疑われた。
癌性か否かを判断するために、子宮内膜の完全掻爬が 2013 年 10 月 24 日に実施される予定。
病状は、偏頭痛、子宮出血、関節炎、脱毛症であった。

2013 年 11 月 22 日に入手した追加情報：被験者は 2014 年の 1 月又は 2 月頃に子宮全摘出術を受ける予定。治験薬の投与は 2013 年 11 月 22 日に中止となった。治験薬の最終投与は 2013 年 8 月 26 日であった。重度は、グレード 4、「生命を脅かすもの」に修正された。生検結果は、子宮内膜腺癌であった。

2014 年 3 月 7 日に入手した追加情報：2014 年 2 月 5 日、被験者は手術（子宮全摘出術、卵巣摘出術、骨盤リンパ節郭清術と腹腔鏡検査）を受けた。組織診断報告は、類内膜腺癌、

グレードI、ステージIaであった。付加的な治療を行わず、経過観察の予定。2014年2月22日、本事象は回復と判断された。

2015年6月15日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮内膜癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MY002-0001
無作為化番号	800043
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1019733A
投与群	ベリムマブ、不明、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	自殺念慮

32 歳の女性被験者 MY002-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 11 月 22 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

併用薬に、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2013 年 3 月 31 日、治験薬の投与開始から 129 日後、最近の投与から 1 日後に、グレード 4 の自殺企図が生じた。本事象は「生命を脅かすもの」であった。被験者は憂慮すべき考えを抱き、ポリッジを買い、誰もが自分を見下げていると思った。被験者は娘のためにポリッジを買ったが、ポリッジに問題があった。問題の解決はストレスが多く、被験者は「どうしたものか」と自問した。被験者は 2 歳の娘について相談する必要があった。コロンビア自殺重症度評価尺度によると、被験者には積極的な自殺企図があり、被験者はそういった考えを行動に移したいと思っていると報告している。治験薬の投与は中止となった。本事象は 2013 年 4 月 10 日に回復。治験責任医師は、自殺念慮が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：自殺企図事象の転帰は継続中に修正された。被験者はカウンセリングのために精神科医に回された。治験責任医師は、他の併用薬と因果関係があるとは考え難いため、本事象はベリムマブと関連ありと考えた。

2013 年 4 月 18 日に入手した追加情報：被験者は入院しなかった。ベリムマブの最終注入日は 2013 年 3 月 31 日であった。2013 年 3 月 31 日より前に投薬の変更はなかった。CSSR-S で、関連のある異常は認められなかった。臨床検査の結果は正常であった。精神的機能は正常範囲内で高かった。被験者は自殺企図について懸念を示した。被験者は改善中で、転帰及び回復は進行中であった。併用薬の適応はなかった。付加的な神経精神症状やループス関連症状はなかった。2013 年 4 月 10 日、潜在的自殺念慮質問表は、被験者は違法薬物を使用しておらず、アルコールも飲用していないことを示した。被験者は混雑した場所で最近ストレスを経験し、精神障害の家族歴はなかった。

2013 年 4 月 30 日に入手した追加情報：転帰日が更新された。本事象は 2013 年 4 月 15 日に回復。治験責任医師は、被験者は最後に来院し治験責任医師と会って以降、自殺企図は抱いていないと述べた。「彼女は幸せで、精神科医を受診する必要はない」

治験依頼者の見解：

自殺念慮は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PH002-0005
無作為化番号	400098
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1049318A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	子宮内膜ポリープ

43 歳の女性被験者 PH002-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 7 月 12 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

2013 年 9 月 19 日、治験薬の投与開始から 69 日後、最近の投与から 5 日後に、慢性炎症を伴うグレード 2 又は中等度の良性子宮内膜ポリープが発現した。通常の月経から 2 週間後に 9 日間出血がみられ、最終月経（LMP）は 2013 年 9 月 5～9 日で、量は通常であった。2013 年 9 月 19～26 日、出血が再発し、1 日に生理用ナプキンが 5 枚まで必要なほど大量になった。2013 年 9 月 29 日に出血が止まった。2013 年 10 月 2 日、TVS（経腟超音波検査）を実施し、子宮筋腫があると言われた。2013 年 10 月 24 日、子宮頚管の生検を実施し、慢性炎症を伴う良性子宮頚管ポリープが明らかになった。2013 年 10 月 24 日、被験者は D&C のために入院した。被験者は硫酸鉄と葉酸で治療された。治験薬の投与は継続された。2013 年 10 月 25 日、本事象は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、良性子宮内膜ポリープが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、子宮内膜ポリープと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-0013
無作為化番号	400115
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1083903A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	変形性関節症

61 歳の女性被験者 PL002-0013 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 9 月 2 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、2013 年 11 月 20 日以降の変形性膝関節症であった。

2014 年 7 月 22 日、治験薬の投与開始から 323 日後、最近の投与から 1 日後に、グレード 2 又は中等度の変形性膝関節症が発現した。被験者は慢性痛のために入院した。2014 年 7 月 23 日、被験者は左膝関節の予定された関節鏡下処置を受け、合併症はなかった。治験薬の投与は継続された。2014 年 7 月 24 日、本事象は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、変形性膝関節症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発症によるものだと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、変形性関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-0015
無作為化番号	800136
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1057133A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	血小板減少症

61 歳の女性被験者 PL002-0015 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 9 月 5 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

2014 年 1 月 14 日、治験薬の投与開始から 131 日後、最近の投与から 5 日後に、グレード 3 又は重度の血栓性素因が発現した。血小板数ゼロによって確証された血栓性素因の症状のために、被験者は入院し、本事象は「生命を脅かすもの」であった。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復。被験者は血小板及び高用量のステロイドの静脈内投与によって治療された。治験責任医師は、血栓性素因が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験中の疾患が原因かもしれないと判断した。

2014 年 2 月 17 日に入手した追加情報：事象用語が血小板減少症に修正された。入院時の血小板数は 3 g/L（130～400）であった。2014 年 1 月 15 日、被験者は血小板輸血を受け、輸血後血小板レベルは 116 g/L になった。2014 年 1 月 17 日、被験者は高用量のソルメドロールで治療され、血小板レベルは 71 g/L であった。2014 年 1 月 19 日、被験者は再度高用量のソルメドロールで治療され、血小板レベルは 38 g/L であった。2014 年 1 月 20 日、prednisone の 1 日量が増量され、血小板レベルは 28 g/L であった。2014 年 1 月 21 日、2 回目の血小板輸血を受け、輸血後の血小板レベルは 112 g/L でであった。2014 年 1 月 22 日、プラスマフェレシスを受け、血小板レベルは 82 g/L であった。2014 年 1 月 24 日、被験者は再度プラスマフェレシスを受け、血小板レベルは 58 g/L であった。2014 年 1 月 25 日、血小板レベルは 71 g/L であった。2014 年 1 月 26 日、血小板レベルは 94 g/L であった。2014 年 1 月 27 日、本事象は回復し、同日、被験者は退院し、血小板数は 147 g/L であった。治験責任医師は、血小板減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験中の疾患が原因かもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血小板減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RU002-0005
無作為化番号	200045
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1058915A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

36 歳の女性被験者 RU002-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 3 月 25 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、抗リン脂質抗体陽性であった。併用薬に、プレドニゾロン、シクロホスファミド、オメプラゾール、炭酸カルシウム＋コレカルシフェロールが含まれていた。

2014 年 1 月 8 日、治験薬の投与開始から 289 日後、最近の投与から 2 日後に、グレード 2 又は中等度の右腸骨大腿静脈血栓症が発現した。被験者は入院した。ヘパリン、ワルファリンナトリウム、アスピリンで治療された。治験薬の投与は継続された。2014 年 1 月 14 日、本事象は回復（後遺症あり）した。退院後も、右足浮腫が持続していた。治験責任医師は、深部静脈血栓症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験対象の疾患が原因かもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TH002-0001
無作為化番号	600067
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1057731A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	気管支炎

29 歳の女性被験者 TH002-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 2 月 26 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、本事象前 1 週間の高熱と湿性咳嗽（呼吸困難なし）であった。

2014 年 1 月 14 日、治験薬の投与開始から 322 日後、最近の投与から 1 日後に、グレード 2 又は中等度の気管支炎が発現した。顔面に紅斑が見られ、舌に潰瘍が認められた。2014 年 1 月 16 日、被験者は入院した。高熱が発現し悪寒はなく、咽頭痛、重度の湿性咳嗽が見られた。顕著な頬部皮疹が見られ、検査で左目の感染が認められた。左肘関節の滑液包炎も生じた。ヘマトクリットは 24.7 で、濃厚赤血球 2 単位が輸血された。白血球数は 6660、ヘモグロビン 11.3、ヘマトクリット 36.4、ESR 8 であった。2014 年 1 月 16～17 日、尿検査で蛋白+3、赤血球 3～5、白血球 3～5 であった。2014 年 1 月 16 日と 17 日に血液生化学検査を実施し、アルブミン 2.7、血中尿素窒素 21、クレアチニン 0.66、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）11、アラニンアミノトランスフェラーゼ（AIT）7、ナトリウム 138、カリウム 4.2、クロール 104、CO2 は 24 であった。2014 年 1 月 17 日の血液培養で増殖は認められなかった。喀痰培養で緑色連鎖球菌、ナイセリア、肺炎桿菌が認められた。胸部 X 線検査で、肺浸潤は認められなかった。咽頭に感染が認められたが、扁桃肥大はなく、肺に異常はなかった。2014 年 1 月 17 日と 18 日の喀痰培養は結核陰性であった。2014 年 1 月 22 日、心エコー検査が実施されたが、結果は提供されなかった。左目に軽度の上強膜炎があり、眼科医を受診し、ジクロフェナク点眼液で治療された。セフトリアキソン、デキサメタゾン、クラリスロマイシンによる治療を受けた。治験薬に対する処置として、治験薬の投与が中断された。本事象は軽快。2014 年 1 月 22 日、被験者はアモキシシリン・クラブラン酸カリウムを処方されて退院した。治験責任医師は、気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感染が原因かもしれないと判断した。

2014 年 1 月 29 日に標的追跡調査質問表から入手した情報：緑色連鎖球菌による気道感染（気管支炎）であった。2014 年 1 月 27 日、感染は回復。血液培養は陰性。被験者は免疫抑制療法を受けていなかった。ベリムマブ投与前に、被験者に生命を脅かす感染症の病歴はなかった。日和見感染の既往もなかった。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：2014 年 3 月 6 日に気管支炎が回復。

2014 年 5 月 19 日に入手した追加情報：併用薬に、アザチオプリン、prednisone、炭酸カルシウム、エルゴカルシフェロール、シンバスタチン、エナラプリル、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、シロスタゾール、葉酸が含まれていた。それ以外に、血液と喀痰の診断検査、及び尿検査が実施されたが、結果は報告されなかった。ジクロフェナク、オーグメンチン、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム、赤血球、プレドニゾロン、ジメンヒドリナート、ブロムヘキシンも投与された。メディカルモニターチームが、被験者は治療失敗の条件を満たしていると判断したため、被験者は試験から離脱した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW002-0005
無作為化番号	200017
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1025754A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	腎炎

36 歳の女性被験者 TW002-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 1 月 9 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、SLE であった。併用薬に非 GSK 塩酸プロプラノロールと咳用医薬品が含まれていた。

2013 年 2 月 5 日、治験薬の投与開始から 27 日後に、グレード 3 又は重度の腎炎が発現した。2013 年 5 月 31 日、被験者は入院した。被験者はステロイドパルス療法のために入院し、臨床検査の結果は、血中尿素窒素（BUN）54.8 mg/dL、クレアチニン 3.2 mg/dL、ヘモグロビン 9.1 g/dL、ヘマトクリット 27.6%、アルブミン 4.8 g/dL、ナトリウム 137 mmol/L、カリウム 4.7 mmol/L、リン 5.3 mg/dL、カルシウム 2.33 mmol/L であった（基準範囲は未入手）。被験者は、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムとアザチオプリンで治療された。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。2013 年 6 月 2 日、被験者は退院した。治験責任医師は、腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併存症が原因かもしれないと判断した。

2013 年 6 月 5 日に入手した追加情報：治療後に不快感は認められなかった。本事象は、治験薬の最近の投与から 6 日後に発現した。2013 年 5 月 21 日、クレアチニンは 3.1 mg/dL（0.6～1.30）、2013 年 5 月 31 日には 3.2、2013 年 6 月 2 日には 3.2 であった。

2013 年 8 月 26 日に入手した追加情報：治験実施施設は、本事象被験者の依存症で、回復していないと予測されるとの見解を示した。被験者の病状は同じである。

2013 年 9 月 5 日に入手した追加情報：定期的な投薬にもかかわらず、腎機能は依然悪化したままであった。2013 年 9 月 3 日、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによるステロイドパルス療法のために入院。2013 年 9 月 3 日、クレアチニンは 3.2 mg/dL（0.60～1.30）であった。2013 年 9 月 5 日、被験者は退院した。

2013 年 9 月 11 日に入手した追加情報：治験実施施設は、腎機能悪化の治療のための入院は同じ事象の一部であったことを確認した。腎不全は、腎炎を伴う SLE 再燃の悪化が原因であった。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-0011
無作為化番号	800179
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1066535A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	腹部ヘルニア

51 歳の女性被験者 US024-0011 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 12 月 19 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、脱毛症、不安、うつ病、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧、関節痛、粘膜潰瘍、光線過敏症、閉経後、皮疹、レイノー現象、及び逆流性食道炎であった。併用薬に、アムロジピン、ロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジド、塩酸メトホルミン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、オメプラゾール、塩酸トラマドール、ブロマゼパム、アトルバスタチンカルシウム、アミトリプチリン、セファレキシンが含まれていた。

2014 年 3 月 17 日、治験薬の投与開始から 88 日後、最近の投与から 4 日後に、グレード 2 又は中等度の腹部ヘルニアが発現した。被験者は腹痛を呈し、入院した。治験薬の投与は継続された。2014 年 4 月 10 日、本事象は回復。治験責任医師は、腹部ヘルニアが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験対象の疾患が原因かもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹部ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-0001
無作為化番号	600068
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1016217A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	心筋梗塞

60 歳の女性被験者 US025-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 2 月 27 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、高血圧及びループスであった。併用薬に、リシノプリル＋ヒドロクロロチアジド、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾールマグネシウム、塩酸ロピニロール、セルトラリン、オキシコドン＋アセトアミノフェン、及び prednisone が含まれていた。

2013 年 3 月 13 日、治験薬の投与開始から 14 日後、最近の投与から 6 日後に、グレード 3 又は重度の心筋梗塞が発現した。被験者の主訴は全身の脱力感であった。それ以外の愁訴は、2～3 日の関連筋痛、身体のしびれ感、悪心であった。同日、心電図（ECG）は異常を示し、以前の ECG と比較して変化が見られ、クレアチニンキナーゼ MB 指数は 16.1（0～1.9）、推定糸球体濾過率（eGFR）は 22（60 未満）、クレアチニンキナーゼ MB は 8.7（0～5）、トロポニンは 1.29（0～0.04）、ブドウ糖 695（70～100）、血中尿素窒素 64（6～21）、クレアチニン 2.27（0.44～1.03）、ナトリウム 127（136～146）、白血球数 23.4（4～10）、リンパ球 8（20～40）であった（単位は報告されなかった）。被験者は安定化され、入院した。治験薬の投与は中断された。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、心筋梗塞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はアテローム性動脈硬化症が原因かもしれないと判断した。

2013 年 3 月 20 日に入手した追加情報：2013 年 3 月 18 日、心臓カテーテル法が実施され、冠動脈疾患が明らかになり、近位左前下行枝（LAD）と非効き側右冠状動脈中部の軽度の病変が見られた。心臓科医は内科的治療及びリスク因子の管理を推奨している。prednisone に誘発された糖尿病は現在インスリンでコントロールされており、急性腎不全は回復していた。2013 年 3 月 27 日の追跡調査来院時に、治験薬の投与を再開。2013 年 3 月 18 日の診断検査の結果は、CKMB 1.8（0～5）、CKMB 指数 1.9（0～1.9）、トロポニン 0.06（0～0.04）であった。2013 年 3 月 19 日、ブドウ糖は 145（70～100）、BUN 11（6～21）、クレアチニン 0.87（0.44～1.03）であった。

2013 年 3 月 19 日、心筋梗塞の事象は回復。本事象は冠動脈疾患が原因であった。被験者は、アスピリンとメトプロロールで治療された。胃食道逆流性疾患は、オメプラゾールで治療された。併用薬に、アトルバスタチンとトリアムシノロンアセトニドも含まれていた。

2013 年 8 月 9 日に入手した追加情報：2013 年 3 月 28 日、治験薬の投与が再開された。

2013 年 8 月 20 日に標的追跡調査質問表から入手した追加情報：症状の持続期間は 3 日間との情報が追加された。被験者は非定型症状を示した。ECG 所見は、T 波の平坦化／逆転であった。以前の ECG 所見は、非特異的 T 波異常と QT 間隔の延長であった。2013 年 3 月 13 日、ピーククレアチニンキナーゼは 54 iu/L（15～200）であった。2013 年 3 月 13 日、心エコーは、異常な軽度の左心室肥大を示し、核胸部 X 線検査は、右基底部の胸膜瘢痕を示した。2013 年 3 月 18 日、血管造影が実施され、2 つの血管が冒されており、ステントのエビデンスやステント血栓症のエビデンスはなかった。ECHO で駆出率は 60%であった。最終診断は非 ST 部分上昇型心筋梗塞であった。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-0001
無作為化番号	600068
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1016217B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	尿路性敗血症

60 歳の女性被験者 US025-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 2 月 27 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

併用薬に、リシノプリル＋ヒドロクロロチアジド、セルトラリン、オキシコドン＋アセトアミノフェン、アトルバスタチンカルシウム、インスリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトプロロール、オメプラゾール、塩酸ロピニロール、及び prednisone が含まれていた。

2013 年 6 月 9 日、治験薬の投与開始から 102 日後、最近の投与から 4 日後に、グレード 3 又は重度の膀胱感染が発現した。被験者は入院した。被験者は抗生物質による治療を受けた。治験薬の投与は中断された。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、膀胱感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 8 月 12 日に追加情報を入手。

事象が尿路性敗血症に修正された。発現日が 2013 年 6 月 15 日に修正された。被験者はセフェピムとレボフロキサシンで治療された。2013 年 6 月 10 日、血液培養で増殖は認められなかった。2013 年 6 月 11 日、尿培養で増殖は認められなかった。2013 年 6 月 10 日、白血球数は 23.9（4.8～10.8）であった。2013 年 6 月 12 日、WBC は 6、2013 年 6 月 15 日には 4.4 であった（単位は報告されなかった）。2013 年 6 月 15 日、本事象は回復し、被験者は退院した。尿路性敗血症は、尿路感染症の再発が原因であった。2013 年 6 月 16 日、被験者は治験薬の注射を再開した。

2013 年 8 月 20 日に標的追跡調査質問表から日和見感染症の可能性について入手した追加情報：

感染部位は膀胱であった。原因菌はグラム陰性桿菌（クレブシエラだと思われる）であった。抗生物質療法を受けた後、2013 年 6 月 12 日に胸部 X 線検査を実施し、心拡大、軽度の血管うっ血が見られ、浸潤や胸水は認められなかった。コンピュータ断層撮影と MRI は実施されなかった。被験者は、予防のための抗生物質による抗ウイルス療法や抗真菌療法は受けていなかった。被験者に尿路感染症の既往歴があった。同時に使用した免疫抑制薬は、2013 年 3 月 13 日からミコフェノール酸モフェチル 500 mg PO BID、2013 年 4 月 25 日～2013 年 6 月 25 日に prednisone 7.5 mg PO 1 日 1 回であった。以前の免疫抑制薬は、2011 年 9 月 6 日～2013 年 3 月 13 日のミコフェノール酸モフェチル 1000 mg BID で、さまざまな用量

の prednisone も数年間使用していた。SAE 発現前の治験薬の最終投与は 2013 年 6 月 5 日であった。事象発現時の重要な臨床検査結果は、以下の通りであった。2013 年 6 月 10 日：好中球絶対数 20.3×10^{9}/L（1.5～6.6）、ヘマトクリット 38.6%（35～47）、ヘモグロビン 12.8 g/dL（11.7～16.0）、血小板数 141×10^{9}/L（150～450）、赤血球数 4.35×10^{12}/L（3.80～5.20）、アミラーゼ 149 U/L（28～100）、クレアチンホスホキナーゼ 618 U/L（24～170）、乳酸 24 mg/dL（4～20）、ナトリウム 135 mmol/L（134～146）、カリウム 3.9 mmol/L（3.5～5.0）、（22～32）、クロール 99 mmol/L（98～109）、二酸化炭素 23 mmol/L。

2013 年 6 月 11 日：抗核抗体陽性、CK-MB 2.3 ng/mL（0.0～4.9）、CPK 427 U/L、トロポニン I 0.02 ng/mL（0.0～0.04）、尿培養で増殖なし、尿検査（比重 1.013、pH 5.5、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖と亜硝酸塩は陰性、微量の白血球エステラーゼ、中等度の血液、ウロビリノーゲン 0.2 eu/dL、蛋白 100 mg/dL で 27/hpf 扁平上皮より大、多くの細菌）。

2013 年 6 月 12 日：尿検査（比重 1.011、pH 6.0、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、亜硝酸塩、蛋白は陰性、微量の白血球エステラーゼ、僅かな血液、ウロビリノーゲン 0.2 eu/dL、1/hpf 扁平上皮）。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-0002
無作為化番号	800050
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1042499A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	失神、起立性低血圧

78 歳の女性被験者 US028-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 12 月 13 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、血管迷走神経性失神であった。本事象発現時の病状は、貧血と慢性閉塞性肺疾患であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、リシノプリル、サイロキシンナトリウム、モンテルカストナトリウム、チオトロピウム、硫酸サルブタモール、ブデソニド／ホルモテロール、シクロスポリン、カルベジロール、アムロジピン、セルトラリンが含まれていた。

2013 年 9 月 13 日、治験薬の投与から 274 日後、最近の投与から 1 日後に、グレード 2 又は中等度の失神が発現した。被験者は浴室で意識を失っているのを発見された。被験者は入院した。被験者は意識を取り戻した。貧血のために鉄を注入された。治験薬の投与は継続された。報告時、転帰は不明であった。報告時、治験責任者の因果関係判断は不明であった。

詳細の追加：

2013 年 9 月 25 日に入手した追加情報：2013 年 9 月 19 日、失神の事象は回復した。因果関係は明確にされなかった。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
失神の因果関係は関連なしに修正された。失神の回復日は 2013 年 9 月 20 日に修正された。2013 年 9 月 13 日、治験薬の投与開始から 274 日後にグレード 2 又は中等度の貧血、及びグレード 2 又は中等度の起立性低血圧が発現した。被験者は入院した。2013 年 9 月 13 日～2013 年 9 月 19 日のヘモグロビン値は 11.1～9（12～16）であった。2013 年 9 月 13 日からのカリウムは 3.4～3.7（3.5～5.1）であった。被験者は、塩化カリウムと酢酸フルドロコルチゾンで治療された。治験薬の投与が中断された。2013 年 9 月 20 日、本事象は回復、被験者は退院した。治験責任医師は、失神、貧血、起立性低血圧が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 11 月 6 日と 2014 年 11 月 17 日に入手した追加情報：事象発現時の病状は SLE であった。

被験者は、グルコン酸ナトリウム第二鉄塩複合物及び鉄による治療も受けた。被験者は、心臓病科と呼吸器科を受診したことを報告した。貧血の事象は重篤だとみなされず、したがって削除された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、失神及び起立性低血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US029-0003
無作為化番号	600270
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK002671
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	僧帽弁閉鎖不全症

63 歳の女性被験者（US029-0003）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者はベリムマブ又はプラセボ週 1 回の皮下投与を 2014 年 1 月 23 日から開始した。

合併症には僧帽弁逆流及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、塩化カリウム、フロセミド、prednisone、メトプロロール、メラトニン、ビタミン D、アセチルサリチル酸/カフェイン/サリチルアミドが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの皮下注の初回投与から 210 日後で事象発現前最終投与後（期間不明）の 2014 年 8 月 21 日に、グレード 3 又は重度の僧帽弁閉鎖不全症が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び「GSK の判断で医学的に重要なもの」であった。ヘパリンによる治療が実施された。ベリムマブ又はプラセボの投与は休止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善せず）。本事象の転帰は未回復である。

関連する検査：2014 年 10 月 4 日：胸部 X 線検査：正常

追加情報：
2014 年 8 月 21 日、心電図により僧帽弁逆流の増悪が発現していることが判明したと報告された。被験者は胸部心臓外科医の診察を受けた。手術は 2014 年 10 月 6 日に予定された。2014 年 10 月 4 日、被験者は入院し、術前のためワルファリンがヘパリンに変更された。本報告時、手術待機中である。

その他の要因として、僧房弁逆流が挙げられた。

2014 年 10 月 10 日、追加情報を入手した。
2014 年 10 月 6 日、手術が実施された。術後の経過では、血小板数が 8000 に落ち込む血小板減少症が発現した。新鮮凍結血漿（FFP）、血小板、及び濃厚赤血球（PRBC）の投与が実施された。血小板数は 30000 に増加した。本報告時、被験者は依然として入院中である。

2014 年 10 月 24 日及び 2014 年 10 月 31 日、追加情報を入手した。
2014 年 10 月 19 日、被験者は退院した。本事象は 2014 年 10 月 19 日に回復した。血小板減少症に対する治療には、免疫グロブリン静注投与及び prednisone 増量が含まれていた。退院

時の血小板数は 93000 であった。血小板減少症は、重篤な有害事象として追加されなかった。2014 年 10 月 7 日の胸部 X 線検査では、両肺の多発性石灰化肺結節が認められた。左肺後部層には左肺基底部無気肺に関連する胸水がわずかに認められた。気胸は無かった。2014 年 10 月 8 日の胸部 X 線検査では、両肺基底部の陳旧性肉芽腫性疾患及び両側性無気肺が認められた。

2015 年 2 月 6 日、追加情報を入手した。
僧房弁逆流の発現日が 2014 年 10 月 4 日から 2014 年 8 月 21 日に変更された。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、僧帽閉鎖不全症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US029-0003
無作為化番号	600270
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK011526
投与群	プラセボ、不明、週 1 回、その後、ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	頭蓋内出血

63 歳の女性被験者（US029-0003）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者はベリムマブ又はプラセボ週 1 回の皮下投与を 2014 年 1 月 23 日から開始した。

合併症には全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、ワルファリン、prednisone、メトプロロール、ミコフェノール酸（Cellcept）及びフロセミドが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの皮下注の初回投与から 1 年と 1 日後で事象発現前最終投与の 8 日後の 2015 年 1 月 24 日に、グレード 3 又は重度の頭蓋内出血が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、「GSK の判断で医学的に重要なもの」及び「生命を脅かすもの」であった。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続された。本事象は未回復である。

治験責任医師は、頭蓋内出血がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。頭蓋内出血発現のその他の要因として、転倒を挙げた。

関連する検査：

2015 年 1 月 26 日、頭部コンピュータ断層造影（CT）では、2 cm 大の硬膜外血腫及び頭蓋骨折が認められた。血腫は、静脈洞及び横静脈洞の領域にあり、静脈出血を示唆していた。造影剤未使用の頚椎 CT では、異常は認められなかった。診断結果（記載がない場合は正常値未入手）：2015 年 1 月 26 日、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 99.4 秒（正常範囲：25.0～37.0）、好酸球百分率は 0.2%、ヘマトクリット（Hct）は 35.3（単位不明）、ヘモグロビン（Hb）は 11.6、国際標準化比（INR）は 3.5（正常範囲：0.90～1.20）、リンパ球百分率は 5.4%、好中球百分率は 88.1、血小板数（Plt）は 178、プロトロンビン時間（PT）は 38.4 秒（正常範囲：10～13.3）、白血球数（WBC）は 8.3 であった。2015 年 1 月 27 日、APTT は 75.4 秒（正常範囲：25.0～37.0）、Hct は 34.9、Hb は 11.5、INR は 1.08（正常範囲：0.90～1.20）、Plt は 112、PT は 12.0 秒（正常範囲：10～13.3）、WBC は 6.5 であった。

追加情報：

2015 年 1 月 24 日、被験者は後方に転倒し、頭を打った。地元の救急医療室で失神の疑いと評価され、帰宅させられた。転倒後、頭痛、悪心、嘔吐、及び霧視が発現した。2015 年 1

月 26 日、かかりつけ医を受診し、頭部 CT スキャンが指示された。右頭頂部硬膜外出血、右前方及び後方の鎌硬膜下出血、及び右頭頂部帽状腱膜下出血があることが分かった。更に、右頭頂部の非転位骨折もあることがわかった。被験者は、かかりつけ医により紹介され救急医療室へ救急車で移送された。被験者は現在、集中治療室にて治療及び評価中である。

2015 年 2 月 6 日、脳血管発作及び一過性脳虚血発作に関する追跡調査結果を入手した。

病歴はなく、臨床検査が実施されたが、新たに局所神経障害又は全身的神経障害が発現したと明らかに判断できなかった。自他覚症状と一致する新たな脳病変もなかった。症状は、2014 年 1 月 24 日に発現した。頭蓋内出血は、不整脈の発現とは関連がなかった。本事象は外傷によるものであった。顔面、両腕、両足には左右ともに運動失調や感覚失調はなかった。不全失語症や失語症、構語障害や嚥下障害もなかった。片側視野欠損、浮動性めまい、回転性めまい（転倒の前の失神）があった。運動失調、眼振、複視、急性錯乱や認知性の変化、又は意識の低下はなかった。本事象発現までに神経学的検査異常や病歴（脳血管発作の病歴あり、障害はなし）があった。2015 年 1 月 26 日、27 日、及び 28 日に脳 CT スキャンが実施され、いずれも出血のエビデンスが認められたが、出血性変化、梗塞、腫瘍、又は動脈瘤のエビデンスはなかった。MRI スキャンは実施されなかった。本事象による長期間の後遺症はなかった。最終診断は、脳卒中を発現したのでなく、転倒により多発性頭蓋内出血を発現したとのことであった。2015 年 1 月 26 日の CT スキャンでは、右後頭部傍正中領域に脳実質外液体貯留が認められ、これは急性硬膜外出血（2.0x1.2 cm）を呈している可能性が高いと考えられた。更に、重要な腫瘍効果を伴わない少量の硬膜下液体貯留が右後部鎌及びテントに沿って認められた。又、右前頭部に少量の超急性硬膜下液体貯留が認められた。広範な帽状腱膜下出血を伴う非転位骨折も右頭頂部に 2 ヵ所認められた。2015 年 1 月 27 日の CT スキャンでは、右頭頂部硬膜外出血、右前方及び後方の鎌硬膜下出血、右頭頂部帽状腱膜下出血が認められた。2015 年 1 月 28 日の CT スキャンでは、左前頭部の円蓋部、右後頭部の円蓋部、大脳鎌、及び右テントに沿って硬膜下血腫となっている少量の液体が認められた。

2015 年 3 月 27 日、追加情報を入手した。
ベリムマブ又はプラセボの皮下注の初回投与から 1 年と 1 日後で事象発現前最終投与の 8 日後の 2015 年 1 月 24 日に、グレード 3 又は重度の頭蓋内出血が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、「GSK の判断で医学的に重要なもの」及び「生命を脅かすもの」であった。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。本事象は、2015 年 3 月 17 日に後遺症を残して回復した。治験責任医師は、頭蓋内出血がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。頭蓋内出血発現のその他の要因として、転倒を挙げた。

追加情報：
退院時のサマリーによると、被験者は、転倒した 2 日後の 2015 年 1 月 26 日に、悪心、嘔吐、及び頭痛を訴えて受診した。その前に他院にて頭部 CT を受け、異常が認められなかっ

たが、症状が継続したために、また別の病院を受診し、再度頭部 CT を受けた所、右傍正中急性硬膜下血腫、右頭頂部骨折、及び右頭頂部硬膜外出血が認められ、硬膜下血腫の観点からするとむしろ硬膜下出血と一致すると考えられた被験者の INR は、ビタミン K 及びプロトロンビン複合体製剤の投与により、入院時（3.5）から当初好転した。被験者は、複数の頭部 CT や神経学的検査により注意深く観察されたが、軽度（4+）の右側筋力障害があっただけであった。僧房弁置換術及び抗リン脂質抗体症候群のため、抗凝固法が必要であると考えられたが、2014 年 2 月 4 日まで実施されず、同日、再開された。被験者は、何度も神経学的検査を受け、2015 年 2 月 9 日まで合併症はなかったが、同日、頭部 CT にてわずかであるが正中領域まで出血の拡大が認められたため、ヘパリンや抗凝固療法は入院中、一時的に中止された。2015 年 3 月 4 日、抗凝固療法は再開され、2015 年 3 月 15 日、血腫は安定していた。2015 年 3 月 17 日、被験者は退院した。被験者は、外来で神経外科のフォローを受けることとなった。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭蓋内出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR003-0004
無作為化番号	600130
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1071779A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg 週 1 回
重篤な有害事象	蜂巣炎

35 歳の女性被験者（AR003-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブの週 1 回皮下投与を 2014 年 1 月 5 日から開始した。

本事象発現時の合併症には免疫抑制状態、喫煙者、及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン及び meprednisone が含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 111 日後で事象発現前最終投与の 3 日後の 2014 年 4 月 26 日に、グレード 3 又は重度の顔面蜂巣炎が発現し、被験者は入院した。2014 年 4 月 26 日により顎が痛み始め、その後、肌が赤くて熱くなった。病変は増悪し、顔面浮腫を伴っていた。病変の超音波検査が実施され、スルファメトキサゾール＋トリメトプリム及びバンコマイシンによる治療が実施された。ベリムマブの投与は休止された。本報告時の転帰は不明である。治験責任医師は、顔面の蜂巣炎がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 5 月 14 日、追加情報を入手した。
顔面の蜂巣炎の徴候（軽度）は、2014 年 4 月 26 日に始まり、病変が増悪したため、スルファメトキサゾール＋トリメトプリムによる治療が 2014 年 4 月 27 日～2014 年 4 月 30 日に実施された。2014 年 4 月 30 日、被験者は蜂巣炎（顔面の皮膚膿瘍）が増悪したため、入院した。2014 年 4 月 30 日、顔面の超音波検査及び軸造影にて膿瘍が認められた。培養検査では、緑色連鎖球菌が検出された。バンコマイシンの静注投与が 2014 年 4 月 30 日～2014 年 5 月 14 日に実施され、奏功した。2014 年 5 月 13 日、本事象は回復した。2016 年 5 月 6 日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は 2014 年 5 月 15 日に再開された。治験責任医師は、顔面蜂巣炎がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があり、全身性エリテマトーデス及び/又は併用薬（詳細不明）と関連があるかもしれないと判断した。

ベリムマブ感染症に関する追跡調査結果から追加情報を入手し、その調査結果には、被験者は治験薬投与前に顔面蜂巣炎に関連したいかなる事象も発現したことがなかった、とあった。事象に対する危険因子には、免疫抑制状態、喫煙者（2 分の 1 パック/日、22 年間）が含まれていた。被験者は、予防的な抗生剤、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の投与は受けていなかった。本事象発現時、被験者は、免疫抑制治療を受けていた。生命を脅かすような感染や日和見感染の病歴はなかった。

2014 年 7 月 1 日、追加情報を入手した。

治験実施施設は、本事象がベリムマブによって発現したものであり、併用薬によるものではないことを確認した。

2015 年 6 月 12 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

蜂巣炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できない。

被験者番号	BE003-0002
無作為化番号	600228
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1063234A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	処置による嘔吐

29 歳の女性被験者（BE003-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 31 日から開始した。

本事象発現時の合併症には左側卵巣嚢胞が含まれていた。併用薬には、手術のための麻酔（全身麻酔）が含まれていた。

治験薬の初回投与から 102 日後で事象発現前最終投与の 4 日後の 2014 年 2 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の処置による嘔吐が発現した。左卵巣嚢胞除去のための手術が予定されていた。術後、嘔吐が発現したため、被験者は一晩入院した。治験薬の投与は継続された。本事象は、2014 年 2 月 11 日に回復し、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、処置による嘔吐が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、全身麻酔（薬剤名不明）と関連があるかもしれないと判断した。

治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、処置による嘔吐と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO003-0005
無作為化番号	600229
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1082029A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	皮下組織膿瘍

31 歳の女性被験者（CO003-0005）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 31 日から開始した。

治験薬の初回投与から 249 日後の 2014 年 7 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の皮膚膿瘍（両臀部の皮膚膿瘍と報告された）が発現した。2014 年 7 月 7 日、被験者は入院した。シプロフロキサシン、メトロニダゾール、及びイブプロフェンによる治療が実施された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2014 年 7 月 13 日に軽快し、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、皮膚膿瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、全身性疾患によるものかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 23 日、追加情報を入手した。
本事象発現時の合併症には、片頭痛及び臍ヘルニアが含まれていた。診断結果及び臨床検査結果は治験責任医師に開示されていなかった。

2014 年 7 月 24 日、追加情報を入手した。
合併症には、全身性エリテマトーデスが含まれていた。治験責任医師は、病歴は未開示であると言及していた。

2014 年 7 月 29 日、追加情報を入手した。
治験薬の初回投与から 249 日後で事象発現前最終投与の 4 日後の 2014 年 7 月 7 日、グレード 2 又は中等度の皮膚膿瘍（両臀部の皮膚膿瘍と報告された）が発現した。2014 年 7 月 7 日、被験者は入院した。2014 年 6 月 30 日より両臀部の疼痛、紅斑、及び硬結病変が発現していたため、被験者は、救急医療室を受診した。被験者は一般外科医の診察を受けた。入院中、抗生剤（詳細不明）による治療が実施された。超音波検査では、左臀部に 10x13 mm の小規模な塊が認められた。2014 年 7 月 10 日、膿瘍は排膿され、2 cc の化膿性物質が採取された。2014 年 7 月 13 日、被験者は退院し、本事象は回復した。治験責任医師は、皮膚膿瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、全身性疾患によるものかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 30 日、追跡調査結果を入手した。
カルテは開示されなかった。培養検査は実施されなかった。入院期間は 1 日以上 7 日未満であった。被験者は経口抗生剤の投与を受けた。被験者は、予防的な抗生剤、抗真菌剤、又

は抗ウイルス剤の投与は受けていなかった。また、いかなる免疫抑制治療も受けていなかった。治験薬の投与開始前に生命を脅かすような感染症に罹患したことはなかった。日和見感染の病歴はなかった。

2014 年 8 月 6 日、追加情報を入手した。
本事象の発現日及び入院日は 2014 年 6 月 30 日であり、本事象は 2014 年 7 月 27 日に回復し、同日が退院日であった。

2014 年 8 月 12 日、追加情報を入手した。
病歴には、卵管結紮及び臍ヘルニア縫合が含まれていた。

2014 年 9 月 11 日、追加情報を入手した。
治験責任医師は、免疫抑制剤は感染症のリスクを高めるため、皮膚膿瘍と治験薬とは関連あるかもしれないと考えた。

2015 年 2 月 4 日、追加情報を入手した。
治験責任医師による皮膚膿瘍と治験薬との因果関係評価が、免疫抑制剤は感染症のリスクを高めるため関連あるかもしれないから、関連なしに変更された。

2015 年 4 月 7 日、追加情報を入手した。
治験責任医師による皮膚膿瘍と治験薬との因果関係評価が、関連なしから関連ありに変更された。

2015 年 4 月 22 日、追加情報を入手した。
診断結果（記載がない場合、正常範囲については未入手）：
日付不明、血圧：120/60 mmHg
日付不明、血圧：125/78 mmHg
日付不明、体温：37℃
日付不明、体温：36℃
日付不明、心拍数：86 bpm
日付不明、心拍数：88 bpm
日付不明、呼吸数：16（単位不明）
日付不明、呼吸数：20（単位不明）

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、皮下組織膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO003-0006
無作為化番号	800196
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1075753A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	低色素性貧血

33 歳の女性被験者（CO003-0006）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2014 年 1 月 30 日から開始した。

病歴には、背部の血管腫及び血管腫除去が含まれていた。本事象発現時の合併症にはループス腎炎が含まれていた。併用薬には、クロロキン、prednisone、カルシウム/ビタミン D、及びロサルタンカリウムが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 116 日後の 2014 年 5 月 26 日に、グレード 2 又は中等度の低色素性小球性貧血が発現した。胸痛及び呼吸困難を呈していた。被験者は入院した。診断検査（詳細不明）が実施され(肺塞栓症及び心筋梗塞)、低色素性小球性貧血と診断された。ベリムマブの投与は継続した。本事象は 2014 年 5 月 28 日に回復した。治験責任医師は、低色素性小球性貧血がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、試験中の併発症によるものかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 24 日、追加情報を入手した。
治療には、輸血、硫酸鉄、及びオメプラゾールが含まれていた。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、低色素性小球性貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB003-0001
無作為化番号	800077
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1060074A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	脳血管発作

27 歳の男性被験者（GB003-0001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 3 月 23 日から開始した。

本事象発現時の合併症には、指血管炎、WHO クラス 5 のループス腎炎、全身性エリテマトーデス、及び血小板減少症が含まれていた。併用薬には、ニフェジピン、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、ラミプリル、スピロノラクトンが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 316 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2014 年 2 月 2 日に、グレード 3 又は重度の脳血管発作が発現した。2014 年 2 月 2 日、錯乱や支離滅裂の状態が突然発現し、被験者は異常な匂いを訴えた。2014 年 2 月 3 日、頭痛が発現した。錯乱は継続していた。2014 年 2 月 4 日、嘔吐が 1 回発現した。又、少量の鼻血が出たが、自然回復した。バイタルサインは以下の通りである：体温 36.2℃、血圧 129/79 mmHg、心拍数 62。身体検査は以下の通りであった：意識清明、自発開眼あり、ゆっくりとだが簡単な命令に従うことが出来た。また、不適切な発語は認められたが、髄膜症はなかった。眼底部に明らかな異常なし。正常な四肢緊張：筋力 5/5、歩行正常、全ての腱反射は+4、足底屈筋良好、頭部外傷なし、未だ錯乱・支離滅裂状態であった。2014 年 2 月 4 日、頭部 CT にて以下の所見が得られた：病気の影響を受けた島皮質の白灰質分化の限局的消失を伴う左島葉及び左側頭葉の低減衰変化、左 MCA 領域のシルビウス裂での枝血栓の強い疑いがあり、特徴的に急性梗塞と合致していた。右小脳半球に小さく限局的な梗塞が認められたが、これは PICA 領域に沿って存在し、陳旧性である可能性が高かった。脳実質は年齢の割に確実に異常であり、容量もある程度減っていた。MRI スキャン及び頸動脈の超音波ドップラー検査の結果は、本報告時には未入手である。
2014 年 2 月 4 日の臨床検査は尿中アルブミンが 3.190 g/L、尿中アルブミン/クレアチニン比が 147 mgb/mmoL（正常範囲：< 2.3 mg/mmoL）、血小板数が 97 x10^9/L（正常範囲：150-450 x10^9/L）と注目すべきものであった。被験者は入院し、本事象は「医学的に重要」（「処置を要する」）と判断された。アセチルサリチル酸、エノキサパリン、及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。ベリムマブの投与は休止された。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、脳血管発作がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、対象疾患の全身性エリテマトーデスによるものかもしれないと判断した。

た

2014 年 2 月 19 日、質問に対する回答を入手した。
2014 年 2 月 17 日、被験者は退院し、事象は軽快傾向にあった。被験者は、本事象のため試験から離脱した。

2014 年 7 月 15 日、追加情報を入手した。
本事象は、2014 年 2 月 17 日に回復した。

2015 年 3 月 11 日、追加情報を入手した。
被験者は試験から離脱したため、非盲検期に参加しなかった。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳血管発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	HR003-0004
無作為化番号	600123
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1062981A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹、口腔内潰瘍形成

60 歳の女被験者（HR003-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 5 月 28 日～2013 年 11 月 27 日に受けた。

本事象発現時の合併症には胸部の帯状疱疹、体幹のヘルペス後神経痛、及び三叉神経痛が含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、lignocaine hydrochloride、カルバマゼピン、及びアシクロビルが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 184 日後で事象発現前最終投与の 1 日後の 2013 年 11 月 28 日に、グレード 3 又は重度の炎症性ループス発疹、及びグレード 3 又は重度の口腔内潰瘍が発現した。被験者は入院した。入院前の受診時（Day 168）に SLE の軽度再燃及び爪周囲の血管炎が認められた。Day 168 に prednisone の投与量が 25 mg から 30 mg に調整された。2013 年 11 月 28 日に発現し始めたループス発疹（頬部、眼瞼周囲、頚部、胸部、及び両手手指）が増悪したため、2013 年 12 月 2 日、受診した。被験者は、治験実施施設から 100 km 以上離れた山村に住んでいるため、2013 年 12 月 3 日に入院し、ソルメドロール 80 mg の静注投与が開始された。その時点で未だ入院しており、回復途上にあった。2013 年 11 月 28 日、口腔内潰瘍形成が再発したが、これが入院及びソルメドロール静注投与のもう一つの理由でもあった。ベリムマブの投与は 2013 年 11 月 27 日に中止された。事象は 2013 年 12 月 18 日に回復した。治験責任医師は、炎症性ループス発疹及び口腔内潰瘍形成がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、対象疾患の SLE によるものであるかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 31 日、追加情報を入手した。
両事象に関する退院日は 2013 年 12 月 18 日である。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、全身性エリテマトーデス性発疹、口腔内潰瘍形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO003-0003
無作為化番号	600043
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1019754A
投与群	プラセボ、週 1 回
重篤な有害事象	ネフローゼ症候群

25 歳の女性被験者（RO003-0003）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 1 月 24 日から開始した。

本事象発現時の合併症には脂質異常症、動脈性高血圧、及び骨粗鬆症が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、trandolapril＋verapamil、アトルバスタチンカルシウム、及びアレンドロン酸ナトリウム/コレカルシフェロールが含まれていた。

治験薬の初回投与から 71 日後の 2013 年 4 月 5 日に、グレード 3 又は重度のネフローゼ症候群が発現した。被験者は入院した。前回受診時には認められていなかった両脚の白い浮腫みが発現していた。被験者は、2013 年 3 月 29 日に浮腫に気づいていた。その他に問題はなく、血圧は 140/90 mmHg であった。診断の結果、尿中蛋白クレアチニン比（3.747 ug/mg）が 3 月 4 日（2.374 ug/mL）から増加していた。3 月 11 日、蛋白質は再度検査され、24 時間蛋白尿は 2.658g/24 時であった。蛋白尿は SLE の再燃と判断され、メチルプレドニゾロンの投与量が増量された。メチルプレドニゾロンを用いた PULS 療法が開始されることとなった。ミコフェノール酸療法も開始された。2013 年 4 月 9 日、被験者は治験から離脱した。治験薬の投与は中止された。本事象は軽快し（日付不明）、2013 年 4 月 9 日、被験者は退院した。両脚浮腫は軽快し、血圧は 135/70 mmHg であった。治験責任医師は、ネフローゼ症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能はなく、対象疾患によるものであるかもしれないと判断した。

2013 年 7 月 30 日、追加情報を入手した。
2013 年 7 月 15 日、24 時間蓄尿蛋白質は 2282 mg/時（正常範囲：0-150）であった。ネフローゼ症候群は、2013 年 7 月 15 日に後遺症を残して回復したとみなされた。

2013 年 9 月 19 日、追加情報を入手した。
重篤な本有害事象の後遺症であるネフローゼ下蛋白尿が発現した。2014 年 7 月 15 日の 24 時間蓄尿蛋は、22.82 mg/24 時であった。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RU003-0002
無作為化番号	600096
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1066947A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	落屑症候群

女性被験者（RU003-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 18 日から開始した。

本事象発現時の合併症には併発白内障及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、グルココルチコイド、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、ワルファリンナトリウム、及びエナラプリルが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 327 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2014 年 3 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の偽落屑症候群（右眼手術のため入院）が発現した。2014 年 3 月 18 日、グレード 1 又は軽度の偽落屑症候群（左眼手術のため入院）が発現した。2014 年 2 月に視力低下が認められ、2014 年 2 月 18 日の眼科検査時に併発白内障と診断された。2014 年 3 月 11 日、被験者は入院し、右眼白内障の水晶体超音波乳化吸引及び人工レンズ挿入を受けた。2014 年、3 月 14 日、被験者は退院した。2014 年 3 月 18 日、被験者は再度入院し、2014 年 3 月 19 日に左眼白内障の水晶体超音波乳化吸引及び人工レンズ挿入を受けた。レボフロキサシン。デキサメタゾン、及びインドメタシン点眼薬による治療が実施された。2014 年 3 月 21 日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。軽度の偽落屑症候群（右眼手術のため入院）は 2014 年 3 月 14 日に回復し、軽度の偽落屑症候群（左眼手術のため入院）は 2014 年 3 月 21 日に回復した。治験責任医師は、偽落屑症候群がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬のグルココルチコイドによるものであるかもしれないと判断した。

2014 年 5 月 23 日、追加情報を入手した。
右眼に発現した事象の発現日が 2014 年 3 月 13 日に変更された。転帰日は 2014 年 3 月 21 日のままであった。

2014 年 10 月 8 日、追加情報を入手した。
偽落屑症候群は重度であった。偽落屑症候群（右眼）の発現日は 2014 年 3 月 11 日であり、2014 年 3 月 14 日に回復した。偽落屑症候群（左眼）の発現日は 2014 年 3 月 18 日であり、2014 年 3 月 21 日に回復した。病歴には、抗リン脂質抗体症候群が含まれていた。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、落屑症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RU003-0005
無作為化番号	400128
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1069318A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	肺動脈性肺高血圧症

87 歳の女性被験者（RU003-0005）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 23 日から開始した。

病歴には、肺塞栓症が含まれていた。本事象発現時の合併症には抗リン脂質抗体症候群及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、及びダビガトランが含まれていた。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 90 日後の 2014 年 1 月 21 日に、グレード 3 又は重度の肺動脈性高血圧症が発現した。2014 年 1 月 21 日、心電図が実施され、肺高血圧の上昇（48-88 mmHg）が認められた。2014 年 2 月 19 日、被験者は入院した。2014 年 2 月 25 日、胸部マルチスパイラル断層造影にて、肺高血圧、肺塞栓症、及び過去の肺の炎症性変化が認められた。2014 年 2 月 27 日、右心の心カテーテルが実施され、肺高血圧上昇を確認した。クエン酸シルデナフィルによる治療が実施された。ベリムマブの投与は継続された。2014 年 3 月 3 日、被験者は退院した。2014 年 4 月 24 日、治療の有効性の評価の予定のため被験者は再入院した。血圧が 60-65 mmHg に低下していることが分かった。2014 年 5 月 7 日、被験者は退院した。退院時、クエン酸シルデナフィル 120 mg/日の投与継続を勧められた。本報告時、肺動脈性肺高血圧症は軽快。治験責任医師は、肺動脈性肺高血圧症がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、血栓塞栓によるものであるかもしれないと判断した。

追加情報：

2014 年 10 月 29 日及び 2014 年 11 月 17 日、追加情報を入手した。
本事象発現時の合併症には、肺動脈性高血圧症が含まれていた。事象の重症度はグレード 2 又は中等度に変更された。治験薬の事象発現前最終投与は 2014 年 1 月 18 日であった。重篤性基準に「医学的に重要」が追加された。本事象は 2014 年 3 月 3 日に回復した。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺動脈性肺高血圧症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US030-0004
無作為化番号	700010
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1023257A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	薬物過敏症、非心臓性胸痛

41 歳の女性被験者（US030-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ週 1 回の皮下投与を 2012 年 7 月 10 日から開始した。

本事象発現時の合併症には、喘息、胸痛、全身性脱力、高血圧、過敏性腸症候群、副鼻腔炎、息切れ、全身性エリテマトーデス、及び von Willebrand 症候群が含まれていた。併用薬には、セファクロル、ジサイクロミン塩酸塩、アルプラゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、及び硫酸ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2014 年 6 月 12 日、追加情報を入手した。
GSK 症例番号 A1023257B は A1023257A と重複していることが判明した。今後の対応は A1023257 にて実施される。

治験責任医師は、当初、症例番号 A1023257B での胸痛がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症の胸痛、高血圧、及び息切れによるものであるかもしれないと判断した。2014 年 6 月 12 日の追加情報によると、治験責任医師は、2013 年 4 月 11 日に発現したグレード 2 又は中等度の胸痛がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬のセファクロルによるものであると判断した。

ベリムマブの皮下注の初回投与から 275 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2013 年 4 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の胸痛が発現した。2013 年 4 月 25 日、グレード 2 又は中等度のセファクロルに対するアレルギー反応が発現した。喘鳴及び息切れが認められた。被験者は入院した。ベリムマブの投与は継続した。ネブライザー、ヒドロキシジン塩酸塩、ステロイド、ファモチジン、サルブタモール＋イプラトロピウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、エノキサパリン、炭酸カルシウム＋炭酸マグネシウム、塩化ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン＋アセトアミノフェン、レボフロキサシン、オンダンセトロン塩酸塩、prednisone、及び hydrocodone+アセトアミノフェンによる治療が実施された。腹部超音波検査では特筆すべき所見はなく、ウイルス性肝炎関連は全て陰性であった。セファクロルに対するアレルギー反応は、2013 年 4 月 27 日に回復し、被験者は退院した。胸痛は 2013 年 4 月 28 日に回復した。治験責任医師は、胸痛及びセファクロルに対するアレルギー反応がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬のセファクロルによるものであるかもしれないと判断した。

無効症例となった A10232257B からの情報：

ベリムマブの初回投与から 275 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2013 年 4 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の胸痛が発現した。被験者は入院した。数日前に直腸鏡検査を受け、帰宅時に胸痛、頭痛が発現した。これらは休息時に現れた。重要な息切れはなかった。コンピュータ断層血管造影検査が実施され、血塊のエビデンスは認められなかった。胸部 X 線検査は陰性であった。心電図及びトロポニン値は正常であった。体温 36.7℃ 、心拍数 82、血圧 105/70、呼吸数 18 であった。治験責任医師は、冠動脈疾患があるようには思えなかった。ヒドロキシジン塩酸塩、サルブタモール＋イプラトロピウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、エノキサパリン、炭酸カルシウム＋炭酸マグネシウム、ファモチジン、塩化ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アセトアミノフェン、酒石酸水素ヒドロコドン＋アセトアミノフェン、レボフロキサシン、オンダンセトロン塩酸塩、prednisone、及び hydrocodone＋アセトアミノフェンによる治療が実施された。ベリムマブの投与は継続された。本事象は、2013 年 4 月 28 日に回復した。2013 年 4 月 26 日、頭部 CT スキャンが実施され、急性期の頭蓋内異常は認められなかったが、粘膜骨洞の肥厚が認められた。2013 年 4 月 26 日の耳鼻咽喉科医の診断は、副鼻腔炎、顎関節症、頚部筋肉痛、アレルギー性鼻疾患であった。治験責任医師は、胸痛がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症の胸痛、高血圧、及び息切れによるものであるかもしれないと判断した。2014 年 6 月 12 日、治験責任医師は、因果関係評価を変更し、胸痛はセファクロルによるアレルギー反応によるものであり、ベリムマブによるものではないと述べた。

2014 年 11 月 6 日、追加情報を入手した。

胸痛は、主要事象であるセファクロルに対するアレルギー反応の症状と見なされ、削除された。セファクロルに対するアレルギー反応の発現日は、ベリムマブの初回投与から 275 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2013 年 4 月 11 日に変更された。

2015 年 4 月 9 日、追加情報を入手した。

胸痛が事象として再度記載された。ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 275 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2013 年 4 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の非心臓性胸痛（重篤性基準：「入院を要するもの」）が発現した。非心臓性胸痛は 2013 年 4 月 28 日に回復した。抗生剤及び吸入器による治療が実施された。治験責任医師は、非心臓性胸痛がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 4 月 13 日、追加情報を入手した。

抗生剤へのアレルギー反応、すなわち薬物過敏症の発現日が 2013 年 4 月 21 日に変更された。転帰日は 2013 年 4 月 28 日に変更された。

2015 年 4 月 21 日、追加情報を入手した。

非心臓性胸痛の最終転帰日（回復）が 2013 年 4 月 12 日に変更された。被験者は、入院したが、24 時間のみ観察され、その後退院した。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛及び薬物過敏症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US038-0001
無作為化番号	700005
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0976641A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	細菌性骨髄炎

被験者 US038-0001 は、活動性 SLE の被験者に皮下投与したベリムマブの有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検試験、HGS1006-C1115 に参加している 36 歳の女性である。各被験者に、ベリムマブ 200 mg 週 1 回の皮下投与又はプラセボ週 1 回の投与を実施する。被験者は、2012 年 4 月 25 日に C1115 で右腹部に治験薬の 1 回目の投与を受けた。

病歴及び継続中の疾患には、SLE、レイノー症候群、高血圧、貧血、末梢血管疾患、うつ病、及び複数の指の切断が含まれていた。併用薬には、アムロジピン、アセチルサリチル酸、炭酸水素ナトリウム、prednisone、citalopram、mycophenolate sodium、ヒドロキシクロロキン、リシノプリル、アルプラゾラム、ランソプラゾール、カルベジロール、イソソルビド、シロスタゾール、hydrocodone／アセトアミノフェン、鉄、カルシウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、フロセミド、及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが含まれていた。

2012 年 4 月 25 日、治験薬の初回注射のためにクリニックを受診した際、右人差し指に疼痛が認められた。最近の潰瘍を除いて、感染症の兆候は認められなかった。疼痛が増強したため、被験者は 2012 年 4 月 27 日に外科医を受診し、鎮痛剤及び経口抗生物質による治療を受けた。治験薬投与開始から 6 日後の 2012 年 5 月 1 日、被験者には改善がみられず、右人差し指の細菌性骨髄炎の診断で入院した。被験者は抗生物質の静脈内投与による治療を受けた。2012 年 5 月 1 日、右手の磁気共鳴画像（MRI）にて、右第 2 指の末節骨の骨髄炎に最も合致する所見が認められ、これは最近の単純写真検査でみられた骨破壊と関連している。排出可能な被包化された体液貯留はみられず、特に第 1 中手指節関節腔で変性変化が認められた。第 3 指から第 5 指の末節骨の切断の既往の所見が認められた。2012 年 5 月 1 日、右人差し指の X 線検査にて、人差し指先端の軟組織及び骨の喪失、及び、感染性、炎症性又は虚血性壊死が示された。2012 年 5 月 7 日、患者は全身麻酔下で、掌側皮弁を伴う右人差し指の部分的切断術を受けた。切除縁に変形性関節症は認められず、患者は手術に対して良好な忍容性を示した。右人差し指の細菌性骨髄炎の事象は 2012 年 5 月 7 日に回復したと判断され、同日、患者は経口抗生物質の処方を受けて退院した。

治験薬の投与は中止された。

治験責任医師は、右人差し指の細菌性骨髄炎（中等度）は治験薬と多分関連なし、最も可能性の高い原因は試験中の疾患であるとの見解を示した。

2012 年 5 月 15 日に入手した追加情報には、事象の転帰及び終了日、並びに退院日に対する更新情報が含まれていた。

この情報は上記の叙述に組み込まれた。

2012 年 6 月 13 日に入手した追加情報には、更新された事象名（右人差し指の細菌性骨髄炎）及び診断検査の結果が含まれていた。この情報は上記の叙述に組み込まれた。

2012 年 8 月 15 日に入手した追加情報には、病院の退院サマリーと、治験薬は再開されなかったという更新情報が含まれていた。この情報は上記の叙述に組み込まれた。

関連検査／臨床検査データ：2012 年 5 月 1 日、右手の MRI

結果：右第 2 指の末節骨の骨髄炎に最も合致する所見。

これは最近の単純写真検査でみられた骨破壊と関連している。

排出可能な被包化された体液貯留はみられない。

特に第 1 中手指節関節腔で変性変化が認められる。

第 3 指から第 5 指の末節骨の切断の既往の所見。

2012 年 5 月 1 日、右手の X 線検査 -

結果：人差し指先端の軟組織及び骨の喪失、及び、感染性、炎症性又は虚血性壊死。

急性の骨折、異物、ソフトガスはいずれも認められない。

患者には、中指骨のレベルで第 3 指から第 5 指の末節骨の切断の既往があった。

2013 年 2 月 20 日に、追跡調査質問票を介して入手した追加情報：被験者には右人差し指の末節骨の骨髄炎があった。磁気共鳴画像及びコンピュータ断層撮影は骨髄炎と合致。被験者は腟症のためメトロニダゾールを予防的に投与していた。被験者はバンコマイシン、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、及びクリンダマイシンによる治療を受けた。退院時、被験者は経口ドキシサイクリン及びアモキシシリン水和物／クラブラン酸カリウムの投与を受けた。被験者は 2011 年 6 月に他の指の骨髄炎という同様のエピソードを経験していた。2012 年 4 月 25 日の感染時点で、被験者は 1 回しか注射を受けていなかった。被験者は罹患関節の部分的切断術を受け、抗生物質の静脈内投与及び経口投与を受け、事象は消失して患者は回復した。その他のアクセス位置と比べて注入部位との相関が認められた。医療記録は、培養の実施を示していない。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性骨髄炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US038-0006
無作為化番号	800166
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK020598
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	非心臓性胸痛

52 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 11 月 20 日から治験薬の週 1 回の投与を受けた。

併発疾患には、うつ病、高血圧、糖尿病、SLE、及び下肢静止不能症候群が含まれていた。併用薬には、エストラジオール＋テストステロン、ヒドロキシクロロキン、メロキシカム、メトホルミン、リシノプリル、デュロキセチン塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、及びプラミペキソールが含まれていた。

治験薬投与開始から 349 日後、直近投与から 6 日後の 2014 年 11 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の胸痛が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は変更なく継続した。胸痛の転帰は 2014 年 11 月 7 日に回復であった。

治験責任医師は、胸痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加詳細：
心臓の精密検査を実施し、今回のエピソードは家庭生活における強いストレスに起因する可能性が高かった。被験者は 2014 年 11 月 4 日に入院し、2014 年 11 月 7 日に退院した。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：重篤な有害事象名は「胸痛」から「非心臓性胸痛」に変更された。治験責任医師は、非心臓性胸痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる原因としてはストレスがあった。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR004-0004
無作為化番号	700029
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	BR2014GSK021179
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	嚥下障害、声帯麻痺

24 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 12 月 19 日から治験薬の週 1 回の投与を受けた。

併用薬には、prednisone、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、葉酸、炭酸カルシウム、及びビタミン D が含まれていた。

治験薬投与開始から 319 日後、直近投与から 4 日後の 2014 年 11 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の嚥下障害が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。その他の事象には、2014 年 11 月 12 日に発現したグレード 2 又は中等度の声帯麻痺が含まれ、重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者はベンザチンベンジルペニシリン及びジクロフェナクによる治療を受けた。治験薬投与は中断された（治験薬の投与中止による有害事象の改善は認められなかった）。治験薬の再投与に伴う事象の再発の有無は不明であった。嚥下障害の転帰は、2014 年 11 月 24 日に回復であった。その他の事象の転帰には声帯麻痺（未回復）が含まれていた。

治験責任医師は、嚥下障害及び声帯麻痺が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：2014 年 11 月 12 日：頭蓋の核磁気共鳴（NMR）は正常。
2014 年 11 月 15 日：尿培養で大腸菌陽性。
診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 11 月 11 日、血中クレアチンホスホキナーゼ 60（単位不明）（正常下限：30、正常上限：135）、血中クレアチニン 0.36（単位不明）（正常下限：0.5、正常上限：0.9）、血中カリウム 4（単位不明）（正常下限：3.5、正常上限：5.1）、血中ナトリウム 140（単位不明）（正常下限：136、正常上限：145）、ヘモグロビン 11.7（単位不明）（正常下限：12、正常上限：16）、血小板数 306（単位不明）（正常下限：140、正常上限：500）、白血球数 4.02（単位不明）（正常下限：4.5、正常上限：11）。2014 年 11 月 19 日、ヘモグロビン 12.3（単位不明）（正常下限：12、正常上限：16）、血小板数 422（単位不明）（正常下限：140、正常上限：500）、白血球数 6.720（単位不明）（正常下限：4.5、正常上限：11）。2014 年 12 月 22 日、喉頭鏡検査の結果は両側性声帯麻痺（詳細不明）。

追加詳細：

2014 年 11 月 3 日、被験者は咽喉痛と、それに続いて固形物及び液体に対する嚥下障害が発現したと報告した。被験者は別の医師の診察を受け、その医師はベンザチンベンジルペニシリン（1,200,000 U）及びジクロフェナク（75 mg）の使用を勧めたが（両剤とも筋肉内投与）、改善は得られなかった。上記で報告した症状が持続したため、被験者は病院を受診した。被験者は痩せ衰えており、体重 61.8 kg（2014 年 10 月 23 日の体重は 67.1 kg）、軽度の脱毛症、orocopy は正常、規則的な心拍、びまん性低音性連続性ラ音、第 2 及び第 3 中手指節の浮腫を伴わない関節炎が報告された。被験者は飲み込むことができなかった。他に神経学的変化は認められなかった。被験者は検査のため 2014 年 11 月 11 日に入院した。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：被験者は引き続き入院していた。経鼻胃カテーテルによって食物を摂取していた。核磁気共鳴は正常、脳脊髄液も正常であった。嚥下のビデオ内視鏡検査では、鼻咽頭及び下咽頭で運動機能異常が示された。口腔及び咽頭に影響を及ぼしている嚥下障害は中等度であった。この結果により、実施医療機関はカテーテル経由の栄養法及び言語療法を伴う経過観察を継続した。被験者は嚥下の改善を目指して筋リハビリテーションの運動を行っていた。

2014 年 12 月 12 日に入手した追加情報：2014 年 11 月 12 日の診断検査には頭蓋の核磁気共鳴（NMR）画像が含まれ、正常であった。2014 年 11 月 15 日の尿培養は大腸菌陽性であった。2014 年 11 月 19 日の臨床検査にて、ヘモグロビン 12.3、白血球数 6.720、血小板数 422 であった。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：追加の治療薬には、メチルプレドニゾロン及びシプロフロキサシンが含まれた。被験者は 2014 年 11 月 27 日（又は 29 日）に退院した。被験者は prednisone 60 mg 1 日 1 回の経口投与を受け、メトトレキサート及びヒドロキシクロロキンの使用を再開した。嚥下障害は回復し、被験者は経口での栄養補給を受けた。入院中、声帯麻痺（右）が確認され、退院時に安定した状態を保っていた。退院当日、治療終了時の来院を実施した。被験者が 2014 年 12 月 22 日に喉頭鏡検査を受け、両側性声帯麻痺が認められたとの連絡を受けた。以前、被験者には右声帯麻痺があった。被験者はコルチコステロイドパルス療法を受ける予定であり、気管切開が必要となる可能性がある。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、嚥下障害は神経学的原因によるものと思われるため、治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2015 年 2 月 5 日及び 2015 年 2 月 9 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 334 日後、直近投与から 19 日後の 2014 年 11 月 18 日に、グレード 1 又は軽度の大腸菌性尿路感染が発現した。重篤性基準は、「生命を脅かすもの」及び「医学的に重要なもの」であった。本事象は 2014 年 11 月 28 日に回復した。治験責任医師は、大

腸菌性尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる原因としては併発疾患があった。

追加詳細：
治験責任医師は、声帯麻痺は被験者が嚥下障害で入院した際の検査所見であるため有害事象と判断されたことを確認した。声帯麻痺は中等度であり、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

2014 年 2 月 12 日に入手した追加情報。治験薬投与開始から 319 日後、直近投与から 4 日後の 2014 年 11 月 3 日に、グレード 1 又は軽度の頻脈が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。本事象は 2014 年 11 月 13 日に回復した。治験責任医師は、頻脈が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。その他に考えられる原因としては試験中の疾患があった。

追加の詳細：
「2014 年 11 月 18 日から 28 日までの期間に被験者に尿路感染が認められたことを私はここに確認する。この感染は培養によって確認され、大腸菌性であり、軽度と判断され、入院期間を延長せず、シプロフロキサシンで治療された。声帯麻痺は神経学的に誘発されたように思われることから治験薬と多分関連ありと我々は判断する。声帯麻痺は被験者が嚥下障害で入院した際の検査所見であるため有害事象と判断されたことを私はここに確認する。声帯麻痺は中等度であり治験薬と関連あるかもしれないと判断された。入院期間を延長したため重篤な事象と判断された」

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：大腸菌性尿路感染及び頻脈の事象は、重篤な有害事象から削除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、嚥下障害及び声帯麻痺と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR004-0004
無作為化番号	700029
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	BR2014GSK041876
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	呼吸困難、細菌性肺炎、敗血症性ショック

24 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 12 月 19 日から 2014 年 10 月 30 日まで治験薬の週 1 回の投与を受けた。

併用薬には、prednisone、メトトレキサート、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

治験薬投与開始から 360 日後、直近投与から 45 日後の 2014 年 12 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の呼吸困難が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。追加事象には、グレード 3 又は重度の細菌性肺炎（2014 年 12 月 28 日、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要なもの」）、グレード 3 又は重度の敗血症性ショック（2014 年 12 月 28 日、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要なもの」）、及びグレード 1 又は軽度の頻脈（2014 年 12 月 28 日、重篤性基準は「生命を脅かすもの」）が含まれた。被験者は phenylpropanolamine hydrochloride による治療を受けた。呼吸困難の転帰は、2015 年 1 月 1 日に回復であった。追加事象の転帰には、頻脈（2014 年 12 月 28 日に回復）、敗血症性ショック（2015 年 1 月 1 日に回復）、及び細菌性肺炎（2015 年 1 月 12 日に回復）が含まれた。

治験責任医師は、呼吸困難、細菌性肺炎、及び敗血症性ショックが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。治験責任医師は、頻脈が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。細菌性肺炎に対して他に考えられる原因としては医学的状態（肺炎）があった。敗血症性ショックに対して他に考えられる原因としては医学的状態があった。頻脈に対して他に考えられる原因としては試験中の疾患があった。診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 11 月 18 日、尿培養の結果は、大腸菌（詳細不明）に対して＋であった。

追加詳細：
2014 年 12 月 18 日より被験者は中等度の運動（exertia）による呼吸困難及び起坐呼吸のため入院した。被験者は集中治療室（ICU）に移送された。被験者は 2014 年 12 月 22 日に喉頭鏡検査を受け、両側性声帯麻痺が認められた。以前、被験者には右側声帯麻痺があった。被験者はコルチコステロイドパルス療法を受ける予定であった。2014 年 12 月 29 日、気管切開が実施された。

肺炎と診断された。被験者は鎮静され、血行動態的に不安定で、敗血症性ショックを呈した。

2015 年 1 月 8 日、追跡調査質問票を介して入手した追加情報：感染型は右肺の肺炎で、X 線検査、コンピュータ断層撮影、及び血液培養によって確認された。本事象による治験薬の投与中止はなく、感染は本事象発現前には存在していなかった。被験者は免疫抑制剤の投与を受けていた。治験薬を投与する前、被験者は生命を脅かす感染を経験したことはなかった。被験者には日和見感染の既往歴はなかった。被験者は抗生物質又は抗ウイルス剤の予防的投与を受けていなかった。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：治験責任医師は、2014 年 11 月 18 日から 28 日までの期間に被験者に尿路感染が認められたことを確認した。この感染は培養によって確認され、大腸菌性であり、軽度と判断され、入院期間を延長せず、シプロフロキサシンで治療された。声帯麻痺については、神経学的な（治験薬によって誘発された）もののように思われることから治験薬と多分関連ありと我々は判断する。

2015 年 2 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 12 月 18 日から 2015 年 1 月 23 日まで再入院した。被験者の訴えは呼吸困難及び咳嗽であった。新たに実施した喉頭鏡検査にて、両側性声帯麻痺及び限局性浮腫が認められた。仮説は、単神経炎又は輪状披裂関節炎であった。メチルプレドニゾロンパルス療法を実施した。パルス療法の 1 日目の終わりに、高度気道閉塞による呼吸性喘鳴が発現した。気管挿管を実施して機械的換気を行い、患者は集中治療室に移送され、そこで呼吸器病巣を伴う敗血症性ショックと診断された。被験者は meropenum 及びテイコプラニンによる治療を受け、挿管から 1 日後に改善した。患者は気管切開を受け、2 日後、機械的換気を一時停止した。2015 年 1 月 9 日、喉頭鏡検査を再度実施したところ、声帯麻痺の持続が認められた。気管切開を継続して外来で再評価を行うことが決定された。治験責任医師は、頻脈は重篤な有害事象ではないことを確認した。頻脈は入院期間を延長しなかった。

2015 年 2 月 24 日に入手した追加情報：
頻脈は重篤な有害事象から削除された。

2015 年 3 月 5 日及び 3 月 9 日に入手した追加情報：2014 年 12 月 20 日から 2015 年 1 月 14 日まで発熱が認められ、2014 年 12 月 26 日から 2015 年 1 月 12 日まで咳嗽が認められた。発熱及び咳嗽は重篤な有害事象ではなかったが、細菌性肺炎と関連していた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、呼吸困難、細菌性肺炎及び敗血症性ショックと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO004-0002
無作為化番号	800162
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1073703A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	ネフローゼ症候群

37 歳の女性被験者 CO004-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 11 月 5 日から 2014 年 5 月 6 日まで受けた。

併用薬には、chloroquine 及びカルシウム＋ビタミン D が含まれていた。

2014 年 5 月 6 日、被験者の尿中蛋白は 11.38 g（正常：150 mg 未満）であった。2014 年 5 月 13 日、被験者はリウマチ科に送られ、24 時間尿サンプルを採取したところ、蛋白は 11 g/24 時間、クレアチニンは 0.6 mg（1 mg 未満）であった。2014 年 5 月 13 日、患者は緊急治療室に送られ、入院前に 24 時間観察を受けた。治験薬投与開始から 190 日後、最終投与から 8 日後の 2014 年 5 月 14 日に、グレード 3 又は重度のネフローゼ症候群が発現した。被験者は 2014 年 5 月 14 日に入院した。被験者は、シクロホスファミド、チニダゾール、アルベンダゾール、エナラプリル、アトルバスタチンカルシウム、オンダンセトロン塩酸塩、meprednisone、及びヘパリンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から除外された。本事象は 2014 年 5 月 20 日に回復し、同日、被験者は良好な状態で自宅へ退院した。治験責任医師は、ネフローゼ症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

メディカルモニターから入手した情報：被験者は、メチルプレドニゾロン 500 mg/日の投与を 3 日間受けた後、プレドニゾロン 60 mg/日及びシクロホスファミド 1 g による治療を受けた。腎生検の結果は保留中であった。

クエリーへの回答として 2014 年 5 月 26 日に入手した追加情報：この重篤な有害事象の説明となる関連のある病歴は認められなかった。ループスは変動する疾患であり、被験者にはループス再燃が認められた。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ネフローゼ症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。本重篤有害事象に対して他に考えられる原因としては試験中の疾患があった。
追加詳細：
2014 年 5 月 13 日にネフローゼ症候群によるリウマチ学的評価のため来院した被験者は緊急治療室に送られた。被験者は蛋白尿を呈し、11 g/24 時間でネフローゼ域であったため入院となり、腎疾患の進行を予防するためステロイドが投与された。入院中、患者は禁止薬剤

の投与を受けたため、治験の中止が決定された。患者は 2014 年 5 月 20 日に退院したため、本事象はこの日に終了とする。患者は良好な状態で自宅へ退院した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX004-0004
無作為化番号	600212
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1077924A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	腎盂腎炎、ループス腎炎、子宮頚部上皮異形成

33 歳の女性被験者（MX004-0004）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 10 月 8 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、腹痛、線維筋痛、感染性下痢、蛋白尿、胸肋骨端症、細菌性扁桃炎、蕁麻疹であった。本事象発現時の病状は、蛋白尿、二次性貧血、尿路感染であった。併用薬に、クロロキン、プレドニゾン、オメプラゾール、アセトアミノフェン、フルオキセチン、ジクロフェナク、デフラザコート、ニタゾキサニド、ジメチコン、アズレン、塩酸トラマドール、クリンダマイシン、アモキシシリン三水和物、ジピロン、クラブラン酸、シプロフロキサシン、塩酸フェナゾピリジンが含まれていた。

2014 年 6 月 18 日、治験薬の投与開始から 253 日後、最近の投与から 1 日後に、グレード 3 又は重度の腎盂腎炎とグレード 3 又は重度の SLE 腎症が発現した。2014 年 6 月 24 日、グレード 2 又は中等度の異形成が発現した。被験者は入院し、異形成は「医学的に重要」であった。2014 年 6 月 1 日、急性膀胱炎が発現し、排尿困難と腹痛が生じた。被験者はフェナゾピリジンとシプロフロキサシンによる治療を受けた。2014 年 6 月 17 日、被験者は、発熱（39.5℃）、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、腹痛、両側性 Giordano 徴候陽性のために、緊急治療室を受診した。2014 年 6 月 18 日、被験者は入院し、以下の検査を受けた：血液検査、ルーチンの生化学検査、尿検査、腎臓超音波検査は保留。2014 年 6 月 18 日の関連臨床検査結果は、血中尿素窒素 21.0 mg/dL（正常範囲：7.0～25.7）、ヘモグロビン 10.5 g/dL（正常範囲：12.2～18.1）、リンパ球 $0.9\times10^3/\mu L$（正常範囲：0.6～3.4）、血清クレアチニン 1.7 mg/dL（正常範囲：0.5～1.5）、血清尿素 45 mg/dL（正常範囲：15～39.0）、白血球 $18.8\times10^3/\mu L$（正常範囲：4.6～10.2）であった。入院中に、婦人科医の診察を受け、婦人科医は子宮頚部の病変を発見した。生検が行われ、扁平上皮内病変、高悪性度 NIC II／中等度の異形成が見つかった。多分腎盂腎炎、ループス腎症、異形成だと診断され、保存的ケア、抗生物質（シプロフロキサシンの経口及び静脈内投与）、ケトロラクトロメタモール、クロニキシン、ヒヨスチン・ブチルブロマイド、塩酸フェナゾピリジン、静脈内輸液、デフラザコート、ニトロフラントイン、ドキシサイクリンで治療された。子宮頚部損傷に対して子宮摘出術が予定された。ループス腎症及び異形成の事象は報告時に未回復、腎盂腎炎の事象は 2014 年 6 月 26 日に回復。治験薬の投与は腎盂腎炎と腎症のために中断された。2014 年 7 月 14 日、被験者の治験中止に関する話し合いが予定されている。治験責任医師は、腎盂腎炎、SLE 腎症、及び二次性貧血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、腎盂腎炎と異

形成は不特定の併存症が原因かもしれず、SLE 腎症は試験対象の疾患が原因かもしれないと判断した。

2014 年 6 月 24 日、ベリムマブに伴う感染についての追加情報を入手。被験者は、腎臓及び泌尿生殖器感染として膀胱炎及び腎盂腎炎を経験した。治験薬の投与前に、これらの事象は存在していなかった。治験薬の投与は再開されなかった。被験者にこれらの事象の原因となるリスク因子はなかった。事象発現時に、被験者は予防的にシプロフロキサシンとフェナゾピリジンを投与されていたが、免疫抑制療法は受けていなかった。治験薬の投与前に、被験者に生命を脅かす感染症はなかった。日和見感染の病歴もなかった。2014 年 6 月 18 日の追加の臨床検査の結果は、ブドウ糖 120 mg/dL（正常範囲：70～100）、白血球数 18.3×10^3/μL（正常範囲：4.6～10.2）、単球 1.0×10^3/μL（正常範囲：0.6～0.9）、血小板数 157000 /μL（正常範囲：142000～424000）、ヘマトクリット 31.9%（正常範囲：37.7～53.7）、赤血球数 3.36×10^6/μL（正常範囲：4.09～6.13）であった。2014 年 6 月 18 日の尿検査で、赤血球は高倍率視野当たり 30～40、上皮細胞+、細菌++であることがわかった。尿培養は大腸菌陽性であった。

2014 年 7 月 3 日に入手した追加情報：因果関係の変更等、既存のナラティブに更新情報が組み入れられた。

事象用語が、子宮頚部異形成に再コード化された。

2014 年 10 月 1 日に入手した追加情報：ループス腎症の事象は 2014 年 9 月 8 日に回復した。診断が推定的であるため、被験者は 10 週間、週 1 回のモニタリングを受ける予定。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：被験者は、医療部門の異形成科を定期的に受診している。治療は、被験者の月経期又は急性疼痛のために延期され、局所フルオロウラシルが投与されている。6 か月以内に最終結果がわかる予定であると知らされた。

2015 年 5 月 6 日に入手した追加情報：異形成事象の転帰は、軽快に更新された。
本事象前の治験薬の最終投与は 2014 年 6 月 17 日であった。被験者は中断前に、計 38 回投与されていた。NIC II／中等度の異形成に対してフルオロウラシルが計 10 回局所投与された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎盂腎炎、ループス腎炎及び子宮頚部上皮異形と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL004-0001
無作為化番号	600035
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1032355A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	ヘルペスウイルス感染

22 歳の女性被験者 PL004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 11 月 23 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

2013 年 6 月 22 日、治験薬の投与開始から 211 日後、最近の投与から 2 日後に、グレード 1 又は軽度のヘルペスウイルス感染が発現した。被験者は右殿部の灼熱感及び有痛性の紅斑に気づいた。本事象は「医学的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。被験者は、アシクロビル及びヒドロコルチゾン、メントール、detromycin のリキッドパウダーによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2013 年 6 月 27 日、本事象は回復し、右殿部の一過性の紅斑性の変色のみが残っていた。治験責任医師は、ヘルペスウイルス感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 7 月 17 日に入手した追加情報：治験実施施設は、帯状疱疹感染は皮膚性であることを示した。罹患部位はデルマトーム L5-S1。感染は隣接するデルマトームに限定された。帯状疱疹の既往歴は不明。治験責任医師は、メチルプレドニゾロンが本事象に関与していたかもしれないと思った。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：帯状疱疹は 1 デルマトームに限定されていた。

治験依頼者の見解：

ヘルペスウイルス感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PL004-0011
無作為化番号	200037
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1072678A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	末梢性腫脹、四肢痛

46 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2013 年 2 月 14 日から週 1 回（皮下）投与された。

併存症は SLE であった。併用薬に、メチルプレドニゾロンとアトルバスタチンが含まれていた。

2013 年 5 月 10 日、治験薬の 1 回目の投与から 85 日後、最近の投与から 3 日後に、軽度（グレード 1）の足の腫脹が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象は、2013 年 5 月 10 日の軽度（グレード 1）の足部痛で、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。足腫脹の転帰は、2013 年 9 月 13 日に回復であった。付加的事象の足部痛の転帰は 2013 年 5 月 15 日に回復であった。

治験責任医師は、足腫脹及び足部痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる足腫脹の原因は、試験対象の疾患であった。診断検査の結果（明記していない場合、正常値は提供されなかった）：2014 年 5 月 11 日、C-反応性蛋白 5 mg/L 未満（正常低値：0、正常高値：5）、ヘモグロビン 13.9 g/L（正常低値：11.2、正常高値：5.7）、血小板数 $176\times10^3/\mu L$（正常低値：180、正常高値：370）、赤血球数 4.75×10^6（正常低値：3.8、正常高値：5.2）、白血球数 4.63×10^3（正常低値：4、正常高値：10）であった。

詳細の追加：
本事象に対して特別な治療は行われなかった。被験者は 2013 年 5 月 10 日～2013 年 5 月 15 日に入院した。放射線科医は腫瘍を疑った。右足の X 線写真で腫瘍は認められなかった。被験者は 2013 年 9 月 13 日まで右足の腫脹と疼痛に苦しんでおり、その後症状は徐々に消散した。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
被験者の現病状は SLE で、SLE は 1997 年に診断された。関節の腫脹と疼痛は SLE の症状だと思われる。以前に関節炎の症状があった。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：

被験者は 2014 年 2 月 18 日から週 1 回ベリムマブ 200 mg/mL の皮下投与を非盲検で受けた。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、末梢性腫脹及び四肢痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PT004-0001
無作為化番号	600034
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1006777A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	細菌性髄膜炎、腎炎症候群、貧血

29 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2012 年 11 月 27 日から 2012 年 12 月 27 日まで週 1 回（皮下）投与された。

被験者の既往歴は、筋生検、間質性肺炎、呼吸器感染、発熱、帯状疱疹、及び尿路感染であった。現病状は、レイノー症候群、筋炎、鉄欠乏性貧血、うつ病性障害、関節炎、及び肺線維症であった。併用薬に、メトトレキサート、葉酸、カルシウム、不特定のビタミン D（ビタミン D）、ニフェジピン、プレドニゾロン、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2012 年 12 月 27 日、治験薬の 1 回目の投与から 30 日後、最近の投与から 0 分後に、グレード 4 の細菌性髄膜炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、「臨床的に重要／介入を要するもの」であった。2012 年 12 月 28 日の中等度（グレード 2）の貧血（重篤性基準「臨床的に重要／介入を要するもの」）、及び 2013 年 1 月 13 日の中等度（グレード 2）の腎炎症候群（重篤性基準「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、「臨床的に重要／介入を要するもの」）の事象が追加された。被験者は、アセトアミノフェン、ナプロキセン、セフトリアキソン、ガンシクロビル、デキサメタゾン、バンコマイシン、メロペネム、アシクロビル、アンピシリン、フロセミド、塩化カリウム、エソメプラゾール、エノキサパリン、ドパミン、及びバンコマイシンによる治療を受けた。2012 年 12 月 27 日、治験薬の投与が中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。細菌性髄膜炎の転帰は、2013 年 1 月 25 日に回復。付加的な事象の転帰は、腎症候群は 2013 年 5 月 23 日に回復、貧血は 2013 年 5 月 23 日に回復であった。

治験責任医師は、細菌性髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。治験責任医師は、貧血と腎炎症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。細菌性髄膜炎の他に考えられる原因は現病状であった。貧血の他に考えられる原因は現病状であった。腎炎症候群の他に考えられる原因は現病状であった。

関連検査：臨床検査：診断結果：
2012 年 12 月 27 日：「脳頭蓋 CT は、篩骨洞及び上顎洞の炎症を示し、他の異常は認められなかった」

2012 年 12 月 27 日：24 時間尿検査は、蛋白尿 2.25 g を示した。年月日不明、被験者は細菌性髄膜炎を呈し、腰椎穿刺を行ったが微生物は同定されなかった。

2013 年 1 月 25 日、腎シンチグラフィ検査は、腎機能の差を示し、ERPF は 384 mL/min で左腎 51%、右腎 49%であった（期待値 515 mL/min）。2013 年 1 月 28 日、尿培養は 0.94 mg/dL で PCR 陰性であった。2 回目の 24 時間蓄尿は、蛋白尿 ＜500 mg/dL を示し、尿沈渣は正常に戻った。

2013 年 2 月 27 日、24 時間尿蛋白比は 260.4 mg/24 h。

2013 年 4 月 8 日、24 時間尿蛋白比は 606.0 mg/24 h。

2013 年 4 月 22 日、24 時間尿蛋白比は 504 mg/24 h。

2013 年 5 月 23 日、24 時間尿蛋白比は 366 mg/24 h。診断結果（明記していない場合、正常値は提供されなかった）：2012 年 12 月、血液培養の結果は陰性不明、C-反応性蛋白は 15.63 mg/dL（正常高値：＜0.50）、CSF 培養結果は陰性不明であった。2012 年 12 月 27 日、体温 39.3℃、尿培養の結果は不明。2013 年 1 月 21 日、C-反応性蛋白 11.75 mg/dL、ヘモグロビン 7.8 g/dL。2013 年 1 月 23 日、C-反応性蛋白 20.35 mg/dL（正常高値：＜0.50）、ヘモグロビン 9.8 g/dL（正常低値：12、正常高値：15）。2013 年 1 月 28 日、尿培養の結果は不明。2013 年 3 月 18 日、ヘマトクリット 34.8%、ヘマトクリット 34.4%、ヘモグロビン 11.3 g/dL、ヘモグロビン 11.4 g/dL。2013 年 4 月 8 日、ヘマトクリット 34.3%、ヘモグロビン 11.4%。2013 年 4 月 22 日、ヘマトクリット 34.3%、ヘモグロビン 11.4 g/dL。2013 年 5 月 23 日、C-反応性蛋白 0.24 mg/dL、ヘマトクリット 35.8%、ヘモグロビン 11.8 g/dL であった。

詳細の追加：

2012 年 12 月 27 日午前 10 時の治験来院時に、症状は改善していた。2012 年 12 月 27 日、午後 7 時、被験者は無力症、筋肉痛、嘔吐、衰弱を報告した。被験者は、ナプロキセンで治療された。2012 年 12 月 27 日午後 10 時 29 分、被験者は 39.3℃の発熱、低血圧、無尿を呈して緊急治療部を受診した。ショックと頚部硬直を伴う強直性間代性痙攣も見られた。脳頭蓋コンピュータ断層撮影（CT）は、篩骨洞及び上顎洞の炎症を示し、他に異常は認められなかった。24 時間尿検査は、2.55 g の蛋白尿を示した。被験者は髄膜炎に対してセフトリアキソンとガンシクロビルによる治療を受けた。デキサメタゾンも投与された。2012 年 12 月 28 日午前 8 時、失見当識と「眼振」が発現し、被験者に意識はあった。2 回目の痙攣が発現した。被験者は集中治療室（ICU）に移され、4 日間機械的換気を受けた。その後被験者は感染症部に移された。報告時、被験者は抗生物質療法を受けていた。被験者の症状は完全に回復し、神経学的異常はなかった。2012 年 12 月 29 日、治験薬の投与は中止となり、被験者は治験から離脱した。分析は、急性腎不全と代償性代謝性アシドーシスを示した。腎臓の超音波検査で、左腎杯の既知の軽度の腫大以外に重大な異常は見られなかった。頭部コンピュータ断層撮影で篩骨洞及び上顎洞の軽度の病変以外に頭蓋内の病変は認められず、腰椎穿刺は混濁した CSF、多くの白血球、赤血球 320、無数の OMN、蛋白 1,217、ブドウ糖< 1、Cl 114 を示した。

2013 年 2 月 27 日の 24 時間蛋白比は 260.4 mg/24 h、2013 年 4 月 8 日は 606 mg/24 h,

2013 年 4 月 22 日は 504 mg/24 h、2013 年 5 月 23 日は 366 mg/24 h であった。ヘモグロビンは、2013 年 3 月 18 日は 11.3 g/dL、2013 年 4 月 22 日は 11.4 g/dL、2013 年 5 月 23 日は 11.8 g/dL であった。ヘマトクリットは 2013 年 3 月 18 日に 34.8%、2013 年 4 月 8 日に 34.4%、2013 年 4 月 22 日に 34.3%、2013 年 5 月 23 日に 35.8%であった。

2013 年 5 月 23 日の PCR は 0.24 mg/dL であった。

2013 年 2 月 15 日に標的追跡調査質問表を介して入手した追加情報：被験者は細菌性髄膜炎であったが、腰椎穿刺を行っても微生物は同定されなかった。感染症症状の発現前、被験者は予防的な抗感染症薬を投与されていなかった。被験者は、アシクロビル、アンピシリン、セフトリアキソン、バンコマイシン、メロネムで治療された。感染症の既往歴は、2008 年 12 月 17 日と 2011 年 6 月 27 日の呼吸器感染、2011 年 6 月 13 日の発熱、2011 年 10 月 7 日の帯状疱疹、2012 年 4 月 18 日の尿路感染であった。細菌性髄膜炎は治験薬の最終投与から 2 日後に発現した。被験者の症状は完全に回復し、神経学的異常はなかった。2012 年 12 月 27 日の尿検査サンプルは、蛋白及び尿沈渣異常を示した。24 時間尿検査は、2.55 g/24 h の蛋白尿を示し、ループス腎炎発現の可能性を示した。被験者は進行性貧血を呈し、ヘモグロビンは 7.8 g/dL、PCR 11.75 mg/dL であった。2013 年 1 月 22 日、被験者はメチルプレドニゾロンを投与され、続いて赤血球濃厚液とフロセミドが投与された。2013 年 1 月 23 日、ヘモグロビンは 9.8 g/dL、PCRF は 20.35 mg/dL であった。2013 年 1 月 24 日、左水腎症が診断された。尿培養は多耐性エンテロコッカス・フェシウム菌陽性であったが、汚染と解釈された。2013 年 1 月 25 日、腎シンチグラフィ検査は、腎機能の差を示し、ERPF は 384 mL/min で左腎 51%、右腎 49%であった（期待値 515 mL/min）。2013 年 1 月 28 日、尿培養は陰性、PCR 0.94 mg/dL であった。2 回目の 24 時間蓄尿は、500 mg/dL 未満の蛋白尿、及び正常化した尿沈渣を示した。

ベリムマブに伴う感染について 2015 年 1 月 28 日に入手した追加情報：感染（細菌性髄膜炎）の発現日は 2012 年 12 月 27 日であった。本感染は腰椎穿刺で確認され、腰椎穿刺は肉眼検査で濁った脳脊髄液（CSF）を示し、顕微鏡検査は非常に多くの好中球（計数不能）を示し、ブドウ糖は少なく（1 mg/dL 未満）、蛋白は多く（1217 mg/dL）、細菌感染を示唆していた。CSF 及び血液培養は全て陰性であった。白血球は 18.6×10^{9}/L、好中球 95%、C-反応性蛋白 15.63 mg/dL で、進行中の細菌感染を裏付けていた。髄膜炎以外の感染巣のエビデンスはなかった。微生物は不明。2013 年 1 月 25 日、感染は回復。本感染のためにベリムマブの投与は中止された。ベリムマブの投与開始前に感染は存在していなかった。ベリムマブの投与は中止され、その後再開されなかった。被験者は本感染のために入院した。感染の治療に抗菌薬が使用された。リスク因子は最近の SLE 再燃であった。被験者は予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬を投与されていなかった。被験者は免疫抑制薬（メトトレキサート、プレドニゾロン）を投与されていた。盲検化された治験薬を投与される前に、被験者は生命を脅かす感染症を発現したことはなく、日和見感染の病歴もなかった。

2015 年 2 月 17 日に入手した追加情報：

被験者は本試験の非盲検期に登録されなかった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性髄膜炎、腎炎症候群及び貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW004-0001
無作為化番号	200025
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046376A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	脳血管発作

55 歳の男性被験者 TW004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 1 月 24 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、高脂血症、高血圧、SLE、2 型糖尿病であった。

2013 年 9 月 29 日、治験薬の投与開始から 248 日後、グレード 3 又は重度の脳血管発作が発現した。被験者は入院した。被験者は、アスピリン、シメチジン、チザニジンによる治療を受けた。被験者は 2013 年 9 月 29 日以降、左上肢の巧緻運動障害に気づいていた。神経科医の診察で、左三角筋と二頭筋の筋力低下、手関節背屈障害、左 C5、6、7 の深部腱反射の減少が検出された。2013 年 10 月 3 日、頚椎の X 線写真は、頚椎の変性変化と骨棘形成、C4-7 椎間板隙の狭小化を示した。2013 年 10 月 14 日の EMG は、左 C5、6、7 の神経根障害及び両側手根管症候群を示唆していた。2013 年 10 月 14 日以降、被験者は左腕のしびれ感と筋力低下、不明瞭発語に気づいており、2013 年 10 月 16 日に緊急治療室を受診し、2013 年 10 月 17 日に入院した。脳のコンピュータ断層撮影は、右前頭葉後部の限局的な低密度病変を示し、急性梗塞は除外された。2013 年 10 月 16 日の付加的な関連診断検査の結果は、1.46 mg/dL（0.64～1.27）、ヘマトクリット 38%（41～53）、INR 0.9（2.6～4.5）、APTT 0.79（1.5～2.5）、非血漿平均 11 秒（2～3）であった。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、脳血管発作が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は SLE、高血圧、糖尿病が原因だったかもしれないと判断した。

2013 年 10 月 25 日に標的追跡調査質問表を介して入手した情報：限局的又は全身的な神経障害の新規発現を明確に定義する病歴及び／又は臨床検査があった。徴候及び症状と一致する新たに確定された脳病変があった。本事象は不整脈又は外傷の発現と関連していなかった。顔面、左側の腕と脚の運動及び／又は感覚喪失があった。不全失語症／失語症はなかった。2013 年 10 月 16 日、被験者は、3 日間の不明瞭発語を訴えて、緊急治療室を受診した。入院後、発語は正常に戻ったが、時折嚥下障害が見られた。半盲、めまい、回転性めまい、運動失調、眼振、複視、急性錯乱／認知変化、意識低下はなかった。被験者は 2013 年 9 月 29 日以降、上肢の巧緻運動障害に気づいていた。コンピュータ断層撮影を実施し、梗塞及び動脈瘤のエビデンスが認められた。2013 年 10 月 21 日、磁気共鳴画像法を実施し、異常が認められ、急性／亜急性事象及び慢性事象のエビデンスがあった。2013 年 10 月 21 日に MRA を実施し、異常が認められ、急性／亜急性事象及び慢性事象のエビデンスがあった。

被験者は補助なしに日常生活動作を実施することができた。最終診断は、虚血性脳卒中であった。

2013 年 11 月 13 日に入手した追加情報：2013 年 10 月 18 日、LDL 150 mg/dL（100 未満）、総コレステロール 217 mg/dL（200 未満）、トリグリセリド 83 mg/dL（150 未満）、ブドウ糖 100 mg/dL（70～100）、HbA1C 6.7%（4.6～6.4）であった。クレアチニンは 2013 年 10 月 17 日 1.46 mg/dL、10 月 27 日 1.11 mg/dL。2013 年 10 月 27 日、C-反応性蛋白 71.7（5 mg/L 未満）、白血球 $6.2\times10^3/\mu L$（3.9～10.6）、ヘモグロビン 11.6 g/dL（13.5～17.5）であった。神経リハビリテーションが実施され、左肢の筋力低下は改善した。2013 年 10 月 31 日、右肢の筋力低下及び疼痛エピソードが生じ、反復脳磁気共鳴画像法で進行は認められず、股関節の損傷／炎症が検討された。ステロイド薬や抗炎症薬は投与せずに、疼痛は回復した。被験者はアスピリン、シメチジン、チザニジン、ロサルタンカリウム、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、エトフェナメート、ジクロフェナク、メフェナム酸で治療された。2013 年 11 月 6 日、脳血管発作は回復（後遺症あり）。後遺症は左肢の軽度の筋力低下で、被験者は退院した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、脳血管発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW004-0001
無作為化番号	200025
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046376B
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	脳血管発作

55 歳の男性被験者 TW004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 1 月 24 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、糖尿病、高脂血症、高血圧、SLE であった。併用薬に、ジクロフェナク、ロサルタンカリウム、シメチジン、センノシド A＋B カルシウム、及びベシル酸アムロジピン＋バルサルタンが含まれていた。

2013 年 9 月の脳血管発作の重篤事象による入院から退院した後、被験者は依然左手のしびれ感を訴えていた。

2013 年 12 月 13 日、治験薬の投与開始から 323 日後、最終投与から 1 日後に、グレード 3 又は重度の脳血管発作が発現した。被験者は、突然上肢遠位部の筋力が低下し、左脚にも軽度の筋力低下が生じたことに気づいた。2013 年 12 月 13 日の脳コンピュータ断層撮影は、右前頭葉の定常状態の梗塞領域を示したが、最近の急性エピソードを除外することはできない。2013 年 12 月 13 日、被験者は右ラクナ梗塞の印象で入院した。2013 年 12 月 17 日の反復脳コンピュータ断層撮影は、右前頭葉の定常状態の梗塞領域を示した。出血性の変化はなかった。だが、依然、最近の発作エピソードを除外することはできない。胸部 X 線写真は、正常な心臓の大きさと大動脈隆起のアテローム硬化性変化を示した。2013 年 12 月 18 日の経頭蓋超音波検査は、右頚動脈系の軽度で高エコー性の均一な単一のアテローム硬化性変化を示した。被験者は塩酸ラベタロール、酸化マグネシウムとデキストラン、アスピリン及び水分補給による治療を受けた。2013 年 12 月 27 日に、降圧薬がロサルタン 50 mg/日からエックスフォージ（アムロジピン 5 mg＋バルサルタン 160 mg）に切り替えられた。神経リハビリテーションも手配され、左肢筋力低下は徐々に改善した。2014 年 1 月 2 日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。2014 年 1 月 2 日、本事象は回復（後遺症あり）。治験責任医師は、脳血管発作が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は SLE、高血圧、糖尿病、高脂血症が原因だったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、脳血管発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	失神

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は、狭心症、不安定高血圧、片頭痛、虚血性脳小血管疾患であった。併用薬に、オキシコドン、メトプロロール、トピラメート、フルドロコルチゾン、イソソルビド、及びニトログリセリンが含まれていた。

2013 年 2 月 25 日、治験薬投与開始から 164 日後、最近の投与から 3 日後に、グレード 2 又は中等度の失神が発現した。被験者は買い物中に意識を失った。被験者はここ 1 年、意識もうろうとめまいを断続的に経験していた。2013 年 2 月 25 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。その時点で、病因は不明であった。治験責任医師は、失神が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 4 月 15 日に入手した追加情報：2013 年 2 月 25 日、被験者は失神のために入院した。本エピソード中に、被験者において振盪、舌噛み、又は失禁はなかった。緊急管理サービス（EMS）で測定した血圧は 81/45 と 94/60、脈拍は 75 であった。臨床検査で、トロポニン I　0.00（0.0～0.49）であった。2013 年 2 月 25 日の診断検査では、胸部 X 線写真は陰性、脳コンピュータ断層撮影（CT）は急性の異常なし、頚動脈超音波検査はプラーク又は硬化なし、腹部／骨盤 CT は急性の異常を示さず、心電図（EKG）は重要な変化を示さなかった。2013 年 2 月 26 日の心エコー（ECHO）は駆出率 50%を示し、心壁の異常は認められず、脳波検査（EEG）は左前野皮質の易刺激性を示し、重度の神経生理学的障害と軽度の両側性皮質機能不全及び神経生理学的障害を伴った。2013 年 2 月 28 日、ティルト試験の結果は陰性で、被験者に症状はなかった。2013 年 2 月 28 日（退院日）、本事象は回復した。治験責任医師は、失神が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、失神と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481B
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	腎結石症

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は SLE と尿閉であった。併用薬に、ニトログリセリン、プラバスタチン、トピラメート、Advair、オキシコドン＋アセトアミノフェン、エソメプラゾール、メトプロロール、ミコフェノール酸モフェチル、クロピドグレル硫酸塩、フルドロコルチゾン、プレガバリン、及びバルプロ酸セミナトリウムが含まれていた。

2013 年 4 月 23 日、治験薬の投与開始から 221 日後、最近の投与から 4 日後に、グレード 2 又は中等度の腎結石が発現した。被験者は、腹痛、悪心及び嘔吐を訴えた。被験者は入院した。腹部のコンピュータ断層撮影は、膀胱尿管接合部（UVJ）の 2 mm の結石を示した。被験者は、2013 年 4 月 26 日に、ステント留置を伴う砕石摘出術を受けた。治験薬の投与は中断された。被験者は、バクロフェン、クロナゼパム及びケトロラクトロメタモールによる治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。2013 年 4 月 26 日、被験者は退院し、合併症はなかった。治験責任医師は、腎結石が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 5 月 21 日に入手した追加情報：入院時、被験者に悪心と嘔吐を伴う腎仙痛があった。発熱はなかった。2013 年 4 月 26 日、被験者は膀胱鏡検査、左逆行性腎盂造影、尿管鏡下砕石術、及びステント挿入を受けた。結石はうまく破砕された。腎結石は 2013 年 4 月 26 日に回復した。

2013 年 5 月 31 日に入手した追加情報：重篤性基準が更新され、「医学的に重要な」事象が追加された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481C
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	冠動脈疾患

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、心筋梗塞であった。本事象発現時の病状は、狭心症、不安、高脂血症、不安定高血圧、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、クロピドグレル硫酸塩、フルドロコルチゾン、プレガバリン、ラノラジン、ニトログリセリン、プラバスタチン、トピラメート、Advair、塩酸オキシコドン＋アセトアミノフェン、エソメプラゾール、メトプロロール、バクロフェン、バルプロ酸セミナトリウム、ケトロラクトロメタモールが含まれていた。

2013 年 5 月 28 日、治験薬の投与開始から 256 日後、最近の投与から 4 日後に、グレード 2 又は中等度の胸痛が発現した。動悸も発現した。被験者は入院した。労作及び運動に伴って疼痛が悪化した。2013 年 5 月 28 日、X 線検査で運動性疾患は認められず、心電図は正常な洞調律を示した。トロポニン I は 0.04 mg/ml 未満であった。被験者は心臓カテーテルを受けるかもしれない。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、胸痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 6 月 19 日に入手した追加情報：事象用語が、冠動脈疾患悪化に修正された。2013 年 6 月 2 日、本事象は回復した。被験者に冠動脈疾患の病歴があった。2013 年 5 月 30 日に冠動脈カテーテルが実施され、右冠動脈の 99%の狭窄が明らかになり、薬物溶出性ステントが留置され、処置後の残存狭窄は 0%であった。2013 年 5 月 29 日、トロポニンレベルは 0.04 ng/mL 未満で、陰性であった。2013 年 6 月 2 日、2D エコーが実施され、重大な所見はなかった。2013 年 6 月 2 日、被験者に疼痛はなく、安定しており、被験者は退院した。治験薬に対する処置は、投与中断に修正された。

2013 年 8 月 6 日に入手した追加情報：2013 年 6 月 7 日、治験薬の投与が再開された。飛ばされた投与は 1 回であった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481D
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	肋軟骨炎

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、2013 年 6 月 30 日、冠動脈疾患悪化とステント留置であった。本事象発現時の病状は、不安、慢性閉塞性肺疾患、線維筋痛、胃食道逆流性疾患、間欠性狭心症、不安定高血圧、及び SLE であった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、クロピドグレル硫酸塩、フルドロコルチゾン、プレガバリン、ラノラジン、ニトログリセリン、エソメプラゾール及びクロナゼパムが含まれていた。

2013 年 6 月 7 日、治験薬の投与開始から 266 日後、最近の投与日に、グレード 2 又は中等度の肋軟骨炎が発現した。被験者は胸痛及び腕のしびれ感のために入院した。心臓への介入は必要なかった。治験薬の投与は継続された。2013 年 6 月 10 日、本事象は回復し、被験者は同日退院した。治験責任医師は、肋軟骨炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 8 月 5 日に入手した追加情報：
心臓の評価は陰性であった。一連のトロポニン値は陰性であった。2013 年 6 月 7 日の EKG は洞性徐脈を示し、他に重要な所見はなかった。虚血に対する更なる追跡調査は必要ないと思われた。脳血管発作も除外された。2013 年 6 月 7 日の磁気共鳴画像法は、急性／亜急性虚血のエビデンスを示さず、フレアー増加領域は被験者の慢性片頭痛の病歴と一致している。重大な変化は認められなかった。入院中に疼痛は改善し、被験者に状態は安定し退院した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肋軟骨炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481E
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	非心臓性胸痛

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、狭心症と心筋梗塞であった。本事象発現時の病状は、冠動脈疾患悪化、肋軟骨炎、高脂血症であった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、クロピドグレル硫酸塩、ラノラジン、フルドロコルチゾン、ニトログリセリン、塩酸オンダンセトロン、プラバスタチン、Advair、オキシコドン、ニトロフラントイン、バクロフェン、メトプロロール、バルプロ酸セミナトリウム、エソメプラゾール、トピラメート、及びクロナゼパムが含まれていた。

2013 年 6 月 21 日、治験薬の投与開始から 280 日後、最近の投与から 7 日後に、グレード 2 又は中等度の胸痛が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。2013 年 6 月 22 日に本事象は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、胸痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は胸壁症候群が原因だったかもしれないと判断した。

2013 年 8 月 6 日に入手した追加情報：事象用語は非心臓性胸痛に修正された。胸骨下領域の中央部に鋭い、突き刺すような胸痛が生じ、左側に放散した。本事象発現前に被験者は入院しており、RCAC にステントを留置された。2013 年 6 月 21 日に実施した心電図は、正常な洞調律を示し、急性変化はなかった。2013 年 6 月 21 日、トロポニン I は陰性であった。2013 年 6 月 21 日、心カテーテル法が実施され、重大な冠動脈疾患はなかった。被験者の症状は回復し、被験者は 2013 年 6 月 22 日に安定した状態で退院した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-0001
無作為化番号	800031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014481F
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	頭痛

47 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 14 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

本事象発現時の病状は片頭痛であった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、クロピドグレル硫酸塩、ラノラジン、フルドロコルチゾン、ニトログリセリン、塩酸オンダンセトロン、プラバスタチン、Advair、オキシコドン、ニトロフラントイン、バクロフェン、メトプロロール、バルプロ酸セミナトリウム、エソメプラゾール、トピラメート、及びクロナゼパムが含まれていた。

2013 年 8 月 25 日、治験薬の投与開始から 345 日後、最終投与から 44 日後、グレード 3 又は重度の頭痛が発現した。被験者は入院した。報告時、転帰不明。治験責任医師は、頭痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
併存症は、不安とうつ病であった。

2013 年 8 月 26 日、治験薬の投与開始から 346 日後に、グレード 3 又は重度の自殺念慮が発現した。本事象は「医学的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。被験者は「もうしたくない」「もう終わりだ」と言っていた。精神科の受診が指示され、待機中であった。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、自殺念慮が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はうつ病が原因だったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：頭痛事象は 2013 年 8 月 28 日に回復した。2013 年 8 月 25 日、被験者は顔面から後頭部に放散する重度の右側頭痛を訴えて入院した。脳の磁気共鳴撮像法は急性変化を示さなかった。心エコーは重要な異常を示さなかった。EEG はてんかん様活動を示さなかった。被験者の病状は安定し、2013 年 8 月 28 日に退院した。

2013 年 10 月 8 日に入手した追加情報：治験責任医師は、自殺念慮はもはや SAE ではなく、本事象は削除されたと述べた。SAE 基準を満たしていなかった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-0002
無作為化番号	600271
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK040858
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	蛋白尿

38 歳の女性被験者が、全身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 52 週試験と題する盲検試験に組み入れられた。本被験者は、SLE の治療のために治験薬を 2014 年 1 月 24 日から 2014 年 12 月 12 日まで週 1 回（皮下）投与された。

併存症はループス腎炎であった。併用薬に prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2014 年 12 月 5 日、治験薬の 1 回目の投与から 315 日後、最近の投与から 28 日後に、重度（グレード 3）の蛋白尿悪化が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、prednisone とタクロリムスで治療された。2014 年 12 月 12 日、治験薬の投与は中止された（投与中止に伴う蛋白尿の再発の有無は「陽性」であった）。蛋白尿悪化の転帰は、2015 年 3 月 5 日に回復。

治験責任医師は、蛋白尿悪化が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。蛋白尿悪化の他に考えられる原因は、治験対象の疾患であった。

関連検査：2014 年 12 月 5 日、uPCR 高値、7.273 mg/mL であった。2014 年 12 月 14 日、24 時間尿中クレアチニン 525 mg/L～1284 mg/24 hr（範囲 800～1800 mg/24 hr）、尿 PCR 4.7 mg/mL であった。24 時間蛋白は 2488 mg/L～6083 mg/24 hr（範囲 0～150 mg/24 hr）であった。2014 年 12 月 19 日、腎生検を実施した。結果：ループス腎炎クラス III 及び V、尿細管間質コンパートメントの 10～20%に及ぶ線維症。2014 年 12 月 19 日の腎生検は、2009 年の最終生検以降に疾患が進行したことを示した。2015 年 3 月 5 日の uPCR は 0.65 mg/mL であった。

診断結果（明記されていない場合、正常値は提供されなかった）。2015 年 1 月 8 日：尿中アルブミン 2.3 g/dL（正常低値：3.5、正常高値：5）、血中クレアチニン 1.03 mg/dL（正常低値：0.5、正常高値：1.1）、血中尿素 25 mg/dL（正常低値：7、正常高値：25）、補体因子 C3 は 60 mg/dL（正常低値：79、正常高値：160）、補体因子 C4 は 16 mg/dL（正常低値：17、正常高値：48）、クレアチニン尿 237 mg/L、糸球体濾過率 60（正常低値：60）、糖化ヘモグロビン 5.3 %（正常低値：4、正常高値：6）、ヘマトクリット 32.9 %（正常低値：36、正常高値：47）、ヘモグロビン 10.6 g/dL（正常低値：11.8、正常高値：16）、蛋白尿 400 mg/L、赤血球数 3.59（正常低値：4、正常高値 5.2）、白血球数 8500 / μ L（正常低値：4000、正常高値：11000）。2015 年 3 月 5 日：アニオンギャップ 7 （単位不

明）（正常低値：7、正常高値：16）、血中アルブミン 2.7 g/dL（正常低値：3.5、正常高値：5）、血中カルシウム 8.3 mg/dL（正常低値：8、正常高値：10.5）、血中クロール 111 mmol/L（正常低値：98、正常高値：110）、血中クレアチニン 0.83 mg/dL（正常低値： 0.5、正常高値：1.1）、血中尿素 25 mg/dL（正常低値：7、正常高値：25）、二酸化炭素 22 mmol/L（正常低値：19、正常高値：28）、クレアチニン尿 592 mg/L、糸球体濾過率 60 超（正常低値：60）、蛋白尿 383 mg/L。

詳細の追加：2014 年 12 月 20 日、被験者は退院した。2015 年 1 月 9 日、prednisone は 40 mg に増量された。

2015 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
2014 年 12 月 19 日、腎生検を実施。結果：ループス腎炎クラス III 及び V。

2015 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
SAE の発現日が 2014 年 12 月 19 日から 2014 年 12 月 5 日に修正された。発現の基準はナラティブに記載（2014 年 12 月 5 日、uPCR が高値になり 7.273 mg/mL であった）。

2015 年 3 月 11 日に入手した追加情報：2015 年 2 月 15 日に、タクロリムスを 2 mg/日で開始し、治療量まで増量した。2015 年 3 月 5 日、uPCR が再燃前レベル（0.65 mg/mL）まで減少し、本事象は回復と判断された。

2015 年 3 月 20 日に入手した追加情報：
SAE 前の治験薬の最終投与日が提供された。

2015 年 6 月 14 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-0001
無作為化番号	700002
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0980688A
投与群	プラセボ、不明、1 mL U
重篤な有害事象	背部痛

58 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 3 月 26 日、被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者 US041-0001 は、身性エリテマトーデス（SLE）被験者に皮下（SC）投与した Benlysta（ベリムマブ）の有効性と安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検試験、HGS1006-C1115 試験に参加している 58 歳の女性である。各被験者は、ベリムマブ 200 mg 週 1 回皮下投与、又はプラセボを週 1 回皮下投与される。本被験者は、2012 年 3 月 26 日に、C1115 で治験薬の 1 回目の投与を受けた。継続中の病状は、SLE 及び背部痛の既往であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、プレガバリン、prednisone、アスピリン、アテノロール、アセトアミノフェン＋トラマドール、テマゼパム、アザチオプリン、テルミサルタン＋ヒドロクロロチアジド、カリウム、アムロジピン、及びコレカルシフェロール（ビタミン D3）が含まれていた。

2012 年 6 月 3 日、治験薬の 10 回目の投与から 13 日後、背部痛が発現し、被験者は同日緊急治療室を受診した。被験者は、ここ 4 日間、背部痛に苦しんでいると報告した。被験者は、誘発因子又は既知の損傷は否定し、疼痛があるのは背部で、放散痛はないと報告した。緊急治療室のスタッフは被験者に治療薬を投与しなかった。2012 年 6 月 4 日、被験者は退院し、プライマリケアの医師による経過観察を受けるよう助言された。担当医は、最終診断は、軸性腰痛（入院以降改善）と L4 及び L5 の脊椎すべり症（恐らく慢性）と報告した。報告された事象は、2012 年 6 月 4 日に回復と判断された。

治験薬に対する処置はとられなかった。

治験責任医師は、背部痛事象（中等度）は、治験薬と関連なしとの見解を示した。治験責任医師は、背部痛事象は多分屈曲又はねじりと関連ありと報告した。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：治験薬の患者への総投与回数。更新情報は上記のナラティブに組み入れられた。

2012 年 9 月 12 日に入手した追加情報：病歴、臨床検査データの追加、事象終了日。関連更新情報は上記のナラティブに組み入れられた。

2012 年 9 月 20 日に入手した追加情報：SLE の診断日、本事象の詳細及び転帰についての最新情報。関連更新情報は上記のナラティブに組み入れられた。

本症例は HGSPROD から転送され、US-[redacted] [redacted]-2012HGS-003705 として以前に報告されていると思われる。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、背部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-0001
無作為化番号	700002
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0980688B
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛、頚部痛、頭痛

58 歳の女性被験者 US004-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 3 月 26 日から被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を開始した。

被験者の既往歴は、胸痛及び筋骨格系痛（源発不明）であった。本事象発現時の病状は、不安、背部痛、高血圧、不眠症、及び疼痛であった。併用薬に、アテノロール、アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、テマゼパム、アザチオプリン、ヒドロクロロチアジド／テルミサルタン、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、プレガバリン、prednisone、アスピリン、カリウム塩、アムロジピンが含まれていた。

2012 年 9 月 11 日、治験薬の投与開始から 169 日後、最近の投与から 1 日後、グレード 2 又は中等度の筋骨格系胸痛、グレード 2 又は中等度の頚部痛、及びグレード 2 又は中等度の頭痛が発現した。2012 年 9 月 12 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。2012 年 9 月 13 日、本事象は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、筋骨格系胸痛、頚部痛、頭痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、併存症が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、筋骨格系胸痛、頚部痛、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-0001
無作為化番号	700002
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0980688C
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	胸痛、頚部痛

58 歳の女性被験者（US041-0001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2012 年 3 月 26 日から開始した。

合併症には、胸痛及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、プレガバリン、prednisone、アテノロール、トラマドール＋アセトアミノフェン、temazepam、アザチオプリン、テルミサルタン＋ヒドロクロロチアジド、塩化カリウム、及びアムロジピンが含まれていた。

治験薬投与開始から 297 日後の 2013 年 1 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の胸側部痛、及びグレード 2 又は中等度の頚側部痛が発現した。2013 年 1 月 24 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。2013 年 1 月 24 日の診断結果は以下の通りであった：頸椎 X 線検査で急性期骨折を伴わない軽度のマルチレベル頚椎症が認められ、右胸部背面撮影 X 線検査では、正常な右側肋骨が認められた。CT 血管造影では、肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。2013 年 1 月 25 日、断層心エコー図では、左室収縮機能は全体的に保たれ、静脈のサイズは正常であることが分かったが、わずかに僧帽弁逆流及び肺機能不全が認められた。胸側部痛は、2013 年 1 月 25 日に回復した。同日、被験者は退院した。併用薬や治験薬に変更はなかった。頚側部痛は、2013 年 2 月 1 日に回復した。治験責任医師は、胸側部痛及び頚側部痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸痛及び頚部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-0002
無作為化番号	300012
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1062940A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	RS ウイルス気管支炎

44 歳の男性被験者は盲検試験（HGS ベリムマブ盲検試験）に組み入れられた。被験者は、全身性エリテマトーデスに対してベリムマブ又はプラセボ週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 12 日から開始した。

合併症には、高血圧、全身性エリテマトーデス、不安、及び関節リウマチが含まれていた。併用薬には prednisone が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 173 日後で事象発現前最終投与の 5 日後の 2014 年 2 月 1 日に、中等度又はグレード 2 の RS ウイルス気管支炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。オセルタミビルリン酸塩、docusate sodium、dyclonine、塩化ナトリウム、オンダンセトロン、塩化カリウム、ケトロラック、及び塩酸オキシコドン＋アセトアミノフェンによる治療が実施された。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続された。本事象は 2014 年 2 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、RS ウイルス気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：

2014 年 2 月 1 日の胸部 X 線検査では、急性期のものは認められなかった。培養検査では、RS ウイルスが陽性であった。診断結果（記載がない場合は正常値未入手）：2014 年 2 月 1 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 89 IU/L（正常範囲：7～40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 89 IU/L（正常範囲：7～40）、血液培養検査の結果は未入手、血液検査結果は異常あり、体温 100.8、白血球数は 10.8、ヘマトクリット 37.9、ヘモグロビン 13.2、血小板数 132、カリウム 2.9、連鎖球菌陰性、ウイルス培養検査 RS ウイルス陽性であった。2014 年 2 月 2 日のカリウムは 3.4 であった。

追加情報：

被験者は、インフルエンザ様症状、嘔吐、及び自覚症状的発熱が 3 日間続いたため、救急医療室に入院した。被験者は、2013 年 12 月に SLE 再燃が発現したことに気づき、prednisone を当時の投与量である 17.5 mg から漸増し、30 mg 投与した。しかしながら、被験者は発現している症状が再燃によるものであると感じられなかった。被験者には、症状は「ひどいインフルエンザであり再燃ではない」ように感じられた。Prednisone 30 mg の投与が開始された。被験者はこの年、インフルエンザ及び百日咳の予防接種を受けていた。救急医療室での体温は華氏 100.8 度であった。臨床検査所見では、軽度の低カリウム血症（2.9）、全血算では白血球数 10.9、ヘモグロビン 13.2、ヘマトクリット 37.9、血小板数 132。アラニンアミノトランスフェラーゼは 89 IU/L（正常範囲：7～40）で、またアスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼは 89 IU/L（正常範囲：7～40）で、多少上昇がみられた。単核症及び連鎖球菌の迅速検査は陰性であった。血液培養が実施されたが、退院時にはまだ処理中であった。被験者は、2014 年 2 月 1 日～2014 年 2 月 2 日まで入院した。

2015 年 6 月 14 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、RS ウイルス気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR005-0006
無作為化番号	300014
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1086287A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	腹痛

52 歳の女性被験者（BR005-0006）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者は SLE のためベリムマブ又はプラセボの週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 30 日から開始した。

合併症には、高血圧、便秘、肝硬変、及び慢性静脈機能不全が含まれていた。併用薬には、prednisone、アザチオプリン、オメプラゾール、カプトプリル、フロセミド、クロロキン、炭酸カルシウム、ビタミン D 、及び cyclobenzaprine が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 343 日後で事象発現前最終投与 35 日後の 2014 年 8 月 8 日に、グレード 3 又は重度の腹痛増悪が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された。本事象は 2014 年 8 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、腹痛増悪がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：S 状結腸ポリープの生検にて低悪性度の上皮異形成を伴う管状腺腫を認めた。2014 年 8 月 18 日の内視鏡検査及び胃生検にて慢性胃炎を認めた。8 月に実施された腹部 CT にて直腸に肥厚が認められたが、この変化は 2014 年 9 月 2 日に実施された直腸鏡検査では確認されなかった。

治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR005-0011
無作為化番号	700022
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1070864A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg、週 1 回
重篤な有害事象	深部静脈血栓症、尿路感染

33 歳の女性被験者（BR005-0011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は週 1 回の治験薬の皮下投与を 2013 年 11 月 4 日から開始した。

本事象発現時の合併症には、全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、セファレキシン、及びコレカルシフェロールが含まれていた。

治験薬投与開始から 132 日後の 2014 年 3 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の深部静脈血栓症が発現した。2014 年 4 月 19 日、グレード 2 又は中等度の尿路感染が発現した。2014 年 3 月 16 日から左脚に疼痛、浮腫、及び充血が発現していた。2014 年 3 月 17 日、ドップラースキャンが実施されたが、血栓症は認められなかった。皮膚蜂巣炎（丹毒、重篤な有害事象ではない）に対する治療が実施された。疼痛及び充血は軽快したが、浮腫は継続したため、2014 年 4 月 10 日、再度ドップラー検査が実施され、左脚に深部静脈血栓症が認められた。被験者は、ヘパリン化及び抗凝固療法のため入院した。入院中、尿路感染が発現した。尿培養検査でシュードモナス菌が陽性となり、シプロフロキサシンによる治療が実施された。エノキサパリン、ワーファリンナトリウム、及びシプロフロキサシンによる治療が実施された。治験薬の投与は休止された。本事象は 2014 年 4 月 23 日に回復し、同日、被験者は退院した。抗凝固療法は継続された。治験責任医師は、深部静脈血栓症及び尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、これらの事象は、治験下の疾病である全身性エリテマトーデスによるものであるかもしれないと判断した。

2014 年 4 月 28 日、追跡調査からの情報を入手した：

2014 年 4 月 10 日に尿路感染が発現した。血液培養検査は実施されなかった。尿培養検査ではシュードモナス菌が検出され、多感作性細菌感染が認められた。経口剤及び静注投与両方による治療が実施された。被験者は 7 日間以上入院した。危険因子には、免疫抑制状態、職業性曝露（病院で清掃者として勤務）が含まれていた。被験者は、予防的な抗生剤、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の投与は受けていなかった。本事象発現前、被験者は生命を脅かすような感染症には罹患しておらず、日和見感染の病歴もなかった。

2014 年 3 月 16 日、深部静脈血栓症が発現した。腓腹部の圧痛及び腫脹が認められていた。これまでに深部静脈血栓症や肺血栓症の病歴はなく、直近に重度の外傷を受けたこともなかった。

診断検査には下肢圧迫超音波検査（2014 年 4 月 10 日）が含まれていた。被験者は抗凝固療法を受けた。

治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE005-0001
無作為化番号	400066
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1029945A
投与群	ベリムマブ、注射液、週 1 回
重篤な有害事象	卵巣嚢胞

50 歳の女性被験者（DE005-0001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 3 月 21 日から開始した。

患者の病歴には喫煙が含まれていた。本事象発現時の合併症には、慢性閉塞性肺疾患（COPD）が含まれていた。併用薬には、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、ラミプリル、ウラピジル、メトプロロール、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、シタロプラム、opipramol、temazepam、パントプラゾール、アロプリノール、硫酸サルブタモール、及び dipyrone が含まれていた。

治験薬投与開始後（投与開始から事象発現までの期間不明）の 2013 年 4 月に、グレード 1 又は軽度の卵巣嚢胞が発現した。CT にて診断が確定された。被験者は、選択的卵巣摘出のため入院したが、COPD を有し、ハイリスクであったため、手術は実施されなかった。被験者は、6 月 19 日～6 月 20 日の間入院していた。嚢胞を定期的に管理するのはどうかと提案された。治験薬の投与は継続した。処置薬は何も投与されなかった。治験の最終受診時、卵巣嚢胞は未回復であった。治験責任医師は、卵巣嚢胞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断したが、前治療のシクロホスファミド等の免疫療法や併用薬のミコフェノール酸との関連を否定することはできないとした。

2015 年 1 月 28 日及び 2015 年 1 月 29 日に追加情報を入手した：
重篤な本有害事象名が卵巣嚢胞から良性卵巣嚢胞に変更された。良性卵巣嚢胞の発現日は 2013 年 4 月 15 日であったが、これは、ベリムマブ又はプラセボの投与開始 25 日後、ミコフェノール酸の投与開始 117 日後、さらにはシクロホスファミドの投与開始後（投与期間不明）であった。良性卵巣嚢胞は、治験の最終受診時に未回復であった。手術は計画されなかった。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵巣嚢胞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH005-0002
無作為化番号	400109
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1060887A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	アメーバ症、デング熱

14 歳の女性被験者（PH005-0002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 16 日から開始した。

本事象発現時の合併症には、免疫抑制状態及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、amiodipine／ペリンドプリル、及びアトルバスタチンカルシウムが含まれていた。

治験薬投与開始から 175 日後の 2014 年 2 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の発熱及びグレード 2 又は中等度のデング熱が発現した。2014 年 2 月 10 日、グレード 2 又は中等度の下痢及びグレード 2 又は中等度の悪心が発現した。2014 年 2 月 11 日、グレード 2 又は中等度のアメーバ症が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 11 日の入院時の臨床検査では、血小板減少症が認められた。又、デング熱の血清学的検査は NS1 陽性であり、急性デング熱感染を示唆していた。3 つのうち 2 つの便検体でアメーバ嚢胞及び栄養体（エントアメーバ属）が陽性であった。デング熱によるヘマトクリット低値及び水分補給のため、静注輸液が実施された。血小板値は低く、18.6 であった。メトロニダゾール投与及び血小板輸血による治療が実施された。血小板値は未だ低く、30 $x10^3$/uL であった。補体 C3 値及び C4 値は正常であったため、ループス再燃ではなかった。治験薬の投与は継続された。発熱は 2014 年 2 月 10 日に回復し、悪心は 2014 年 2 月 13 日に回復した。その他の事象は、本報告時、未回復であった。治験責任医師は、発熱、下痢、悪心、デング熱、及びアメーバ症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、発熱及び悪心はデング熱に関連し、下痢は急性アメーバ症に関連していると判断した。

2014 年 2 月 27 日、前報で報告された重篤な有害事象をデング熱及びアメーバ症に変更するとする追加情報を入手した：

治験薬の投与開始 175 日後の 2014 年 2 月 7 日、グレード 2 又は中等度のデング熱が発現した。治験薬の投与開始 178 日後の 2014 年 2 月 10 日、グレード 2 又は中等度のアメーバ症（急性アメーバ症）が発現した。被験者は入院した。アメーバ症は 2014 年 2 月 16 日に回復し、デング熱は、2014 年 2 月 17 日に回復した。輸液及びメトロニダゾール投与により、下痢は 2014 年 2 月 16 日に回復した。アメーバ症については、血小板数は 2014 年 2 月 17 日に正常値に戻った。これ以上の併発症は発現しなかった。退院日は 2014 年 2 月 17 日であった。SLE に対する治療は継続された。治験責任医師は、アメーバ症及びデング熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 2 月 27 日、ベリムマブ感染症に関する追跡調査結果から追加情報を入手した：

急性アメーバ症は胃腸／腹部感染として登録され、デング熱は日和見感染として登録された。被疑薬投与開始前まで本例に記載された有害事象は一つもなかった。本例の被験者に対する培養検査は実施されなかった。胸部 X 線検査は陰性であった。被験者は、抗生剤の静注投与及び経口剤、静注点滴、及び濃厚血小板による治療を受けた。被験者は約 6 日間入院した。危険因子には、免疫抑制状態が含まれていた。

2014 年 2 月 27 日、追加情報を入手した：

アメーバ症の回復日が 2014 年 2 月 17 日に変更された。治療にパントプラゾール、クロニジン、スピロノラクトン／hydroflumethiazide、及びカリウムが追加された。

2014 年 6 月 10 日に追加情報を入手した：

事象発現前最終投与日は 2014 年 2 月 7 日であった。本事象のため、2 月 14 日の投与を受けることが出来なかった。2014 年 2 月 28 日に、治験薬は再開された。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、アメーバ症及びデング熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	Pl005-0001
無作為化番号	600260
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1079814A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	乳房脂肪腫

54 歳の女性被験者（Pl005-0001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験［全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する 52 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（HGS1006）］に組み入れられた。被験者は SLE のためベリムマブ又はプラセボ週 1 回の皮下投与を 2014 年 1 月 1 日から開始した。

併用薬には、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、アトルバスタチン、ベンラファキシン、mebeverine、及びメロキシカムが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 47 日後の 2014 年 2 月 17 日に、中等度又はグレード 2 の乳房脂肪腫が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。ベリムマブ又はプラセボの投与は休止された（再投与に伴う乳房脂肪腫の再発の有無は「陽性」である）。本事象は 2014 年 5 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、乳房脂肪腫がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。乳房脂肪腫のその他の要因として合併症を挙げた。

追加情報：
2014 年 4 月 2 日、被験者は、治験責任医師に、2014 年 2 月 17 日にマンモグラムを受け、右乳房に結節が見つかったことを知らせた。被験者は超音波検査を受け、結節を除去するように勧められた。
結節は 2014 年 5 月 26 日に除去された。治験薬の最終投与は 2014 年 4 月 9 日であった。組織サンプルは腺状構造を伴わない脂肪組織からなっていた。病的細胞は発見されなかった。被験者は 2014 年 5 月 18 日に入院し、2014 年 5 月 28 日に退院した。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、乳房脂肪腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PT005-0001
無作為化番号	400039
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1039178A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	腎炎

66 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験（HGS ベリムマブ試験）に組み入れられた。被験者はベリムマブ又はプラセボ週 1 回の皮下投与を 2012 年 12 月 21 日から開始した。

合併症には高血圧が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 602 日後で事象発現前最終投与の 371 日後の 2014 年 8 月 15 日に、重度又はグレード 3 の腎炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、「GSK の判断で医学的に重要なもの」、「医学的に重要なもの／処置を要するもの」であった。被験者は入院した。腎生検が実施され、クラス IV のループス腎炎を示していた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された（再投与に伴う腎炎の再発の有無は「陽性」である）。2013 年 8 月 19 日、シクロホスファミドによる新たな治療が開始され、2013 年 11 月 25 日にアザチオプリンに変更された。本事象は 2014 年 9 月 10 日に回復した。2014 年 9 月 10 日、腎機能は正常であった。

治験責任医師は、腎炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。腎炎に対するその他の要因として、治験下の疾患が挙げられた。

診断結果（記載がない場合は正常値未入手）：2013 年 8 月 9 日、総蛋白質 5.20 g/dL（正常範囲：6～7.3）、24 時間尿中蛋白 2.61 g/dL（正常範囲：0.03～0.15）。2013 年 8 月 27 日、クレアチニン 1.75 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、2013 年 11 月 21 日、クレアチニン 1.13 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、総蛋白質 7.30 g/dL（正常範囲：6～7.3）、24 時間尿中蛋白 0.68 g/dL（正常範囲：0.03～0.15）。2014 年 1 月 9 日、クレアチニン 1.27 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、総蛋白質 6.97 g/dL（正常範囲：6～7.3）、24 時間尿中蛋白 0.17 g/dL（正常範囲：0.03～0.15）。2014 年 6 月 13 日、クレアチニン 1.06 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、総蛋白質 6.23 g/dL（正常範囲：6～7.3）、24 時間尿中蛋白 0.11 g/dL（正常範囲：0.03～0.15）。2014 年 9 月 10 日、クレアチニン 0.84 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、総蛋白質 6.87 g/dL（正常範囲：6～7.3）、24 時間尿中蛋白 0.15 g/dL（正常範囲：0.03～0.15）。

2015 年 2 月 11 日、追加情報を入手した：
2013 年 8 月、被験者は試験から離脱した。最終投与は 2013 年 8 月 9 日であった。被験者は非盲検期に参加しなかった。

2015 年 3 月 23 日、追加情報を入手した：

重篤な本事象の発現日が 2013 年 8 月 13 日から 2014 年 8 月 15 日に変更された。

2015 年 4 月 6 日、追加情報を入手した：
発現日が 2013 年 8 月 3 日に修正された。

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PT005-0004
無作為化番号	600065
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1023280A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	腎炎

31 歳の女性被験者（PT005-0004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 2 月 24 日から開始した。

併用薬には、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、塩化カルシウム、及び nicoumalone が含まれていた。

治験薬投与開始から 75 日後の 2013 年 5 月 7 日に、グレード 3 又は重度の腎炎が発現した。被験者は入院した。本事象は、「医学的に重要（又は処置を要するもの）」であった。2013 年 4 月 23 日、尿中クレアチニン比は 2.513 mg/mg（正常範囲：0.015～0.220 mg/mg）で、これは蛋白尿（概ね 2.5 g/24 時間）に相当した。被験者のスクリーニング時の尿中蛋白／尿中クレアチニン比は 0.547 mg/mg でグレード 1 相当の上昇であった。2013 年 4 月 30 日、蛋白質は 2.14 g/dia、2013 年 5 月 8 日は 0.99 g/L であった。腎生検が 2013 年 5 月 8 日に実施された。被験者は、20～30%の半月体を伴うクラス II 及び IV の腎炎を有していた。2013 年 5 月 15 日、高用量の prednisone、メチルプレドニゾロンのボーラス投与、及びミコフェノール酸モフェチルによる新しい治療が開始された。治験薬の投与は中止された。本事象は軽快した（日付不明）。2013 年 5 月 9 日、被験者は退院した。治験責任医師は、腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は合併症によるものかもしれないと判断した。

2014 年 9 月 24 日、追加情報を入手した：

本事象は 2013 年 12 月 18 日に回復した。被験者は、2013 年 12 月 18 日より完全寛解を得て、現在はミコフェノール酸モフェチルからアザチオプリンによる治療に変更されていた。クレアチニン値は以下の通りであった：

2013 年 4 月 30 日：0.49 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9）、2013 年 5 月 31 日：0.52 mg/dL、2013 年 8 月 3 日：0.52 mg/dL、2013 年 11 月 28 日：0.51 mg/dL、2014 年 6 月 4 日：0.57 mg/dL

蛋白質値は以下の通りであった：

2013 年 4 月 30 日：1.91 g/L（正常範囲：0～0.20）、2013 年 5 月 31 日：0.4 g/L、2013 年 8 月 8 日：0.26 g/L、2013 年 11 月 28 日：0.22 g/L、2014 年 6 月 4 日：0.11 g/L

24 時間蛋白質値は以下の通りであった：

2013 年 4 月 30 日：2.14（正常範囲：0.03～0.15）、2014 年 6 月 23 日：0.13

2015 年 6 月 13 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PT005-0005
無作為化番号	400131
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1073340A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	肺炎

41 歳の女性被験者（PT005-0005）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 25 日から開始した。

患者の病歴には、ANA 値陽性、両側性胸膜炎、シクロスポリン関連白血球減少症、アザチオプリン及びヒドロキシクロロキン投与関連好中球減少症、及び抗 dsDNA 陽性が含まれていた。本事象発現時の合併症には、光線過敏症、シェーグレン症候群、及び全身性エリテマトーデスが含まれていた。併用薬には、deflazacort、オメプラゾール、Vigantol、carbomerum ゲル、シクロスポリン、エスシタロプラム、及びパントプラゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 191 日後で事象発現前最終投与の 2 日後の 2014 年 5 月 4 日に、グレード 1 又は軽度の肺炎が発現した。発熱、ひどい胸膜痛、乾性咳嗽、呼吸困難、頚静脈虚脱、及び起坐呼吸を呈していた。脈圧増大及び相対パルスが認められた。心拍数は 70 bpm、体温は 37.4 度、呼吸数は 25 であった。被験者は入院した。2014 年 5 月 4 日、心電図（ECG）にて正常な ECG 波形が得られた。前胸部導線での V1-V4T 波逆転及びわずかな心嚢液貯留が認められた。心エコー及び胸部 CT では肺動脈圧（PSAP）が 40 mmHg であった。CT 血管造影では、肺血栓塞栓症の診断に対する疑念を提起するような左基底部の小さな像が認められた。臨床検査結果では、好中球減少症及び C 反応性蛋白高値が認められた。気管支肺炎が疑われた。肺炎随伴性の胸水及び心嚢液貯留を伴う心房期外収縮が推測された。心膜炎も伴っていた。シプロフロキサシン、アスピリン、レボフロキサシン、prednisone、パントプラゾール、及びエノキサパリンによる治療が実施された。治験薬及びシクロスポリンの投与は休止された。本事象は 2014 年 5 月 8 日に回復した。入院後、発熱は消失した。胸膜痛も消失し、自覚症状はなくなった。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症の進行によるものかもしれないと判断した。

2014 年 5 月 4 日、追跡調査からの結果を入手した：
本事象は 2014 年 5 月 11 日に回復した。血液培養及び喀痰培養が実施され、いずれも陰性であった。胸部 X 線検査及び CT が実施された。抗生剤の静注投与が実施された。被験者の入院期間は 1 日以上 7 日未満であった。被験者は予防的な抗生剤投与は受けていなかった。被験者は免疫抑制剤であるシクロスポリンの投与を受けていた。本事象発現前に生命を脅かすような感染症には罹患していなかった。また、これまでに日和見感染の病歴もなかった。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	UA005-0001
無作為化番号	200031
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1034527A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	ループス腎炎

32 歳の女性被験者（UA005-0001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 2 月 12 日から開始した。

本事象発現時の合併症には、貧血が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

治験薬投与開始から 154 日後で事象発現前最終投与の 7 日後の 2013 年 7 月 16 日に、グレード 2 又は中等度のループス腎炎増悪が発現した。被験者は入院した。2013 年 7 月 7 日、下肢の一過性浮腫を認めていた。腎炎症候群のその他の徴候はなかった。2013 年 5 月 7 日、尿中蛋白がわずかに検出された。赤血球 3～5、CPCR 0.098 であった。2013 年 7 月 2 日、尿中蛋白 3+、赤血球 5～10、CPCR 4.575 であった。治験薬の投与は休止された。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、ループス腎炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、治験下の疾患によるものであると判断した。

追加情報：

2013 年 8 月 19 日、追加情報を入手した：
被験者は 2013 年 7 月 15 日に入院し、2013 年 8 月 2 日に退院した。診断は、ループス腎炎、ネフローゼ／尿路症候群であった。本事象の発現日が 2013 年 7 月 15 日に修正された。被験者が現在受けている治療は、シクロホスファミド、アルブミン、及びメチルプレドニゾロンの投与であった。

2013 年 9 月 23 日、追加情報を入手した：
2013 年 8 月 5 日、グレード 3 又は重度のループス腎炎増悪が発現した。被験者は入院した。Torasemide、メチルプレドニゾロン、アルブミン、アザチオプリン、ソルビトール／乳酸ナトリウム／塩化カルシウム／塩化ナトリウム／塩化カリウム、オメプラゾール、lercanidipine hydrochloride、アトルバスタチンカルシウム、エポエチンα、ヒドロキシクロロキン、及びアスコルビン酸による治療が実施された。治験薬の投与は中止された。2013 年 9 月 10 日、被験者は退院した。被験者は、増悪を感じたため、2013 年 9 月 20 日、再入院した。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、ループス腎炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、治験下の併発症によるものであると判断した。

2013 年 9 月 30 日、追加情報を入手した：

被験者は2013年8月2日に退院し、2013年8月5日に同じ理由（ループス腎炎）にて違う病院に再入院した。7月に発現したループス腎炎は未回復である。

2013年10月25日、追加情報を入手した。
2013年8月5日に発現したループス腎炎増悪は、退院日である2013年9月10日に後遺症を残して回復した。前回被験者によって報告されたように、2013年9月23日の週に入院はしていなかった。被験者は自宅におり、現在は快調である。

2014年7月21日、追加情報を入手した：
ループス腎炎が発現したのは2013年8月5日であり、この被験者に関してはその他にループス腎炎は発現していなかったことを確認した。電話連絡が実施された。被験者はメチルプレドニゾロン及びヒドロキシクロロキンを服用していた。又、被験者は2013年12月より腹膜透析を受けていた。

2014年8月5日、追加情報を入手した：
治験実施施設により、違う病院で、ループス腎炎を発現し、入院した症例が個別に2例存在することが確認された。診断はループス腎炎であるが、違う2症例で発現していた。

2014年11月12日及び2014年11月26日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は中止され、最終投与は2013年7月9日であった。2013年7月15日に発現したループス腎炎は2013年8月2日に後遺症をもって回復した。

2015年6月13日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-0001
無作為化番号	300003
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0998912A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	心筋梗塞、甲状腺新生物

51 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2012 年 3 月 1 日から開始した。

被験者の病歴には、冠動脈バイパス術、心筋梗塞、及びステント留置が含まれていた。本事象発現時の合併症には、冠動脈疾患及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ワーファリンナトリウム、カルベジロール、フロセミド、アスピリン、スピロノラクトン、及びバルサルタンが含まれていた。

治験薬投与開始から 167 日後の 2012 年 8 月 16 日に、グレード 4 の心筋梗塞が発現し、グレード 1 又は軽度の甲状腺結節除去が発現した。甲状腺結節除去のために手術が実施され、回復室への搬送中に心筋梗塞が発現した。被験者は入院した。事象は、「生命を脅かすもの」及び「医学的に重要／又は処置を要するもの」であった。甲状腺結節は、2012 年 8 月 16 日に回復した。被験者は、2012 年 8 月 29 日に退院した。治験責任医師は、心筋梗塞及び甲状腺結節除去が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、心筋梗塞は手術によるものである可能性が高いと判断した。

2013 年 8 月 28 日、追加情報を入手した：
心筋梗塞の転帰日は 2012 年 8 月 16 日であった。本事象は軽快した。

2014 年 3 月 5 日、追加情報を入手した：
病状に甲状腺結節除去（2012 年 8 月 16 日）が追加された。

治験薬の初回投与から 167 日後で事象発現前最終投与の 62 日後の 2012 年 8 月 16 日に、グレード 4 の心筋梗塞が発現した。被験者は入院した。事象は、「生命を脅かすもの」及び「医学的に重要／又は処置を要するもの」であった。治験薬の投与は休止された。本事象は 2012 年 8 月 16 日に軽快した。治験責任医師は、心筋梗塞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、心筋梗塞は甲状腺結節除去のための手術によるものかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 18 日、追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 167 日後の 2012 年 8 月 16 日、グレード 1 又は軽度の右甲状腺結節が発現した。被験者は入院し、心筋梗塞により入院期間が延長した。治験薬の投与は、右甲状腺結節のため休止となり、心筋梗塞により中止となった。治験責任医師は、右甲状腺結節が

治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、病歴の甲状腺結節によるものかもしれないと判断した。

2014 年 11 月 5 日追加情報を入手した：
被験者は 2012 年 3 月 1 日より治験薬週 1 回の皮下投与を開始した。右甲状腺結節の発現日は治験薬投与開始 84 日後の 2012 年 5 月 24 日に変更された。右甲状腺結節の重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。心筋梗塞の重篤性基準は、「生命を脅かすもの」、「入院期間を延長するもの」、及び「医学的に重要」であった。治験薬の投与は、右甲状腺結節のため休止された。治験薬の投与は、2012 年 6 月 15 日、心筋梗塞のため中止された。被験者は、2012 年 8 月 16 日に入院し、2012 年 8 月 29 日に退院した。心筋梗塞は、2014 年 8 月 29 日に回復した。右甲状腺結節に対するその他の要因として、病歴の甲状腺結節が挙げられた。

2015 年 1 月 22 日、追加情報を入手した：
2012 年 8 月 16 日、右甲状腺結節除去術が実施された。手術後、回復室へ搬送中、心筋梗塞が発現した。被験者は、外科に返送され、心カテーテル及びステント留置を受けた。被験者は、外科病棟に移動し、2012 年 8 月 20 日まで集中治療室に入院した。被験者は 2012 年 8 月 29 日に退院し、心臓リハビリテーションを開始することとなっている。被験者には 2004 年と 2005 年に心筋梗塞、高血圧（1997 年に診断）、及び冠動脈疾患（2004 年に診断）の病歴があった。被験者は、2005 年に心筋梗塞発現後、冠動脈バイパス術を受けていた。その時より血栓形成予防のためワーファリンを服用していたが、甲状腺手術の前に休薬されていた。病院記録入手に基づき、追加報告を入手する予定である。

2015 年 6 月 14 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞及び甲状腺新生物と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-0001
無作為化番号	700006
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0992969A
投与群	ベリムマブ注射液、周期的投与
重篤な有害事象	うっ血性心不全、細菌性敗血症、急性腎不全

57 歳の女性被験者（US055-0001）は、活動性全身性エリテマトーデス患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検第 III 相試験（HGS1006-C1115）に参加した。各被験者は、ベリムマブ 200 mg の皮下投与又はプラセボの皮下投与を週 1 回受けることになっている。被験者は、2012 年 5 月 16 日に C1115 試験にてベリムマブ／プラセボの初回投与を受けた。
病歴及び合併症にはインスリン依存性糖尿病、高脂血症、及び心嚢液貯留が含まれていた。併用薬には metolazone が含まれていた。
2012 年 8 月 3 日、うっ血性心不全が発現し、被験者は、息切れ、両下肢浮腫、及び胸水を訴えて入院した。発熱、低血圧、及び蛋白尿も発現していた。血液培養は陰性であり、尿培養ではグラム陽性桿菌が認められた。治療として、フロセミドによる利尿療法が実施された。感染症の可能性に対して、セフトリアキソン及びバンコマイシンによる治療も実施された。蛋白尿の評価のため、被験者は腎臓専門医を受診したが、報告は未入手である。被験者は臨床的に軽快し、うっ血性心不全は、本報告時、軽快したとみなされた。

ベリムマブ／プラセボは、本事象のため休薬された。

治験責任医師は、うっ血性心不全（重度）はベリムマブ／プラセボと多分関連なく、治験下の疾病によるものである可能性が最も高いと述べた。

2013 年 5 月 13 日、追加情報を入手した：
治験薬の投与開始 79 日後で事象発現前最終投与の 3 日後の 2012 年 8 月 3 日、グレード 3 又は重度の敗血症及びグレード 2 又は中等度の急性腎不全が発現した。息切れ、両下肢浮腫、及び胸水が認められた。更に、発熱、低血圧、及び蛋白尿も認められた。被験者は入院した。Enalaprilat、アスピリン、ヒトインスリン、中間型／持続型インスリン、ニトログリセリン、フロセミド、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、リシノプリル、エノキサパリン、ジゴキシン、prednisone、セフトリアキソン、バンコマイシン、メトプロロール、カルベジロール、アセトアミノフェン、重炭酸ナトリウム、アルプラゾラム、ジフェンヒドラミン、エリスロポエチン、オルメサルタンメドキソミル／ヒドロクロロチアジド、及び硫酸鉄による治療が実施された。尿検査にて中等度の細菌が検出された。2012 年 8 月 3 日のトロポニン値は 0.142、0.053 ng/mL（正常範囲：0～0.034）であった。治験薬の投与は継続された。うっ血性心不全は 2012 年 8 月 7 日に回復し、敗血症は 2012 年 8 月 6 日に回復した。急性腎不全は 2012 年 8 月 29 日に回復した。治験責任医師は、敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。急性腎不全は治験薬と関連なしとした。

2014 年 5 月 20 日、追加情報を入手した：

重篤な有害事象名が敗血症から細菌性敗血症に修正された。治験責任医師は、細菌性敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、細菌性尿路感染によるものかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 15 日に、治験終了時の開鍵が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うっ血性心不全及び急性腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。
細菌性敗血症に関しては、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	BR006-0002
無作為化番号	200091
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1060320A
投与群	ベリムマブ、不明、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	神経精神ループス

18 歳の女性被験者（BR006-0002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 30 日から 2013 年 12 月 11 日まで受けた。

本事象発現時の合併症には、錯乱状態及び気分障害が含まれていた。

治験薬投与開始から 99 日後で事象発現前最終投与の 57 日後の 2014 年 2 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の神経精神ループス（CNS ループス）が発現した。被験者は入院した。2014 年 1 月 30 日、錯乱状態、うつ病、幻聴、及び自殺念慮（薬物服用で自殺をしようと考えた）が発現し始めた。2014 年 2 月 6 日、被験者は、week 8 の治験薬投与後の受診時に治験分担医師にこれらの症状について報告した。被験者は直ちに CNS ループスのため病院へ紹介された。被験者及び彼女の母親は、同じような症状が 2012 年にも発現したことがあり、その時には、CNS ループスと診断され、シクロホスファミド月 1 回投与を 6 ヵ月間受けたと報告した。本報告時、転帰は不明である。治験責任医師は、神経精神ループス（CNS ループス）が治験薬及び治験下の疾患によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 2 月 19 日、追加情報を入手した：
神経精神ループスは 2014 年 2 月 12 日に回復し、被験者は 2014 年 2 月 12 日に退院した。

2014 年 2 月 24 日、追加情報を入手した：
錯乱状態、うつ病、幻聴、及び自殺念慮等の臨床症状、及び補体低値、抗 DNA 陽性、貧血等の SLE 活動のその他の徴候に基づき、リウマチ科の数人のリウマチ専門医により診断が下された。症状は、2012 年に被験者に発現した神経精神ループスによく似ていた。被験者は抗リン脂質抗体症候群のため抗凝固薬を服用しており、感染症の疑いはない（発熱、白血球増加症、神経学的な限局性徴候等）ため、腰椎穿刺は実施されなかった。MRI（A/IRI）が 2014 年 2 月 11 日に実施されたが、中枢神経に活動性血管炎の徴候は認められなかった。本事象の治療のため、免疫抑制剤の投与量が増量された。本事象発現前、被験者はアザチオプリン 150 mg を 1 回／日、メトトレキセート 15 mg を 1 回／週、及び prednisone 5 mg を 2 回／日服用していた。事象発現時、被験者は、高用量のステロイド（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日静注投与を 3 日間、2014 年 2 月 8 日～2014 年 2 月 10 日）の投与を受けていた。更に、2014 年 2 月 11 日にシクロホスファミド 500 mg/m^2（790 mg）の投与も受けていた。2013 年 11 月 27 日、被験者が治験薬を服用中に SLE 活動が増悪した

ため、本事象発現前にこれらの薬剤は中止され（関節炎は軽快せず、脂肪織炎の病変が発現した）、新たな免疫抑制剤がメトトレキセートに追加された。新たに免疫抑制剤を処方してもらわなければならなかったため、被験者は治験から離脱した。治験薬の最終投与日は、2013 年 12 月 11 日であった。感染症は疑われておらず、発熱もなかった。培養検査のための採血は実施されなかった。重篤な本事象の主な原因は、被験者の SLE 活動のエビデンス及び CNS ループスの病歴から、治験下の疾患（SLE）である可能性が最も高かった。しかしながら、治験責任医師は、被験者が治験薬服用中にループス活動が増悪しており、且つ、他の試験にてベリムマブは自殺念慮と関連があるものもあったため、治験薬もまた本事象と関連があるかもしれないと感じた。第 1 報で報告された事象発現日は 2014 年 1 月 30 日であったが、2014 年 2 月 6 日が入院日であり、本事象はこの日から重篤な有害事象と見なされた。発現日は、自他覚症状が認められた 2014 年 1 月 30 日に修正された。治験薬の投与開始 92 日後で事象発現前最終投与の 50 日後の 2014 年 1 月 30 日に、神経精神ループス（CNS ループス）は発現した。

治験依頼者の見解：

神経精神ループスは投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE006-0001
無作為化番号	600095
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1033988B
投与群	ベリムマブ注射液、200 剤形、週 1 回
重篤な有害事象	感染性関節炎

46 歳の女性被験者 DE006-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 17 日から開始した。

併用薬には、アザチオプリン、thyroxine sodium、pantoprazole、リバーロキサバン、ビタミン D、及びプレドニゾロンが含まれていた。

治験薬投与開始から不明の期間経過後、関節の感染が発現した。重篤な有害事象は、踵骨-立方骨関節の感染性偽関節及び左足感染と表現された。2014 年 2 月 16 日以降、左足に疼痛があり、整形外科医を受診した後にねじを緩めた。手術が必要なことは明らかであった。被験者は 2014 年 4 月 22 日より、感染のためクリンダマイシンによる治療を受けていた。被験者は 2014 年 5 月 8 日に入院した。被験者は治験責任医師に対し、2014 年 5 月 8 日に手術を受けたと告げた。報告時点で転帰は不明であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。

感染に対して的を絞った追跡調査質問票から以下の追加情報を入手した（入手日：2014 年 5 月 20 日）：リスク因子には免疫抑制が含まれていた。事象発現時、被験者は免疫抑制剤（治験薬及びアザチオプリン）を投与されていた。被験者は、治験薬投与前に生命を脅かす感染症を発症したことはなく、過去に日和見感染もなかった。感染歴には、事象発現前の予防的抗生物質、抗真菌薬、又は抗ウイルス薬はいずれも含まれていなかった。治験薬投与開始から 370 日後の 2014 年 4 月 22 日に、関節の感染（左足の踵立方関節の感染性偽関節）が発現した。骨髄炎も発現した。被験者は集中治療室に入院し、抗生物質と、ねじの破損を修復するための外科手術を必要とした。2014 年 4 月 25 日から 2014 年 5 月 10 日の白血球数は、2.3/nL から 2.1/nL（正常範囲：3.9～10.0）の範囲であった。血液培養が実施されたが、報告時点で結果は不明である。スミア培養は、細菌性病原体及び以下の病原体に対して陽性であった：黄色ブドウ球菌、コリネバクテリウム種、ステノトロフォモナス・マルトフィリア、及びプレボテラ・ビビア。本事象は報告時点で未回復であった。治験責任医師による因果関係は報告時点で不明であった。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：被験者はメトロニダゾールによる治療を受けた。2014 年 5 月 10 日、C-反応性蛋白は 5.4 mg/L（5 mg/L 未満）、ヘモグロビンは 11.5 g/dL（12～16）であった。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：事象名は、グレード 3 又は重度の感染性偽関節及び左足の感染に更新された。発現日は 2014 年 5 月 8 日に更新された。本事象のため治験薬の投与を中断した。本事象は 2014 年 5 月 14 日に回復し、同日、患者は退院した。治験責任医師は、感染性偽関節及び左足の感染は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：本事象の発現日は 2014 年 4 月 22 日に、終了日は 2014 年 5 月 8 日に修正された。

治験依頼者の見解：

感染性関節炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE006-0002
無作為化番号	600168
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1049300A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	薬疹

54 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 8 月 1 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併用薬には、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、及びプレドニゾロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 96 日後、直近投与から 5 日後の 2013 年 11 月 5 日に、グレード 2 又は中等度の発疹様薬疹が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は中止した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。発疹様薬疹の転帰は 2013 年 11 月 12 日に回復であった。

治験責任医師は、発疹様薬疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。発疹様薬疹に対して他に考えられる原因としては試験下の疾患があった。

追加詳細：被験者は 2013 年 11 月 6 日に退院した。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
薬疹、赤くてかゆみあり、体幹、頭部、及び右大腿部。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、薬疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW006-0001
無作為化番号	600091
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052905A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	蕁麻疹、血管浮腫

28 歳の女性被験者 TW006-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 15 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には鉄欠乏性貧血が含まれていた。併用薬にはプレドニゾロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 206 日後の 2013 年 11 月 7 日に、グレード 3 又は重度の蕁麻疹、及びグレード 3 又は重度の血管浮腫が発現した。被験者は入院し、クロルフェニラミン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、フマル酸第一鉄、及びヒドロコルチゾンによる治療を受けた。2013 年 11 月 27 日、被験者はエビ 10 尾を含むシーフードを食べた。その後、顔面紅斑と、足の腫脹を伴う血管浮腫が発現した。悪寒、発熱及び呼吸困難は認められなかった。顔面紅斑と、顔面及び足の血管浮腫が持続したため、被験者は 2013 年 12 月 1 日の早朝に緊急治療室を受診し、2013 年 12 月 2 日に更なる管理のため入院した。治験薬の投与は継続した。報告時点で両事象は未回復であった。治験責任医師は、蕁麻疹及び血管浮腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、両事象は併発疾患（SLE）が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 12 月 19 日に入手した追加情報：

事象の発現日及び重症度が修正された。両事象はグレード 2 又は中等度であり、2013 年 11 月 27 日（治験薬投与開始から 226 日後）に発現した。被験者は 2013 年 12 月 2 日から 2013 年 12 月 6 日まで入院した。この期間中にシメチジンも投与された。これらの事象のため、治験薬を減量した。事象発現前の最終投与日は 2013 年 11 月 25 日であった。2013 年 12 月 4 日の臨床検査にて以下が認められた：尿中蛋白 132 mg/dL、尿中クレアチニン 39.3 mg/dL、白血球数 3.69×10^3/cumm（4～9.9）、赤血球数 5.21 mln/cumm（4.2～5.5）、ヘモグロビン 10.2 g/dL（12～16）。蕁麻疹及び血管浮腫は両方とも 2013 年 12 月 6 日に回復した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蕁麻疹及び血管浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW006-0001
無作為化番号	600091
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052905B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	血栓性痔核

28 歳の女性被験者 TW006-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 4 月 15 日から開始した。

被験者の既往歴には、鉄欠乏性貧血及び汎血球減少症が含まれていた。

治験薬投与開始から 288 日後の 2014 年 1 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の、脱出を伴う混合痔核が発現した。被験者は入院した。2014 年 1 月 28 日、ヘモグロビン 6.0 g/dL（12.0～16.0）、血小板 88×10^3/cumm（150～600）、白血球数 2.42×10^3/cumm（4～9.9）であった。汎血球減少症のため、被験者は待期的外科的介入を受けなかった。被験者は、セファゾリンナトリウム、メトロニダゾール、デキサメタゾン、クロルフェニラミン、フロセミド、センノシド、ブロムヘキシン塩酸塩、塩化リゾチーム／臭化水素酸デキストロメトルファン／クレゾールスルホン酸カリウム、及び赤血球 6 単位による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2014 年 1 月 29 日に退院した。本事象は報告時点で未回復であった。治験責任医師は、脱出を伴う混合痔核が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は混合痔核が原因であったかもしれないと判断した。

追加詳細：

2014 年 10 月 30 日に入手した追加情報：事象名は血栓性痔核に変更された。事象発現日は 2014 年 1 月 24 日に変更され、これは治験薬投与開始から 288 日後であった。被験者は escin による治療を受けた。治験責任医師は、血栓性痔核が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は混合痔核が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 16 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血栓性痔核と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US060-0004
無作為化番号	400046
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1026485A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	蜂巣炎

62 歳の男性被験者 US060-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 1 月 30 日から開始した。

治験薬投与開始から 112 日後の 2013 年 5 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の左手蜂巣炎が発現した。2013 年 5 月 22 日、庭で何かをつかんでいる間に、左母指に刺すような痛みを感じた。3 日後、被験者は左手腫脹及び左母指痛を訴えていた。2013 年 5 月 27 日、被験者は緊急治療室を受診し、蜂巣炎に対する治療を受けた。2013 年 5 月 30 日、被験者は緊急治療室を再受診し、入院となった。被験者は、クリンダマイシン、バンコマイシン、セファレキシン、及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた。治験薬の投与は中断した。2013 年 6 月 1 日、被験者は退院した。治験薬の投与を 2013 年 6 月 12 日に再開し、有害事象は生じなかった。左手蜂巣炎は 2013 年 6 月 13 日に回復した。治験責任医師は、手蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は虫刺され又はとげによる刺し傷が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 3 日に入手した追加情報：2013 年 5 月 30 日、白血球数は 7.6 k/uL（4～10.8）、リンパ球百分率は 14.8%（15～45）であった。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US063-0003
無作為化番号	800022
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1000289A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	小腸閉塞

48 歳の女性被験者 US063-0003 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬 200 mg/mL 週 1 回の皮下投与を 2012 年 7 月 24 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、慢性身体痛、線維筋痛、胃食道逆流性疾患、頭痛、高脂血症、不眠症、関節リウマチ、及び SLE が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、レフルノミド、エゼチミブ、スルファサラジン、チザニジン、desvenlafaxine succinate、ガバペンチン、temazepam、armodafinil、デュロキセチン、ランソプラゾール、ベンラファキシン塩酸塩、ビオチン、スクラルファート、アスピリン、ビタミン B 群、及びモルヒネが含まれていた。

治験薬投与開始から 91 日後の 2012 年 10 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の小腸部分閉塞が発現した。被験者は入院した。被験者は腹痛のため緊急治療室を受診し、腸閉塞と診断された。2012 年 10 月 24 日、被験者は腹腔鏡下癒着溶解を受け、合併症はなく、予測出血量は約 5 cc であった。併用治療には、便通のためのビサコジル及びドクサートナトリウムが含まれていた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2012 年 10 月 26 日に回復し、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、小腸閉塞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、小腸閉塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US066-0003
無作為化番号	500014
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1061767A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	国際標準比増加

41 歳の女性被験者（US066-0003）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 14 日から開始し、非盲検でのベリムマブの週 1 回の皮下投与を 2014 年 8 月 20 日から開始した。

被験者の既往歴には、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が含まれており、そのため被験者はワルファリン療法を受けた。事象発現時の医学的状態には、病的肥満及び自動車事故が含まれていた。自動車事故は 2014 年 1 月 10 日に起こり、2014 年 1 月 12 日の左大腿の疼痛及び挫傷をもたらした。併用薬には、warfarin sodium、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、prednisone、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム、ロサルタンカリウム、プレガバリン、及びオメプラゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 339 日後、直近投与から 1 日後の 2014 年 1 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の、治療域を超える国際標準比（INR）が発現した。2014 年 1 月 10 日に自動車事故に遭った後、2014 年 1 月 12 日に左大腿の挫傷及び疼痛が生じ、左大腿痛が悪化したため被験者は 2014 年 1 月 16 日に緊急治療室を受診した。2014 年 1 月 16 日、INR は 7.6 であり、左大腿の斑状出血が認められた。抗凝固薬を調節するため被験者は入院した。2014 年 1 月 16 日、ワルファリン療法を中止し、左下肢のドップラー検査、コンピュータ断層撮影及び超音波検査を実施した。2014 年 1 月 17 日、INR は 8.1 であった。2014 年 1 月 18 日、INR 値は 2.4 に下降し、2014 年 1 月 19 日には 1.2 へと更に下降した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2014 年 1 月 19 日に回復した。2014 年 1 月 20 日、被験者は自宅へ退院した。治験責任医師は、治療域を超える INR が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併用薬の warfarin sodium が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、国際標準比増加と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US066-0005
無作為化番号	500020
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1051118A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	血栓症

30 歳の女性被験者 US066-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 16 日から 2014 年 2 月 19 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には喫煙者が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、ナプロキセン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、prednisone、オメプラゾール、ジクロフェナク、temazepam、及びクロナゼパムが含まれていた。被験者に抗リン脂質抗体の既往歴はなかった。

2013 年 10 月 16 日、被験者は右足痛、しびれ感及びピリピリ感を訴えたが、脱力及び変色はなかった。2013 年 10 月 23 日、被験者は引き続き疼痛を訴えていた。2013 年 11 月 12 日、血管外科医は右足が虚血状態であることを指摘した。2013 年 11 月 13 日、右足が激しく痛み、変色し、腫脹しており、足の外側部に直径約 1 インチの潰瘍が認められた。

治験薬投与開始から 28 日後、直近投与から 7 日後の 2013 年 11 月 13 日に、グレード 3 又は重度の右下肢血栓症が発現した。被験者は入院し、シロスタゾールによる治療を受けた。2013 年 11 月 14 日、経胸壁心エコー像、下肢動脈ドップラー検査、及び胸部／腹部／骨盤コンピュータ断層撮影を実施した。2013 年 11 月 15 日、右下肢の動脈造影及び血栓溶解カテーテル留置を実施した。2013 年 11 月 17 日、血栓溶解カテーテル抜去、右膝窩動脈ステント留置、及び吸引血栓除去を実施した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 11 月 19 日に回復し（後遺症あり）、右足の脈拍はドップラーで測定可能な状態で被験者は退院した。治験責任医師は、右下肢血栓症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発疾患である動脈硬化症と関連していると判断した。

2013 年 12 月 3 日に、的を絞った追跡調査質問票を介して入手した追加情報：症状には、蝕知可能な脈拍の消失、急性の兆候及び症状、慢性及び亜慢性の兆候及び症状（右足の外踝にある浅くて境界明瞭な、暗褐色の創傷床を伴う穿孔性潰瘍）が含まれていた。リスク因子には、SLE の長期罹患歴及び喫煙者であることが含まれていた。必要とされた介入は、投薬、経皮的及び外科的介入であった。2013 年 11 月 14 日に胸部／腹部／骨盤コンピュータ断層撮影を実施し、血栓源は特定されなかった。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：右下肢血栓症の事象の回復日は 2013 年 12 月 4 日に修正された。その日、被験者は血管手術のため来院し、ドップラー検査にて、両下肢に沿って、両側の足背動脈及び後脛骨動脈に沿って脈拍が検出された。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US066-0005
無作為化番号	500020
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1051118B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	皮膚潰瘍、全身性炎症反応症候群

30 歳の女性被験者 US066-0005 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 16 日から 2014 年 2 月 19 日まで受けた。

被験者の最近の既往歴には、2013 年 11 月 13 日から 2013 年 12 月 4 日までの下肢血栓症が含まれていた（重篤な有害事象としても報告された）。2013 年 12 月 4 日、ドップラー検査にて、両下肢に沿って、両側の足背動脈及び後脛骨動脈に沿って脈拍が検出された。事象発現時の医学的状態には、足の焼痂（以前の虚血性の足事象のため 2013 年 12 月 4 日に存在していた）が含まれており、また、被験者は喫煙者であった。併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、prednisone、オメプラゾール、ジクロフェナク、temazepam、クロナゼパム、warfarin sodium、及びガバペンチンが含まれていた。

治験薬投与開始から 79 日後、直近投与から 2 日後の 2014 年 1 月 3 日に、グレード 3 又は重度の右足創傷-潰瘍が発現した。2014 年 1 月 4 日、被験者は入院した。2014 年 1 月 6 日、被験者は創縁切除を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は改善した（日付不明）。2014 年 1 月 9 日、創傷 vac 並びにアモキシシリン及びクラブラン酸の予防投与にて患者は退院した。2014 年 2 月 28 日、右足背への植皮、及び近位趾節間関節での右第 3 趾の切断を実施した。治験責任医師は、右足創傷-潰瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は以前の下肢血栓症の合併症が原因であったかもしれないと判断した。

治験薬投与開始から 128 日後、最終投与から 2 日後の 2014 年 2 月 21 日に、グレード 3 又は重度の全身性炎症反応症候群が発現した。2014 年 2 月 21 日、被験者は治験来院をした。到着時、被験者は気分が悪く、熱があり、頻脈で、仙骨膿瘍からの排膿があり、治癒していない右足創傷が認められた。被験者はそのまま緊急治療室に運ばれ、治験来院は完了しなかった。被験者は、全身性炎症反応症候群及び治癒していない右足損傷の診断で入院した。治験責任医師は、治験薬の投与を中止して治験から離脱させることが被験者にとって最善であると感じた。病院での経過には、補液及び抗生物質の静脈内投与、並びに仙骨膿瘍の切開排膿（2014 年 2 月 24 日に実施）が含まれていた。2014 年 2 月 28 日、右足背への植皮、及び近位趾節間関節での右第 3 趾の切断を実施した。入院中の関連検査には仙骨膿瘍の創傷培養が含まれ、オキサシリン感受性の黄色ブドウ球菌に対して陽性であり、血液培養及び迅速インフルエンザ PCR は陰性であった。胸部及び右足の X 線検査、並びに腹部、骨盤及び右下肢のコンピュータ断層撮影の結果は提供されていない。2014 年 2 月 19 日に治験薬の投与を

中止し、被験者は治験から離脱した。全身性炎症反応症候群は回復した（後遺症あり）。治験責任医師は、全身性炎症反応症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患（SLE）が原因であったかもしれないと判断した。

2014 年 8 月 14 日に追加情報を入手した。全身性炎症反応症候群は 2014 年 3 月 7 日に回復し、右足創傷-潰瘍は改善した。仙骨膿瘍は抗生物質の静脈内投与により大幅に改善し、術後の感染源とならないようにするために右足の植皮前に切開排膿を実施した。所見には、漿液血液状の液体のみが含まれ、硬化又は紅斑は認められなかった。仙骨膿瘍は重篤な有害事象とは判断されなかった。

2014 年 8 月 25 日に入手した追加情報：2014 年 8 月 25 日現在、足の潰瘍の事象は持続していた。

2015 年 4 月 6 日に入手した追加情報：2015 年 4 月 6 日現在、創傷は緩徐に治癒しつつあった。治癒が遅いため、終了日は治験終了のずっと後になる可能性が高い。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚潰瘍及び全身性炎症反応症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-0002
無作為化番号	600193
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052528A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	子宮脱、膀胱瘤

38 歳の女性被験者（BR007-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 9 月 10 日から 2014 年 2 月 4 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には、膀胱瘤及び子宮脱が含まれていた。併用薬には、prednisone、fluoxetine、及びジアゼパムが含まれていた。

治験薬投与開始から 75 日後、直近投与から 0 日後の 2013 年 11 月 24 日に、グレード 3 又は重度の子宮脱悪化、及びグレード 3 又は重度の膀胱瘤悪化が発現した。外科的介入のため被験者は入院した。治験薬の投与は中断した。報告時点で両事象は未回復であった。治験責任医師は、子宮脱悪化及び膀胱瘤悪化が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 6 日に入手した追加情報：入院中、被験者は胆嚢炎を呈した。これは重篤な有害事象ではなく、被験者はアンピシリンを服用した。膝の SLE 関節炎のため、両膝の核磁気共鳴画像検査も実施した。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：治験センターは 2014 年 2 月 10 日に、被験者が外科手術を受けるため 2014 年 2 月 6 日に再入院したことを知った。外科的処置は、子宮全摘及び前部／後部膣会陰形成術であり、両方とも 2014 年 2 月 6 日に実施した。これらの重篤な有害事象の転帰は現在回復しているが、被験者は依然として入院中である。新たな情報を入手次第、新たな追加情報を送信する。

2014 年 2 月 13 日に入手した追加情報：被験者は 2014 年 2 月 13 日に退院した。

2014 年 2 月 19 日に入手した追加情報：1 回目の入院日を 2013 年 11 月 24 日、退院日を 2013 年 11 月 23 日に更新した。両事象は 2014 年 2 月 6 日（外科手術と同日）に回復した。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、子宮脱及び膀胱瘤と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-0002
無作為化番号	600193
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1052528B
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	細菌性肺炎

38 歳の女性被験者（BR007-0002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 9 月 10 日から 2014 年 2 月 4 日まで受けた。

併用薬には、prednisone、fluoxetine、及びジアゼパムが含まれていた。

治験薬投与開始から 88 日後、直近投与から 4 日後の 2013 年 12 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の細菌性肺炎が発現した。被験者は入院し、セフェピム及びデキサメタゾンによる治療を受けた。治験薬の投与は中断した。被験者は 2013 年 12 月 7 日に入院し、2013 年 12 月 12 日に退院した。2013 年 12 月 8 日の胸部及び肺のコンピュータ断層撮影は正常であった。本事象は 2013 年 12 月 18 日に回復した。治験責任医師は、細菌性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 1 月 17 日に入手した追加情報：治療にはヘパリンが含まれていた。実施医療機関は、被験者の入院中に臨床検査が実施されたと述べたが、結果は報告されていない。本事象の回復日は 2013 年 12 月 12 日に更新された。

2014 年 6 月 20 日に入手した追加情報：治験責任医師は、治験薬は免疫抑制剤であるため、細菌性肺炎などの感染症につながることがあると感じた。医学的状態には子宮脱及び膀胱瘤が含まれていた。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR007-0006
無作為化番号	500026
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	BR2014GSK012234
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg、週 1 回
重篤な有害事象	脳血管発作

35 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 12 月 17 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併発疾患には、頭痛、薬物アレルギー、不眠症、及び動脈性高血圧が含まれていた。
併用薬には、prednisone、chloroquine、エナラプリル、アムロジピン、クロナゼパム、及びメドロキシプロゲステロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 303 日後、直近投与から 3 日後の 2014 年 10 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の脳卒中が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」であった。治験薬の投与は中断した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。再投与に伴う脳卒中の再発の有無は不明であった。脳卒中の転帰は 2014 年 10 月 29 日に回復（後遺症あり）であった。

治験責任医師は、脳卒中が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。脳卒中に対して他に考えられる原因としては試験下の疾患があった。

追加詳細：
被験者は 2014 年 10 月 17 日に入院し、2014 年 10 月 29 日に退院した。

2014 年 10 月 30 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した情報：
本事象発現前に異常な検査結果又は病歴は認められなかった。その他の質問は全て不明と回答された。

35 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 12 月 17 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併発疾患には、頭痛、薬物アレルギー、不眠症、及び動脈性高血圧が含まれていた。
併用薬には、prednisone、chloroquine、エナラプリル、アムロジピン、クロナゼパム、及びメドロキシプロゲステロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 303 日後、直近投与から 3 日後の 2014 年 10 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の脳卒中が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」であった。治験薬の投与は中断した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。再投与に伴う脳卒中の再発の有無は不明であった。脳卒中の転帰は 2014 年 10 月 29 日に回復（後遺症あり）であった。

治験責任医師は、脳卒中が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。脳卒中に対して他に考えられる原因としては試験下の疾患があった。

診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2013 年 1 月 24 日、血中クレアチニン 1.13 mg/dL（正常下限：0.53、正常上限：1:00）、血中カリウム 4.2 mEq/L（正常下限：3.5、正常上限：5.1）、血沈 12 mm（正常上限：20）。2013 年 5 月 24 日、血中ナトリウム 148 mEq/L（正常下限：137、正常上限：145）。2013 年 9 月 25 日、血中尿素 45 mg/dL（正常下限：15、正常上限：36）。2014 年 10 月 17 日、血中クレアチニン 1.17 mg/dL（正常下限：0.53、正常上限：1.00）、血中カリウム 4.5 mEq/L（正常下限：3.5、正常上限：5.1）、血中ナトリウム 145 mEq/L（正常下限：137、正常上限：145）、血中尿素 43 mg/dL（正常下限：15、正常上限：36）、血沈 10 mm（正常上限：20）。

追加詳細：

被験者は 2014 年 10 月 17 日に入院し、2014 年 10 月 29 日に退院した。

2014 年 10 月 30 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した情報：

本事象発現前に異常な検査結果又は病歴は認められなかった。その他の質問は全て不明と回答された。

2015 年 1 月 27 日に入手した追加情報：

臨床検査の結果に特記すべきことはなかった。

2015 年 2 月 11 日の追加情報：

脳血管事象及び一過性脳虚血発作に対して的を絞った追跡調査フォームを入手した。被験者には、局所的又は全般的な神経学的欠損の新規発現を明らかに示した病歴及び／又は臨床検査が認められた。新たに示された脳病変は兆候及び症状と一致していた。症状の発現日は 2014 年 10 月 16 日であった。本事象は不整脈又は外傷とは関連していなかった。脳卒中の症状には、神経喪失、右腕の感覚、表出性失語症、構語障害、及び浮動性めまいが含まれていた。事象発現前、被験者に神経学的な検査異常又は病歴は認められなかった。2014 年 10 月 16 日にコンピュータ断層撮影スキャンを実施したところ、梗塞の所見が認められた。2014 年 10 月 19 日に実施した磁気共鳴画像にて異常が認められ、急性／亜急性の事象が判明し、慢性の事象の所見は認められなかった。2014 年 10 月 21 日に磁気共鳴血管造影を実施したところ、急性／亜急性の事象の所見を示す異常な結果が認められ、慢性事象の所見は

認められなかった。脳卒中の結果として長期にわたる後遺症が認められたが、被験者は日常生活動作を自力で行うことができた。最終診断は虚血性脳卒中であった。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳血管発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	FR007-0001
無作為化番号	800055
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1010418A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	滑膜炎

37 歳の女性被験者 FR007-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 1 月 22 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、抗リン脂質抗体症候群、グジュロー・シェーグレン症候群、頭痛、及びレイノー病が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、prednisone、及び lysine aspirin が含まれていた。

治験薬投与開始から 5 日後の 2013 年 1 月 27 日に、膝関節滑膜炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、膝関節滑膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 2 月 1 日に入手した追加情報：本事象の因果関係を変更した。治験責任医師は、膝関節滑膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。本事象は 2013 年 1 月 29 日に改善した。膝関節滑膜炎の重症度はグレード 2、中等度であった。重要な診断検査結果として、2013 年 1 月 27 日の白血球は 10.78 g/L（4～10）、CRP は 5.50 mg/L（0～5.0）であった。2013 年 1 月 28 日、CD3- は 18.57%（21～35）、CD3+は 81.44%（67～76）であった。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：被験者は 2013 年 1 月 27 日に入院し、2013 年 1 月 29 日に退院した。本事象は 2013 年 1 月 29 日に回復した。本事象の追加の原因には試験下の疾患が含まれていた。

2014 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
被験者には、右膝の滑膜炎を伴う激しい関節痛があった。発熱はなかった。次回の治験薬注射は 2013 年 1 月 29 日に投与された。

治験依頼者の見解：
滑膜炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	JP007-0006
無作為化番号	200087
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1082957A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	ループス腎炎

27 歳の女性被験者 JP007-0006 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 15 日から 2014 年 6 月 11 日まで受けた。

治験薬投与開始から 280 日後、最終投与から 41 日後の 2014 年 7 月 22 日に、グレード 2 又は中等度のループス腎炎悪化が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、ループス腎炎悪化が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2014 年 7 月 30 日に入手した追加情報：併用薬には、ミゾリビン、タクロリムス、プレドニゾロン、カンデサルタンシレキセチル、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、メナテトレノン、アルファカルシドール、乳酸産生微生物、ヒアルロン酸ナトリウム、及びパラセタモールが含まれていた。2014 年 6 月 17 日に被験者は治験から離脱し、2014 年 6 月 11 日に治験薬の最終投与を行った。2014 年 6 月 23 日、被験者は咽喉痛、頭痛、倦怠感、浮動性めまい、摂氏 38 度の発熱、吐き気、及び食欲不振などの前日からのインフルエンザ様症状のため実施医療機関の外来部門を受診した。被験者は、維持液 1,000 mL の静脈内投与を受け、帰宅した。発熱のためアセトアミノフェン（頓用）が処方された。2014 年 7 月 24 日、被験者は予定通り、追跡調査のため実施医療機関に来院した。病状はあまり改善していなかったため、被験者は精密検査及び治療のため入院した。現地の臨床検査にて、蛋白尿（3+）及び尿中蛋白／クレアチニン比 0.84 と値の上昇が示された。尿検査でも、赤血球及び白血球が認められた。被験者の病状は、SLE 再燃を伴うループス腎炎の悪化と判断された。メチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始した。プレドニゾロン及びタクロリムスの経口投与を中止した。2014 年 7 月 25 日、インフルエンザ様症状は消失した。2014 年 7 月 28 日、尿中蛋白／クレアチニン比 0.51 にて蛋白尿は軽快しつつあった。メチルプレドニゾロン療法を終了した。2014 年 7 月 29 日、入院時に認められた症状は消失し、蛋白尿は軽快した。ループス腎炎の悪化は 2014 年 7 月 29 日に回復したと判断され、被験者は退院し、外来で経過観察を行うこととした。プレドニゾロンの経口投与を再開した。治験責任医師は、治験薬の最終投与から長期間経過後に症状が発現したため、治験薬との因果関係はないと判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH007-0006
無作為化番号	800119
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1059284A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	神経精神ループス、全身性エリテマトーデス皮疹

22 歳の男性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 8 月 13 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、及びカルシウム＋エルゴカルシフェロールが含まれていた。

治験薬投与開始から 169 日後、直近投与から 22 日後の 2014 年 1 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の神経精神ループスが発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」であった。追加の事象には、2014 年 1 月 29 日のグレード 2 又は中等度の SLE 皮疹が含まれており、重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、デキサメタゾン、パラセタモール、セフタジジム、及びレボフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は中断した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。神経精神ループスの転帰は、2014 年 2 月 3 日に回復であった。追加の事象の転帰には SLE 皮疹が含まれていた（2014 年 2 月 27 日に回復）。

治験責任医師は、神経精神ループス及び SLE 皮疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他に考えられる原因としては試験下の疾患があった。診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 1 月 29 日、血圧 120/70（単位不明）、心拍数 96/分、呼吸数 23/分。2014 年 1 月 30 日、体温 38～39℃。

追加詳細：

2013 年 12 月 3 日、培養でシュードモナス・スタッツェリの増殖を認めた、両下肢の感染性下腿潰瘍（有害事象として報告された）は、抗生物質及び局所食塩溶液で管理された。Day 140 の来院時（2014 年 1 月 7 日）、創傷の治癒不良が認められ、2014 年 1 月 14 日より治験薬の投与を保留した。SLE 症状の改善を考慮して、prednisone を 10 mg/日に減量した。2014 年 1 月 28 日の来院時、下腿潰瘍の改善が認められ、被験者は再評価のため 2 週間後に再来院するよう指示された。投薬は継続し、治験薬は引き続き保留した。

2014 年 1 月 29 日、38～39℃の発熱が認められたが、咳嗽や頭痛は伴わなかった。翌日、高熱が認められた一方で、四肢の硬化及び眼球の上方回旋が突然発現して数秒間持続し、続いて一過性意識消失が認められた。被験者は入院のため病院に搬送された。入院時、被験者

は傾眠及び失見当識状態であった。バイタルサインは、心拍数 96/分、呼吸数 23/分、血圧 120/70、体温 37.4℃であった。口腔潰瘍と、四肢及び体幹に全身性斑状丘疹状皮疹が認められた。両手掌に血管炎性病変が明らかに認められた。心臓、肺及び腹部は正常であった。髄膜兆候や局所神経障害は認められなかった。被験者はデキサメタゾン及びパラセタモールを投与された。2014 年 1 月 31 日、患者は完全に意識があり、理路整然としており、平熱で、バイタルサインは安定していた。静注デキサメタゾンから経口 prednisone 40 mg/日へと移行した。セフタジジム、その後、経口レボフロキサシンへと移行。2014 年 2 月 3 日、被験者は改善して退院した。

1 月 28 日に実施した中央検査室での検査結果：ヘモグロビン 10.8 G/dL、WBC 8.1 x 10、ナトリウム 133 mmol/L、カリウム 4.2 mmol/L、クレアチニン 1.1 mg/dL。抗 dsDNA 39 IU/ML、AST 83 U/L、GGT 158 U/L、SLDH 420 U/L と、わずかな上昇を認めた。C3、C4、及びその他の生化学検査は正常範囲内であった。

1 月 14 日より治験薬の投与を中断した（下腿潰瘍の治癒不良のため）。

送信したクエリーへの回答として 2014 年 2 月 10 日に入手した追加情報：被験者の発熱は、SLE 活性又は再燃によるものであった。ステロイドの投与量を増量した後、被験者には著しい改善が認められたため、神経学的画像検査（CT、MRI 等）は実施しなかった。痙攣発作の病歴はなく、認められた「痙攣発作」は家族によって提供された説明であった。入院中に発作活動は認められなかった。不正薬剤使用歴やアルコール摂取歴はなかったため、尿中薬物検査は実施しなかった。最近の頭部外傷の所見や既往はなかった。入院中に認められた行動変化及びその他の兆候は皮膚粘膜 SLE 再燃によるものであり、全て高用量のステロイドに反応した。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：神経学的画像検査及び腰椎穿刺が当初計画されたが、高用量のステロイドで被験者の病状が著明に改善した際に延期した。被験者は更なる検査を拒否した。

送信したクエリーへの回答として 2014 年 2 月 14 日に入手した追加情報：治験薬の投与再開日は 2014 年 2 月 11 日であった。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：実施医療機関は、被験者は盲検化治験薬の投与を合計 24 回受けたと報告した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経精神ループス及び全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US077-0001
無作為化番号	800019
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1014650A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	嚥下障害、嘔吐、上腹部痛

43 歳の女性被験者 US077-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 7 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、胃バイパス、肥満、及び SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 214 日後の 2013 年 2 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の嚥下障害、グレード 2 又は中等度の食後嘔吐、及びグレード 2 又は中等度の心窩部痛が発現した。被験者は入院した。被験者は、嘔吐物は未消化の食物であったと述べ、吐血を否定した。被験者は、軟食を少量食べるよう指示された。被験者は、塩化ナトリウム、ファモチジン、スクラルファート、チアミン、葉酸、オンダンセトロン塩酸塩、モルヒネ、及びマルチビタミンによる治療を受けた。2013 年 2 月 25 日の内視鏡検査、全血算、電解質、尿検査、及び心電図は正常範囲内であった。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 2 月 27 日に退院した。事象は 2013 年 3 月 10 日に回復した。治験責任医師は、嚥下障害、食後嘔吐及び心窩部痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、事象は胃バイパス手術が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、嚥下障害、嘔吐及び上腹部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR008-0002
無作為化番号	800122
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1079321A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	肺結核

27 歳の女性被験者 BR008-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 19 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 302 日後、直近投与から 15 日後の 2014 年 6 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の結核感染が発現した。本事象は「臨床的に重要」（又は、介入を要するもの）であった。以前からの疲労に加えて、2014 年 5 月 30 日より咳嗽が認められた。PPD 検査（結核に関する皮膚試験）は陽性であった。2014 年 6 月 16 日、胸部コンピュータ断層撮影にて、結核と一致する多発性肺結節、融合性、主に上葉の「樹花状（tree-in-bud）」の anguns aspects が認められた。スミアでも陽性の結果が示された。この状況のため、2014 年 6 月 27 日に被験者は治験から除外された。結核治療を開始した。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、結核感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 4 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した追加情報：ヒト型結核菌感染であった。感染は未回復であった。培養を実施した。PPD 検査は陽性であった。コンピュータ断層撮影を実施した。被験者は抗生物質の経口投与を受けた。リスク因子には免疫抑制が含まれていた。被験者は prednisone の投与も受けていた。被験者は、治験薬投与前に生命を脅かす感染症を発症したことはなかった。予防薬にはイソニアジドが含まれていた。被験者は過去に日和見感染を発症したことはなかった。本事象は入院を必要としなかった。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：他には訴えのない被験者は、咳嗽を伴う呼吸器症状、体重減少、及び寝汗を発症した。併用薬には、prednisone 及びオメプラゾールが含まれていた。被験者は、イソニアジド、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、及びエタンブトールによる治療を受けた。事象名は肺結核に変更された。

2015 年 1 月 8 日に入手した追加情報；被験者は本事象に対する治療を受けた。被験者は、結核治療は 2014 年 12 月 28 日に終了したと報告したが、放射線学的変化は残存している。治験責任医師は、この重篤な有害事象は終了していないと考えている。被験者は来月 X 線検査を受け、2015 年 1 月 22 日に実施医療機関で評価を受ける予定である。

2015 年 2 月 23 日に入手した追加情報：本事象は回復した（日付不明）。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：本事象は 2015 年 1 月 30 日に回復した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺結核と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR008-0006
無作為化番号	800137
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1050098A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg、週 1 回
重篤な有害事象	サルモネラ症

54 歳の女性被験者 BR008-0006 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 9 月 12 日から開始した。

併用薬には、メトプロロール、クロピドグレル、ロラゼパム、citalopram、オメプラゾール、prednisone、メトトレキサート、及びアトルバスタチンカルシウムが含まれていた。

治験薬投与開始から 45 日後、直近投与から 3 日後の 2013 年 10 月 27 日に、グレード 1 又は軽度の感染性下痢が発現した。被験者は 2013 年 11 月 7 日に入院し、本事象は日常生活に支障を来すほどのものであった。被験者の報告によると、被験者は疲れ切っており、サルモネラ菌による細菌感染があった。治験薬の投与を中断した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、感染性下痢が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 12 月 3 日に入手した追加情報：併用薬には、イソソルビド及び葉酸が含まれていた。事象名はサルモネラ症に修正された。本事象は 2013 年 11 月 3 日に発現し、2013 年 11 月 16 日に回復した。被験者は発熱、疲労、及び下痢のため入院し、抗生物質による治療を受けた。因果関係が更新され、治験責任医師は、サルモネラ症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、試験下の疾患と関連していると判断した。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、サルモネラ症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR008-0014
無作為化番号	800173
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1073348A
投与群	ベリムマブ注射液、200 mg、週 1 回
重篤な有害事象	肺炎

23 歳の女性被験者 BR008-0014 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 12 月 9 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、線維筋痛及び SLE が含まれていた。併用薬には、デュロキセチン、コデイン、プレガバリン、及びデソゲストレルが含まれていた。

治験薬投与開始から 133 日後、直近投与当日の 2014 年 4 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 4 月 21 日、胸部 X 線検査は正常であった。2014 年 4 月 22 日、胸部コンピュータ断層撮影にて、左胸膜肥厚、すりガラス様浸潤を伴い、左肺基底に広がる気管支含気像を示す肺胞硬化、並びに、左下葉に 4 mm 及び 6 mm 大の胸膜下結節が認められた。2014 年 4 月 24 日、再度実施した胸部コンピュータ断層撮影にて、少量の左胸水がみられ、左肺下葉では気管支造影像を伴う広範な硬化病変、一部は小葉中心性分布を伴う肺胞陰影が認められ、すりガラス様の吸収域を伴っており、左上葉及び右下葉（主に上部）の舌区において一部の肺小葉間中隔の平坦な肥厚が認められた。2014 年 4 月 27 日、胸部 X 線再検査にて、左肺基底における肺凝縮、気管支周囲浸潤、両肺野及び肺門周囲部におけるびまん性間質が認められた。被験者は、prednisone、アジスロマイシン、セフェピム、及びセフトリアキソンによる治療を受けた。治験薬の投与は中断した。本事象はその時点で改善しつつあったが、被験者は 2014 年 5 月 1 日に退院した。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感染が原因であったかもしれないと判断した。

的を絞った追跡調査質問票から入手した追加情報：
事象は肺炎で、発現は 2014 年 4 月 21 日であった。X 線検査及びコンピュータ断層撮影を実施した。被験者は、点滴及び経口抗生物質による治療を受けた。リスク因子には免疫抑制が含まれていた。被験者は、予防的な抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬の投与を受けなかった。併用薬にはヒドロキシクロロキンが含まれていた。被験者は過去に生命を脅かす感染症を発症したことはなく、日和見感染を発症したこともなかった。

2014 年 10 月 1 日に入手した追加情報：投与中断は肺炎から完全に回復するまで維持される予定であったが、被験者は 2014 年 5 月 19 日に治験薬の投与を再開したと報告された。2014 年 5 月 26 日に治験薬の投与を再度中断した。2014 年 7 月 28 日、被験者は評価のため来院した。肺炎の事象は 2014 年 7 月 28 日に回復したと認められた。その時点で、治験薬へ

の反応の欠如のため、治験薬の投与を中止し、被験者を治験から離脱させることも決定された。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	JP008-0001
無作為化番号	200093
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1063759A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	回転性めまい

17 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 11 月 11 日から開始した。

治験薬投与開始から 113 日後、直近投与から 1 日後の 2014 年 3 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の回転性めまい増悪が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、回転性めまい増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、また、本事象は併発疾患である回転性めまいが原因であったかもしれないと判断した。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：事象発現時の医学的状態には回転性めまいが含まれており、これは内耳性と考えられ、2013 年 2 月に発現した。2014 年 2 月 3 日、被験者は食欲不振と疲労感を訴えた。脳の磁気共鳴画像（MRI）を実施したが、明確な所見は認められなかった。併用薬には、含糖酸化鉄複合体及びブドウ糖が含まれていた。

被験者はビタミン B1・糖・電解質・アミノ酸による治療を受けた。入院中、被験者は軽快しつつあったが、わずかな浮動性めまいが認められた。臨床検査は実施しなかった。2014 年 3 月 11 日、本事象は回復したと判断された。被験者は 2014 年 3 月 11 日に退院した。治験責任医師は因果関係を修正し、回転性めまい増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発疾患である回転性めまいが原因であったかもしれないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、回転性めまいと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US081-0004
無作為化番号	700019
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1053638A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	ウイルス性上気道感染、多発性関節炎、胸膜炎、膣出血

25 歳の女性被験者 US081-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 20 日から開始した。

併用薬には、ヒドロキシクロロキン及び prednisone が含まれていた。

治験薬投与開始から 23 日後、直近投与から 5 日後の 2013 年 9 月 12 日に、グレード 1 又は軽度の膣出血が発現した。2013 年 9 月 15 日に、グレード 1 又は軽度の上気道感染、グレード 2 又は中等度の多発性関節炎、及びグレード 1 又は軽度の胸膜炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、以前のループス再燃と一致する症状で病院を受診した。被験者は、疲労、胸膜炎性胸痛、深吸気を伴う息切れ、関節痛、並びに手、膝及び足の腫脹を訴えた。被験者は、咽喉痛、湿性咳嗽、透明の喀痰、悪心、及び軽度の腰痛も訴えた。被験者は、発熱、鼻漏、嘔吐、排尿困難又は頻尿を否定した。被験者は、2013 年 9 月 12 日のスクリーニング PAP スミアで診断された HPV 感染の治療のため子宮頚部凍結療法を受け、その後、臭気を伴う多量の膣出血及び痙攣性の骨盤痛に気付いた。鑑別診断には、多発性関節炎及び胸膜痛を伴うループスの増悪、気管支炎及び肺炎、尿路感染又は再発性肺塞栓症が含まれた。2013 年 9 月 15 日、胸部 X 線検査は陰性であった。造影剤を用いた胸部コンピュータ断層撮影では、右下葉の肺動脈内の陰影欠損が報告され、2013 年 6 月 12 日の検査からの変化はみられず、肺塞栓と一致していた。2013 年 9 月 15 日、正球性貧血を伴う全血算は慢性疾患の貧血と一致しており、白血球数 4.8（4.5～11）、赤血球数 3.64、ヘモグロビン 9.9 g/dL（12～16）、ヘマトクリット 30.9（36～46）であった。総合的代謝関連検査項目セットでは、アルブミンが 2.8 g/dL（3.5～5）とわずかに低値を示したことを除いて、肝機能及び腎機能は正常範囲内であった。尿検査は、白血球エステラーゼが 2+で陽性であり、被験者は尿路感染に対する初期治療としてセフトリアキソンの投与を受けた。培養にて、CFU 低下を伴うエンテロコッカス・フェカーリスが示された。2013 年 9 月 17 日、白血球数 4.6、ヘモグロビン 8.5、ヘマトクリット 26.6、血小板 352 であった。2013 年 9 月 20 日、ヘモグロビン 10.1、ヘマトクリット 30.9 であった。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、セフトリアキソン、及びアモキシシリン三水和物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。膣出血は 2013 年 9 月 16 日に回復し、それ以外の事象は 2013 年 9 月 22 日に回復した。治験責任医師は、上気道感染、多発性関節炎、胸膜炎及び膣出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、多発性関節炎及び胸膜炎の事象は試験下の疾患によるループス再燃によって引き起こされたと判断した。膣出血は、頚部組織の粘膜脱落を伴う

凍結療法の正常な後遺症であり、HPV 感染によって引き起こされた。被験者の娘にも上気道症状があり、曝露は被験者の症状によるものであった。

2014 年 6 月 4 日に入手した追加情報：重篤な有害事象名「上気道感染」は「ウイルス性上気道感染」に変更された。治験責任医師は、ウイルス性上気道感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性上気道感染、多発性関節炎、胸膜炎及び腟出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US081-0004
無作為化番号	700019
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1053638B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	胸膜炎、心膜炎、細菌性肺炎

25 歳の女性被験者 US081-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 20 日から開始した。

併用薬には、ヒドロキシクロロキン及び prednisone が含まれていた。

治験薬投与開始から 119 日後の 2013 年 12 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の胸膜炎、グレード 2 又は中等度の心膜炎、及びグレード 2 又は中等度の大葉性肺炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、動作及び深吸気で増強する左側の鋭い胸膜炎性胸痛のため緊急治療室を受診した。被験者は、著しい労作性呼吸困難及び息切れを訴えた。嘔吐を伴わない悪心、及び発熱を伴わない悪寒が認められた。この来院の 2 週間前、被験者には上気道感染症状を有する母親との sick contact（病人との接触）があった。被験者は外来を受診しており、B 型インフルエンザと診断され、オセルタミビルリン酸塩による治療を受けた。被験者は、咳嗽は緊急治療室を受診した日に既に治まっていたと報告し、排尿困難、血尿又は下痢を否定した。鑑別診断には、胸膜炎を伴うループス再燃、肺炎、心筋炎の可能性、及び再発性肺塞栓症が含まれた。2013 年 12 月 17 日、肺の造影／単純コンピュータ断層撮影にて、両下肺野に斑状陰影が認められ、左よりも右で強く、板状無気肺と一致し、肺塞栓の血管造影所見は認められなかった。胸部 X 線検査にて、右肋骨横隔膜角に小さい浸潤が認められ、肺炎と一致した。心エコー像にて、正常な構造の三尖弁、カラーフロードプラ検査により軽度の三尖弁逆流が示された。左室サイズ及び収縮機能は正常で、駆出率は約 55～60%であった。心嚢液貯留なし。培養用の喀痰は採取されなかった。ヘモグロビン 8.9 g/dL（12～16）、白血球数 7.5（4.5～11）、分画は棹状好中球 24%、アルブミン 2.8 g/dL（3.5～5）、トロポニン 1 は 2013 年 12 月 17 日に 0.037、2013 年 12 月 18 日に 0.042（＜0.010 ng/mL）、血沈 106（0～20）、C-反応性蛋白 262.1（0～8）であった。尿検査は、白血球エステラーゼに対して陰性、アルブミン 2+、血液に対して陰性、WBC 3 であった。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アジスロマイシン、及びセフトリアキソンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。事象は 2013 年 12 月 20 日に回復した。治験責任医師は、胸膜炎、心膜炎、及び大葉性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。治験責任医師は、被験者には入院 2 週間前に母親への曝露があり上気道症状も伴っていたことから、肺炎は治験薬それ自体によって引き起こされたものではないと判断した。肺炎は、インフルエンザウイルスに起因する二次性細菌感染である。被験者には感染の既往はなかった。胸膜炎性胸痛は、試験下の疾患によるループス再燃によって引き起こされた。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：事象名は右細菌性肺炎に更新された。治験責任医師は、右細菌性肺炎は治験薬が原因ではないと判断した。

的を絞った追跡調査質問票から入手した情報：被疑薬の投与前、肺炎は存在していなかった。血沈は 106 であり、定量的 D ダイマーは 5,036 に増加した。尿、血液、喀痰、滑膜、脳脊髄液、又は組織培養は実施されなかった。集中治療室（ICU）への入室はなく、入院は 2 日以上 7 日未満であった。病院で抗生物質が静脈内投与された。抗ウイルス薬、抗真菌薬の投与、手術又は高圧酸素使用はなかった。リスク因子にはインフルエンザ後が含まれていた。抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬の予防的投与は行われなかった。被験者は免疫抑制剤治療を受けていなかった。被験者は、薬剤投与開始前に生命を脅かす感染を発症したことはなかった。被験者は過去に日和見感染を発症したことはなかった。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎、心膜炎及び細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH009-0009
無作為化番号	600161
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1037688A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	肺炎

31 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 7 月 24 日から 2013 年 7 月 31 日まで受けた。

治験薬投与開始からの経過期間不明、直近投与からの経過期間不明の 2013 年 8 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現した。被験者は入院した。日付不明、治験薬の投与を中止した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、また、本事象は試験下の疾患及び併発疾患の経過が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 6 日に入手した追加情報：事象名は市中感染性肺炎に変更され、事象発現日は治験薬投与開始から 13 日後、直近投与から 6 日後の 2013 年 8 月 6 日に変更された。被験者の臨床症状は入院の約 2 週間前に認められたと報告された。2013 年 7 月 25 日、被験者は 2 日間にわたる、咽喉痛及び発熱を伴う乾性咳嗽を訴えた。被験者は 2013 年 7 月 31 日に受診し、その時点で上気道感染と評価された。その時点で発熱はなく、パチパチ音は聴取せず、両肺はクリアであった。被験者は、セフロキシム及びアモキシシリン／クラブラン酸による治療を受けた。入院の約 1 週間前、被験者は持続性の咳嗽及び発熱を訴えた。市中感染性肺炎、中等度リスクと診断され、2013 年 8 月 6 日に入院した。診断検査には胸部X線検査が含まれ、両側性肺炎が示された。2013 年 8 月 7 日の臨床検査は、白血球数（WBC）2.5×10^9/L（4.4～11）、ヘモグロビン 86 g/L（122～163）、リンパ球 0.18（0.16～0.46）、単球 0.03（0.04～0.11）、好中球 0.79（0.45～0.75）、血小板数 8.15×10^9/L（150～450）であった。被験者は、セフロキシム、パラセタモール、及び輸血による治療を受けた。毛髪脱落及び関節痛という臨床症状を伴うループスに罹患しているとも評価された。被験者は、methylprednisone 及び prednisone による治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。被験者は 2013 年 8 月 10 日に退院した。退院時、被験者はアモキシシリン／クラブラン酸の投与を受けた。退院時に胸部 X 線又は全血算（CBC）の再検査は実施されなかった。被験者は 2013 年 9 月 6 日に受診し、その時点で咳嗽を訴えたが、頻度は減少していた。被験者は、体調は良くなったと述べた。胸部 X 線及び CBC の再検査が指示された。結果は提供されていない。治験責任医師は、市中感染性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、また、本事象は試験下の疾患及び詳細不明の併用薬が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 9 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した情報：

感染部位は両肺であった。血液培養又は喀痰培養は実施されなかった。ヘモグロビンは86 g/L、白血球は 2.5×10^9/L であった。尿検査では、膿細胞 5～10 HpF、赤血球 1～2 であった。培養は実施されなかった。胸部 X 線検査で肺炎が示された。被験者はセフロキシムによる治療を受け、臨床的改善を示した。2013 年 7 月 31 日、上気道感染が認められた。被験者は chloroquine も服用していた。免疫抑制剤の既往はなかった。事象発現前の最終投与は、事象発現 7 日前の 2013 年 7 月 31 日であった。

2013 年 9 月 10 日に入手した追加情報：市中感染性肺炎（中等度リスク）の最終転帰は、要請された胸部 X 線再検査の結果が出るまで、未回復であった。被験者の最終来院時、パチパチ音の所見を伴わない咳嗽という呼吸器症状が依然として認められた。入院 2 週間前の 2013 年 7 月 25 日頃、発熱を伴う湿性咳嗽が発現し、当初は経口抗生物質で治療されたが、病状は回復しなかった。その時点で患者には、発疹、毛髪脱落、及び関節痛を呈するループス再燃が認められた。入院時のヘモグロビンは 86 g/L であり、ループスと関連していると評価された。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：X 線再検査にて肺炎が判明した。依然として湿性咳嗽が認められたが、発熱はもうなかった。被験者はモキシフロキサシンを投与された。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：併用薬は本事象の原因ではなかった。被験者は追跡不能となったため、転帰は、被験者との最後の接触の時点で軽快であった。

クエリーへの回答として 2014 年 8 月 8 日に入手した追加情報：胸部 X 線再検査は行われず、被験者は追跡不能となったため、本事象の終了日は不明である。

2014 年 8 月 20 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した情報：感染は肺炎であった。培養は実施されなかった。X 線検査が実施された。入院は 2 日以上 7 日未満であった。抗生物質は点滴投与された。被験者は prednisone の投与を受けていた。被験者は、治験薬投与前に生命を脅かす感染症を発症したことはなく、過去に日和見感染もなかった。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は、医学的状態の経過観察のため、2013 年 9 月 6 日に予定外の来院として治験実施医療機関を最後に受診した。一見したところ、被験者は肺炎（2013 年 8 月 6 日から 2013 年 8 月 10 日まで入院）にうまく対応していたが、退院以降、胸部 X 線再検査は行われていなかった。最後の来院時の身体診察にて、呼吸器に起因する症状（咳嗽及び呼吸困難）は認められなかった。クリアな呼吸音を聴取した。胸部 X 線再検査が要請されたが、これ（2013 年 9 月 6 日）以後、患者は追跡不能となった。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US009-0001
無作為化番号	600009
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0999050A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	頭蓋内静脈洞血栓症

28 歳の男性被験者 US009-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2012 年 9 月 12 日から開始した。

併用薬には warfarin sodium が含まれていた。

治験薬投与開始から 5 日後の 2012 年 9 月 17 日に、グレード 3 又は重度の脳静脈洞血栓症が発現した。被験者は重度の頭痛を訴え、入院した。国際標準比（INR）は 0.9（単位の提供なし）であった。日付不明、磁気共鳴画像及びコンピュータ断層撮影を実施した。結果は保留中である。治験薬の投与を中断した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、脳静脈洞血栓症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 3 月 22 日に入手した追加情報：被験者は、複視及び右顔面しびれ感を伴う重度の頭痛を発症したが、顔面の垂れ、不明瞭、構語障害、失語症、筋力低下又は感覚変化は認められなかった。脳の磁気共鳴画像にて、右横静脈洞血栓症が認められた。2012 年 9 月 16 日、INR は 1.0 であった。全血算及び総合的代謝関連検査項目セットは正常であった。併用薬には、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。被験者はヘパリンによる治療を受け、ワルファリンの投与量は調整された。頭痛は最終的に回復した。2012 年 9 月 24 日、INR 2.9 にて被験者は退院した。Prednisone の投与量は増量された。コンピュータ断層撮影スキャンにて、頭蓋内出血、腫瘤効果を示す水頭症、正中線偏位又は広範囲の梗塞の所見は認められず、くも膜下腔は骨構造と同様に正常であった。副鼻腔及び乳突蜂巣はクリアであった。2012 年 9 月 25 日に治験薬の投与を再開した。本事象は 2012 年 9 月 25 日に回復した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭蓋内静脈洞血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US009-0002
無作為化番号	800117
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046004A
投与群	ベリムマブ注射液、不明、200 mg/mL、週 1 回
重篤な有害事象	発熱

34 歳の男性被験者 US009-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 6 日から開始した。

既往歴には尿路感染が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、及び prednisone が含まれていた。

治験薬投与開始から 62 日後、直近投与から 13 日後の 2013 年 10 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。被験者は入院した。病院を受診する前、2 日間にわたり発熱が認められていた。最高体温は 104 であった。トリアージにて、被験者には呼吸困難と発汗が認められた。2013 年 10 月 7 日、コンピュータ断層撮影（CT）、尿及び血液培養、並びに胸部 X 線検査は正常であった。2013 年 10 月 9 日、腰椎穿刺は正常であった。被験者はセフトリアキソンナトリウムによる治療を受け、併用薬 prednisone の投与量を増量した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 10 月 10 日に回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、また、本事象はウイルス感染が原因であったかもしれないと判断した。実施医療機関は、培養が陰性であったことと、発熱は治療を変更することなく回復したことから、発熱はウイルス症候群を引き起こした免疫抑制が原因であった可能性があると考えた。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
発熱は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US097-0002
無作為化番号	800186
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1069185A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	乳管内増殖性病変

60 歳の女性被験者 US097-0002 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2014 年 1 月 13 日から 2014 年 3 月 24 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には、貧血、高血圧、腎炎、及び閉経後が含まれていた。併用薬には、prednisone、レフルノミド、葉酸及びエナラプリルが含まれていた。

治験薬投与開始から 71 日後の 2014 年 3 月 25 日、グレード 3 又は重度の乳管上皮内癌が発現した。本事象は臨床的に重要（又は介入を要するもの）であった。被験者は、2014 年 3 月 25 日に外科手術を受けたと報告した。外科手術の 2 日前、右乳房の不快感が認められた。被験者は、根治的右乳房切断術変法を受けた。被験者は、乳癌であることを恐れていたため、全ての症状を家族及び医師に隠していた。2014 年 3 月 24 日に治験薬の投与を中止した。本事象は 2014 年 3 月 25 日に回復した。治験責任医師は、乳管上皮内癌が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、乳管内増殖性病変と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US094-0001
無作為化番号	200081
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046493A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	蜂巣炎

44 歳の女性被験者 US094-0001 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 9 月 17 日から開始した。

治験薬投与開始から 28 日後、直近投与当日の 2013 年 10 月 15 日に、蜂巣炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、左手の内側手掌をネコに引っかかれたと報告した。引っかき傷は、家族医療クリニックの医師によって評価され、その時点で感染の症状の兆候は認められなかった。TdaP ワクチンが推奨された。これ以上の治療は指示されなかった。被験者は 2013 年 10 月 15 日に Day 28 の来院を完了し、5 回目の治験薬を自己投与した。2013 年 10 月 16 日、被験者は左手の掌側面の疼痛及び発赤を報告した。被験者は、感染の疑いに対する再評価のため家庭医を再受診するよう指示された。被験者は蜂巣炎と診断された。2013 年 10 月 16 日、被験者はセフトリアキソンナトリウムによる治療を受けた。被験者は、更なる評価のため 2013 年 10 月 17 日に家庭医によって手の外科医に紹介された。手の外科医は、抗生物質の静脈内投与のため 2013 年 10 月 17 日に被験者を入院させた。日付不明、本事象は改善した。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であったが、治験責任医師は、本事象は損傷が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 10 月 25 日に入手した追加情報：
感染部位は、左手の内側掌面であり、原因物質はこの時点で不明であった。血液学、生化学、培養、尿検査及び免疫グロブリン値はこの時点で不明であった。被験者は、セフトリアキソン、アジスロマイシン、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、アモキシシリン水和物／クラブラン酸カリウムによる治療を受けた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、及びミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。被験者は、抗生物質／ウイルス／真菌療法を受けていなかった。被験者は、本事象は回復したと報告したが、転帰を確認するための病院の記録は保留中であった。

2013 年 10 月 24 日に入手した追加情報：蜂巣炎は 2013 年 10 月 20 日に回復し、被験者は退院した。蜂巣炎は損傷と関連していたため、本事象の因果関係は「治験薬と関連なし」に修正された。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：被験者は 2013 年 10 月 12 日にネコに引っかかれ、2013 年 10 月 13 日に左手の内側手掌の発赤及び腫脹が発現した。左手の磁気共鳴画像にて、膿瘍は存在しなかった。左右両方の腕からの血液培養では、5 日後に増殖は認められなかっ

た。鼻出血、吐血、メレナ、血便排泄、又は報告されたもの以外の発疹は認められなかった。事象の発現日は、ベリムマブの直近投与から 4 日後の 2013 年 10 月 12 日に修正された。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH001-0004
無作為化番号	600174
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1080825A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	帯状疱疹

29 歳の女性被験者 PH001-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 8 月 8 日から開始した。

治験薬投与開始から 330 日後、直近投与から 1 日後の 2014 年 7 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。2014 年 7 月 4 日に被験者は胸部の発疹を発症した。被験者は、アシクロビル錠剤及びクリームによる治療を受けた。発疹は腋窩及び左腕に広がり、2014 年 7 月 8 日に有痛性の水疱形成病変となった。帯状疱疹は第 7 頚椎（C7）皮膚分節を侵した。被験者は 2014 年 7 月 11 日に退院した。被験者は、アシクロビル、アスコルビン酸、ビタミン B 複合体、及びトラマドール塩酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は中断した。報告時点で本事象は改善しつつあったが、2014 年 7 月 14 日にはまだ少し痛みがあった。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：変更は既存の叙述に組み込まれた。

2014 年 7 月 17 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した追加情報：帯状疱疹は C7、L の皮膚を侵すもので、1 つの皮膚分節に限局していた。これは帯状疱疹の最初の発症であった。被験者は prednisone とアザチオプリンも服用していた。

2014 年 7 月 23 日に入手した追加情報：被験者は 2014 年 7 月 16 日に全ての薬剤の投与を中止した。皮膚病変は治癒しつつあり、感染は認められず、著しい疼痛は報告されなかった。

2014 年 11 月 10 日に入手した追加情報：帯状疱疹の事象は 2014 年 8 月 21 日に回復した。実施医療機関は、本事象は併用薬とも関連していると報告したが、薬剤名は提供されなかった。被験者は 2014 年 7 月 11 日に退院した。

2014 年 1 月 13 日に入手した追加情報：治験責任医師は、帯状疱疹が併用薬の prednisone 及びアザチオプリンによるものでもあった合理的な可能性があると判断した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的関連から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PH001-0004
無作為化番号	600174
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1080825B
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎

29 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 8 月 8 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併用薬には、アザチオプリン及び prednisone が含まれていた。

治験薬投与開始から 360 日後、直近投与から 3 日後の 2014 年 8 月 3 日に、グレード 2 又は中等度のウイルス性胃腸炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、セフトリアキソン、racecadotril、メトロニダゾール、メトクロプラミド、及びオメプラゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は変更なく継続した。ウイルス性胃腸炎の転帰は、2014 年 8 月 7 日に回復であった。

治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：2014 年 8 月 3 日に便検査、血液学的検査を実施した。2014 年 8 月 4 日に生化学検査及び尿検査を実施し、結果は正常範囲内であった。診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 8 月 3 日、クレアチニン 0.8（単位不明）、血小板数 181（単位不明）、カリウム 3.24（単位不明）、尿検査：白血球 4～5（単位不明）、白血球数 20,000（単位不明）。

追加詳細：

2014 年 8 月 30 日に、的を絞った追跡調査質問票から入手した追加情報：胃腸／腹部感染には大腸炎が含まれていた。急性胃腸炎の事象は 2014 年 8 月 12 日に回復した。培養は実施されなかった。被験者には暗緑色の水様便が認められた。在院日数は 2 日以上 7 日未満であった。被験者は、病院で抗生物質の経口投与及び静脈内投与の両方を必要とした。被験者は、予防的な抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬の投与を受けなかった。被験者は、アザチオプリン及び prednisone の投与を受けていた。被験者は、ベリムマブ投与前に生命を脅かす感染症を発症したことはなく、過去に日和見感染もなかった。

被験者は、悪心、嘔吐及び下痢を伴う急性胃腸炎の症状を呈した。2014 年 8 月 3 日、白血球数は 20,000、クレアチニンは 0.8、尿検査では 4～5 の白血球を示し、カリウムは 3.24、

血小板数は 181 であった（参照範囲及び単位は提供されていない）。被験者は、セフトリアキソン及び racecadotril による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2014 年 8 月 6 日に退院した。

2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：

2014 年 8 月 3 日に便検査、血液学的検査を実施した。2014 年 8 月 4 日に生化学検査及び尿検査を実施し、結果は正常範囲内であった。被験者は、セフトリアキソン、racecadotril、メトロニダゾール、メトクロプラミド、及びオメプラゾールによる治療を受けた。本事象は直近投与から 3 日後に発現した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

ウイルス性胃腸炎は投与後に発現している事象であり、時間的関連から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US074-0001
無作為化番号	700027
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1082597A
投与群	ベリムマブ注射液、週 1 回
重篤な有害事象	腎尿細管壊死、急性腎障害、高ナトリウム血症、急性呼吸不全、トロポニン増加

41 歳の女性被験者は、SLE の被験者に皮下投与したベリムマブ（HGS1006）の有効性と安全性を評価する 52 週間の第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み入れられた。被験者は SLE のため 2013 年 11 月 23 日から治験薬（皮下）の週 1 回の投与を受けた。

併発疾患には、シェーグレン症候群及び喘息が含まれていた。併用薬には、イミペネム、バンコマイシン、スルファメトキサゾール＋トリメトプリム、シラスタチン、prednisone、エルゴカルシフェロール、hydromorphone hydrochloride、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ジアゼパム、cyclobenzaprine hydrochloride、citalopram hydrobromide、フルチカゾンプロピオン酸エステル＋サルメテロールキシナホ酸塩、サルブタモール、及びオキシコドン塩酸塩＋パラセタモールが含まれていた。

治験薬投与開始から 229 日後、直近投与から 28 日後の 2014 年 7 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の腎尿細管壊死が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」であった。追加の事象には、グレード 2 又は中等度の急性腎障害（2014 年 7 月 10 日、重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」）、グレード 2 又は中等度の高ナトリウム血症（2014 年 7 月 10 日、重篤性基準は、「入院を要するもの」）、グレード 2 又は中等度の急性呼吸不全（2014 年 7 月 10 日、重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK の判断で「医学的に重要」）、及びグレード 2 又は中等度のトロポニン増加（2014 年 7 月 10 日、重篤性基準は、「入院を要するもの」）が含まれていた。治験薬の投与は中止した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善しなかった）。腎尿細管壊死の転帰は軽快であった。追加事象の転帰には、トロポニン増加（2014 年 7 月 29 日に回復）、急性腎障害（軽快）、高ナトリウム血症（軽快）、及び急性呼吸不全（未回復）が含まれた。

治験責任医師は、腎尿細管壊死、急性腎障害、高ナトリウム血症、急性呼吸不全、及びトロポニン増加が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。腎尿細管壊死、急性腎障害、高ナトリウム血症、急性呼吸不全、及びトロポニン増加に対して他に考えられる原因としては試験下の疾患があった

関連検査：胸部 X 線検査にて、びまん性間質性浸潤が示された。診断検査の結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 7 月 14 日、収縮期血圧 90～111 mmHg。2014 年 7 月 15 日、クレアチニン 1.72（単位不明）、尿蛋白 30（単位不明）。2014

年 7 月 16 日、クレアチニン 1.60（単位不明）。2014 年 7 月 17 日、血中重炭酸塩 25（単位不明）、血中ナトリウム 146（単位不明）、血中尿素 50（単位不明）、クレアチニン 1.5（単位不明）。2014 年 7 月 20 日、白血球数 16.5（単位不明）であった。日付不明、クレアチニンは 0.5～0.7（ベースライン）（単位不明）であった。日付不明、駆出率は 60～65%であった。

追加詳細：

2014 年 7 月 10 日、被験者は胸痛のため入院した。造影剤 70 cc を用いた胸部コンピュータ断層撮影にて、肺塞栓は除外された。被験者はカテーテル検査を受ける予定であったが、呼吸窮迫に陥り、2014 年 7 月 13 日に挿管された。被験者は急性呼吸窮迫を呈し、広域抗生物質の投与を開始した。感染の所見は認められなかった。

2015 年 1 月 19 日に入手した追加情報：治験責任医師は、これらの重篤な有害事象に関する更なる詳細は入手していなかった。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：

被験者は胸痛のため入院したが、治験責任医師はこれを重篤な有害事象（SAE）とは判断しなかった。更なる叙述の詳細及び事象の転帰は得られていない。治験責任医師には被験者と接触する方法がないため（被験者は折り返しの電話をしないため）、これ以上の情報は入手不能である。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎尿細管壊死、急性腎障害、高ナトリウム血症、急性呼吸不全、及びトロポニン増加と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO003-0004
無作為化番号	600224
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1067342A
投与群	プラセボ、不明、週 1 回
重篤な有害事象	血小板減少症

35 歳の女性被験者 CO003-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 28 日から開始した。

既往歴には臍ヘルニアが含まれていた。事象発現時の医学的状態には動脈性高血圧が含まれていた。併用薬には、prednisone、葉酸、ヒドロクロロチアジド、パラセタモール、カルシウム塩、オメプラゾール、及びメトトレキサートが含まれていた。

治験薬投与開始から 146 日後、直近投与から 5 日後の 2014 年 3 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の血小板減少症が発現した。2014 年 3 月 23 日に被験者は、前日に発現した体の内出血、血尿、鼻出血、歯肉出血、及び頭痛のため緊急治療室を受診した。被験者は入院した。身体診察にて、患者はやや高血圧であり、発熱はなく、下肢に浮腫があり、体幹に内出血を認めた。2014 年 3 月 23 日、臨床検査値は以下の通りであった：血小板 13,600（血小板減少症）、クレアチニン 0.9 mg/dL、血中尿素窒素 26 mg/dL、乳酸脱水素酵素 1019、部分トロンボプラスチン時間 24.2 及び 29.3、プロトロンビン時間 109、国際標準比 0.93（全ての臨床検査値について、単位及び参照範囲は提供されていない）。尿検査にて、血尿及び「pyvna」が認められた。2014 年 3 月 24 日、吐血及び直腸出血が発現した。被験者は血小板 7 単位の輸血を受けた。被験者は、メチルプレドニゾロンによる治療を 3 日間受け、頭痛のため神経科を受診した。アルベンダゾールで駆虫した後、腰椎穿刺を実施した。脳スキャンを実施したところ、虚血性、出血性、又は占拠性の病変の所見は認められなかった。蛋白尿のため 2014 年 3 月 28 日に腎臓科を受診した。血小板が 100,000 以上になった時点で腎生検を行うことが検討された（腎生検が実施されたという記録は認められていない）。2014 年 3 月 30 日、日和見感染を除外するため、被験者は腎性の嘔吐及び持続性の下痢に対して消化器科の診察を受けた。2014 年 4 月 1 日、内視鏡検査を実施したところ、食道カンジダ症が認められた。被験者は、フルコナゾール、calcitrol、カルシウム、オメプラゾール、ロサルタン、アセトアミノフェン、及び prednisone による治療を受けた。被験薬の投与は継続した。血小板減少症の事象は 2014 年 4 月 4 日に回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、血小板減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発疾患の経過が原因であったかもしれないと判断した。

2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：転帰が更新され、変更は既存の叙述に組み込まれた。

2014 年 5 月 1 日に入手した追加情報：転帰が更新され、変更は既存の叙述に組み込まれた。

2014 年 6 月 20 日に入手した追加情報：入院中の有害事象である下痢、頭痛、肢浮腫、膿尿、食道カンジダ症は、個別の SAE 報告用に検討されなかった。鼻出血、歯肉出血、吐血、直腸出血、及び血腫は、血小板減少症の症状であると判断された。

2014 年 7 月 23 日に入手した追加情報："gingirrato"（歯肉出血）に対する訳語が既存の叙述に組み込まれた。

2014 年 12 月 12 日に入手した追加情報：被験者は、血小板、dipirone、塩化カリウム、乳酸リンゲル液による治療を受けた。患者は入院中に頭痛を呈したため、2014 年 3 月 24 日に脳スキャンを実施した。内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が指示されたが、これ以上の情報は得られていない。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、血小板減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO003-0004
無作為化番号	600224
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1067342B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	SLE 関節炎

35 歳の女性被験者 CO003-0004 は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回の皮下投与を 2013 年 10 月 28 日から開始した。

既往歴には臍ヘルニアが含まれていた。事象発現時の医学的状態には動脈性高血圧及び SLE が含まれていた。併用薬には、prednisone、葉酸、ヒドロクロロチアジド、パラセタモール、カルシウム塩、オメプラゾール、炭酸カルシウム、及びメトトレキサートが含まれていた。

治験薬投与開始から 162 日後、直近投与から 21 日後の 2014 年 4 月 8 日に、グレード 2 又は中等度のループスが発現した。被験者は、下肢の筋力喪失感を認めた。被験者は 2014 年 4 月 8 日に入院した。実施された検査は不明であった。治験薬の投与は継続した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、ループスが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発疾患の経過が原因であったかもしれないと判断した。

2014 年 5 月 7 日に追加情報を入手した。被験者は、可動性が制限されるほどの両膝の激痛のため 2014 年 4 月 8 日に緊急治療室を受診していた。身体診察にて、両側の遠位プラトーの圧痛を伴う圧痛亢進が認められた。緊急治療室のリウマチ専門医はヘモグラムを指示し、白血球増加症 12,800、好中球増加症 92.2%、ヘモグロビン 11.5 g/dL、ヘマトクリット 36%、血小板 370,000、血沈 24 mm/hr、腎機能：クレアチニン 0.7 mg/dL、BUN 17 mg/dL、トランスアミナーゼ：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ 73 U/L、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 16 U/L、γ－グルタミルトランスフェラーゼ 104、アルカリホスファターゼ 51、抗 DNA 陰性、補体成分 C4 0.17、補体成分 C3 0.8、C-反応性蛋白 0.12 であった。被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。医師は、コルチコステロイドに対する治療抵抗性のため、被験者はシクロホスファミドの投与対象とはならないと判断した。入院中、膝の浮腫は減少し、機能が改善した。腎生検と、食道カンジダ症の病歴のため胃腸科の診察を実施した。腎生検にて、増殖性ループス腎炎、分類 IV 6（癒着を伴う全体的なびまん性）と判明した。ループスの活動性は 2014 年 4 月 14 日に回復した。

クエリーへの回答として 2014 年 7 月 23 日に入手した追加情報：「被験者は、両膝の疼痛、腫脹及び可動性低下を呈した。患者は別の理由で受診したため、ループスの活動性は変わらない。ループス腎炎は偶発的所見であった」。

2014 年 8 月 22 日に入手した追加情報：事象名をループス関節炎に修正した。ループス関節炎が治験薬と関連している可能性はなかった。

治験終了盲検解除のために被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

BEL112341 試験 症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

被験者番号	MX004-0001
無作為化番号	200064
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1087589A
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎障害、代謝性アシドーシス

40 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 7 月 30 日から受けた。

既往歴には、ウイルス性咽頭炎、帯状疱疹、及び勃起不全が含まれた。併発疾患には、静脈（末梢）不全、詳細不明が含まれた。併用薬には、インドメタシン、葉酸、prednisone、セレコキシブ、シルデナフィル、diosmin、prednisone、及びアセチルサリチル酸が含まれた。

初回投与（プラセボ）から 1 年 29 日後、ベリムマブの直近投与から 2 日後の 2014 年 8 月 28 日に、グレード 4 の四肢深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準は、「死亡」及び「入院を要するもの」であった。追加の事象には、グレード 4 の抗リン脂質抗体症候群（2014 年 8 月 28 日に発現、重篤性基準は「死亡」、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」）、グレード 4 の急性腎不全（2014 年 8 月 28 日に発現、重篤性基準は「死亡」、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」）、及びグレード 4 の代謝性アシドーシス（2014 年 8 月 28 日に発現、重篤性基準は「死亡」及び「入院を要するもの」）が含まれた。被験者は、ドパミン、エノキサパリン、重炭酸塩、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、ketorolac、オメプラゾール、ヒドロコルチゾン、塩化ナトリウム（生理食塩水 0.9%）、及び塩化カルシウム＋塩化カリウム＋塩化ナトリウム＋乳酸ナトリウムによる治療を受けた。四肢深部静脈血栓症の転帰は未回復であった。追加の事象の転帰は、代謝性アシドーシス（2014 年 8 月 29 日に死亡）、抗リン脂質抗体症候群（未回復）及び急性腎不全（未回復）であった。被験者は 2014 年 8 月 29 日に死亡した。報告された死因は、代謝性アシドーシス及び多臓器不全であった。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は、四肢深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎不全、及び代謝性アシドーシスがベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。四肢深部静脈血栓症に対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。抗リン脂質抗体症候群に対して考えられるその他の原因には試験下の疾患が含まれた。急性腎不全に対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。代謝性アシドーシスに対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。

関連検査：臨床検査：診断検査結果：

2014 年 8 月 28 日：ドップラー超音波検査にて、大腿膝窩左骨盤肢血栓症が認められた。2014 年 7 月 29 日、IgG は 42、IgH は 0、IgA は 29 であった。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 7 月 29 日、IgG は 42（不明）（正常高値：21 未満）。2014 年 8 月 28 日、リンパ球絶対数 0.32（不明）（正常低値：1.0、正常高値：4.2）、好中球絶対数 3.69（不明）（正常低値：1.5、正常高値：7）、活性化部分トロンボプラスチン時間 87.2 秒（正常低値：20、正常高値：40）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 131.8 u/L（正常低値：10、正常高値：45）、アルブミン 1.99 g/dL（正常低値：3.4、正常高値：5）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 238.7 u/L（正常低値：4、正常高値：50）、血中ブドウ糖 47（不明）（正常低値：70、正常高値：99）、クレアチニン 3.44 mg/dL（正常低値：0.5、正常高値：1.3）、グロブリン 2.94（不明）（正常低値：3.2、正常高値：3.9）、ヘマトクリット 40.9%（正常低値：36、正常高値：48）、ヘモグロビン 13（不明）（正常低値：12.5、正常高値：16.6）、国際標準比 2.49（不明）（正常低値：0.9、正常高値；1.2）、乳酸脱水素酵素 596 u/L（正常低値：240、正常高値：480）、血小板数 36（不明）（正常低値：140、正常高値：440）、プロトロンビン時間 30.1（不明）（正常低値：10.5、正常高値：13.0）、尿素 82.7 mg/dL（正常低値：10、正常高値：71）、白血球数 4.11（不明）（正常低値：4.5、正常高値：11.0）。

追加詳細：
日付不明、被験者は非盲検でのベリムバム投与を開始した。事象は非盲検でのベリムマブの直近投与から 2 日後に発現した。非盲検でのベリムマブ投与は中断された。治験責任医師は、四肢深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎不全、及び代謝性アシドーシスがベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、これらの事象は試験下の疾患が原因の可能性があると判断した。

入手した追加情報：被験者は、左下肢の突然の浮腫のため緊急治療室を受診した。随伴症状として、しびれ感及び漿液性内容物を伴う水疱性皮疹、発熱（度数不明）、左下肢の重度疼痛、多発性斑状出血、及び疲労が認められた。
被験者の病状は、急性腎不全、代謝性アシドーシス、急性肝不全、血液学的不全、及び呼吸不全を伴い悪化した。被験者は人工呼吸器のため挿管され、ショックを発現した。ドップラー超音波検査を実施したところ、大腿膝窩左骨盤肢血栓症が認められた。被験者は心停止となり、蘇生できなかった。2014 年 8 月 29 日の 02:45、被験者は急性腎不全、抗リン脂質抗体症候群、下肢深部静脈血栓症、及び代謝性アシドーシスのため死亡した。

的を絞った追跡調査質問票から入手した追加情報：死亡日は 2014 年 8 月 29 日、死因は代謝性アシドーシス、多臓器不全、及び SLE。剖検は実施されなかった。死亡日は 2014 年 8 月 28 日。死亡は突然ではなかった。蘇生を試みた。死亡は心血管処置又は手術に起因するものではなかった。死亡は非心血管処置又は非心血管手術に起因するものではなかった。病歴からの特別なリスクはなかった。

的を絞った追跡調査質問票から2015年3月13日に入手した追加情報：被験者は、ふくらはぎ圧痛、ふくらはぎ腫脹、及び深部静脈血栓症のその他の典型的な兆候及び症状を発現した。リスク因子には、既知の凝固能亢進状態が含まれた。2014年8月28日に下肢圧迫超音波検査を実施したところ、深部静脈血栓症と一致した。被験者は抗凝固薬による治療を受けた。

2015年6月13日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016年5月18日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与日は2014年7月29日、事象発現は初回投与から30日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎障害、及び代謝性アシドーシスと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH004-0009
無作為化番号	600246
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PH2014GSK043920
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	急性呼吸不全

37 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 11 月 25 日から受け、非盲検でのベリムマブ（皮下）200 mg/mL の週 1 回投与を 2014 年 11 月 25 日から 2014 年 12 月 22 日まで受けた。

併発疾患には、SLE 及び市中感染性肺炎が含まれた（市中感染性肺炎は SAE 発現時に生じた）。併用薬には、タクロリムス及びエナラプリルが含まれた。

ベリムマブの初回投与から 1 年 29 日後、直近投与から 2 日後の 2014 年 12 月 24 日に、グレード 4 の急性呼吸不全が発現した。重篤性基準は、「死亡」、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、及び「生命を脅かすもの」であった。被験者は、レボフロキサシン、モンテルカスト、イプラトロピウム、アセチルシステイン、セフタジジム、アザチオプリン、メロペネム、ヒドロコルチゾン、silybum marianum、オメプラゾール、及びフロセミドによる治療を受けた。ベリムマブの投与は中止された。急性呼吸不全の転帰は、2014 年 12 月 24 日に死亡であった。被験者は 2014 年 12 月 24 日に死亡した。報告された死因は急性呼吸不全であった。

治験責任医師は、急性呼吸不全がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。急性呼吸不全に対して考えられる他の原因は医学的状態であった。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 12 月 22 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 265 u/L（正常低値：0、正常高値：55）、血中クレアチニン 87 umol/L、血中カリウム 4.51 mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5）、血中ナトリウム 132.4（不明）、血小板数 33（不明）。2014 年 12 月 23 日、血小板数 24（不明）。2014 年 12 月 24 日、血中クレアチニン及び血小板数 14（不明）。

追加詳細：2014 年 12 月 15 日：湿性咳嗽のため、被験者はかかりつけ医を受診した。息切れ、発熱、易疲労性はいずれも認められなかった。被験者はレボフロキサシン及びモンテルカストを処方され、市中感染性肺炎と診断された。2014 年 12 月 20 日：予定された来院中、時折の咳嗽は軽快しつつあり、発熱はなかった。2014 年 12 月 22 日：突発的呼吸困難が発現。被験者は緊急治療室を受診し、入院した。入院当初の血小板数は 33 であった。2014 年 12 月 23 日：過換気が認められ、再度測定した血小板数は 24 であった。2014 年 12 月 24

日：過換気の進行が認められ、尿量漸減を伴う（肺）うっ血の兆候がみられた。血小板数は14であった。2014年12月24日の夕方、呼吸困難が進行し、呼吸不全、その後心停止が発現した。治療には気管内チューブ挿管が含まれた。

2015年2月4日に入手した追加情報：

SAEである急性呼吸不全の発現日は、2014年12月22日から2014年12月24日に変更された。

2015年6月13日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX002-0002
無作為化番号	800197
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	MX2015GSK058640
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	細菌性尿路感染

59 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ 200 mg の週 1 回投与を 2014 年 1 月 31 日から開始した。

併発疾患には、腎障害及びニューロパチーが含まれた。併用薬には、chloroquine、prednisone、カプトプリル、メトプロロール、葉酸及びエポエチンベータ、エポエチンベータが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 82 日後の 2015 年 4 月 23 日に、重度 - グレード 3 の尿路感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者はシプロフロキサシン及び fenazopiridina による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中断された。尿路感染の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、尿路感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：血圧 90/60 mmHg
心拍数 62 bpm
体温：摂氏 37.7 度
身体診察：中等度の脱水、giordanao 検査（両側）陽性（+++）

追加情報：
治験責任医師による文章：2015 年 4 月 22 日、度数不明の発熱、アセトアミノフェンにより管理及びコントロール、腰部に疼痛。排尿困難及び膀胱しぶり。2015 年 4 月 23 日、被験者は予定来院、尿サンプルは入手できず、被験者は来院中に排尿できなかった。臨床的に中等度の尿路感染を発現し、非重篤な有害事象（NSAE）として報告した。処方：シプロフロキサシン及び Fenazopiridine。2015 年 4 月 27 日、被験者の息子より、母親が 2015 年 4 月 23 日の 13:30 より入院したと連絡あり。尿路感染の悪化のため。患者は依然として入院中。実際、我々は被験者の状態を明らかにするカルテを入手すべく努めている。

2015 年 5 月 5 日に入手した追加情報：

被験者はシプロフロキサシン及びピペラシリン＋タゾバクタムによる治療も受けた。
関連検査：
尿検査：
尿比重 1.005
白血球エステラーゼ 500/mcL
細菌：中程度
上皮細胞：中程度

硝酸塩陰性
尿培養：診断結果は保留中（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2015 年 4 月 24 日、全血算 12,250（不明）、尿中蛋白 2.5 mg/dL、赤血球数 THTC（不明）、白血球数 20-30（不明）、尿中 pH 5.0（不明）。日付不明、血中カルシウム 8.5 mg/dL。日付不明、血中クロール 110 mmol/L。日付不明、血中クレアチニン 2.29 mg/dL。日付不明、血中マグネシウム 1.6 mg/dL。日付不明、血中リン 2.9 mg/dL。日付不明、血中カリウム 4.5 mmol/L。日付不明、血中ナトリウム 135 mmol/L。日付不明、血中尿素 87.1 mg/dL。日付不明、ヘマトクリット 29.2%。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 7 月 21 日及び 22 日に入手した追加情報：
尿路感染の転帰は、2015 年 5 月 5 日に回復であった。

治験責任医師は、尿路感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。尿路感染に対して考えられるその他の原因には感染が含まれた。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2015 年 4 月 24 日、細菌検査陽性（中程度）（不明）、血中クレアチニン 2.29 mg/dL（正常低値：0.5、正常高値：1.5）、尿中蛋白 25 mg/dL、尿中蛋白 2.5 mg/dL、尿中白血球エステラーゼ 500 mcL（不明）、血清中白血球数 12.5 x 10^9/L（正常低値：5、正常高値：10）、尿中白血球数 20-30（不明）。2015 年 5 月 3 日、細菌検査陽性結果は陰性（不明）、血中クレアチニン 1.34 mg/dL（正常低値 0.5、正常高値：1.5）、尿中蛋白 150 mg/dL、尿中白血球エステラーゼ陰性（不明）、尿中白血球数 2-4（不明）、血清中白血球数 6.72 x 10^9/L（正常低値：5、正常高値：10）。

治験責任医師の文章；
2015 年 5 月 6 日、被験者は治験実施医療機関に電話をかけ、2015 年 5 月 5 日に退院したことを告げた。治験責任医師は被験者に対し、経過観察のため治験実施医療機関に来院するよう要請し、被験者は免疫抑制及び SLE 寛解のためその週及び翌週に治験薬を投与しないことを知らせた。

2015 年 6 月 1 日、被験者は SLE の経過観察のため治験実施医療機関を受診し、2015 年 4 月 24 日、2015 年 5 月 1 日、及び 2015 年 5 月 8 日に治験薬を投与しなかったことを治験責任医師に伝えた。2015 年 5 月 15 日に治験薬の投与を再開した。身体診察を実施したところ、SLE の臨床的寛解が認められた。

根拠：本 SAE は SLE 及びベリムマブ＋併用薬による免疫抑制が原因で生じた。

治験責任医師は、被験者に対する退院サマリーはないことを確認した。これは、被験者は退院後に入院について治験実施医療機関に連絡したためである。

2015 年 10 月 19 日に入手した追加情報；
本 SAE 事象名は、尿路感染から細菌性尿路感染に更新された。

治験依頼者の見解：
細菌性尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	BG001-0002
無作為化番号	600025
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1022217B
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	気管支炎

47 歳の女性被験者（BG001-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。日付不明、被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を開始した。

併用薬には、アザチオプリン、SLE に対する詳細不明の薬剤、及びヒドロコルチゾンが含まれた。

治験薬の投与開始から 404 日後、直近投与から 1 日後の 2014 年 1 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の急性気管支炎が発現した。被験者は 2014 年 1 月 8 日に入院した。被験者は 2013 年 12 月 21 日からの鼻水、体温、及び乾性咳嗽を訴えた。被験者は医師によりセフトリアキソンによる治療を受けたが効果がなかった。被験者は抗生物質の静脈内投与のため入院した。X 線検査を実施したところ正常であった。治験責任医師は、これは SLE 再燃ではないと感じた。治験薬の投与は継続された。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、急性気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はウイルス感染が原因の可能性があると判断した。

2014 年 1 月 13 日に入手した追加情報：治療には、去痰薬、sulperazone、生理食塩水、アンブロキソール、及びビタミン C が含まれた。検査には、2014 年 1 月 8 日の化学検査（結果の報告なし）、2014 年 1 月 9 日の鼻腔 X 線検査（結果の報告なし）及び心エコー（結果は正常）、2014 年 1 月 11 日実施の血液学的検査（結果の報告なし）が含まれた。2014 年 1 月 13 日、被験者は退院し、急性気管支炎の事象は回復したと判断された。

的を絞った追跡調査質問票から 2014 年 1 月 17 日に入手した情報：

被験者は急性気管支炎を発症した。血液、尿、喀痰、滑液、脳脊髄液、組織 の培養は実施しなかった。入院期間は 2 日以上 7 日未満であった。抗ウイルス剤投与、外科手術、抗真菌剤投与は行われなかった。その他のリスク因子はなかった。被験者は、抗生物質、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の予防的投与を受けていなかった。

治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検に対する発現日は 2013 年 11 月 12 日であり、初回投与から発現までの期間は 57 日であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0010
無作為化番号	800107
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1044780A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	慢性膵炎

女性被験者（CZ001-0010）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 7 月 8 日から開始した。

治験薬の投与開始から 73 日後、直近投与から 3 日後の 2013 年 9 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎増悪が発現した。血清アミラーゼは、2013 年 9 月 19 日に 19.39、2013 年 9 月 20 日に 2.99、2013 年 9 月 21 日に 1.12、2013 年 9 月 22 日に 0.62、2013 年 9 月 23 日に 0.94 であった。C-反応性蛋白は、2013 年 9 月 19 日に 15.3、2013 年 9 月 20 日に 09.1 であった（単位及び基準範囲は提供されていない）。被験者はシプロフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は中断された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、慢性膵炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 21 日に入手した追加情報：慢性膵炎増悪の事象は 2013 年 10 月 1 日に回復した。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
被験者は慢性膵炎増悪のため入院し、抗生物質及び完全非経口栄養による治療を受けた。同時に尿路感染が認められた。現在、患者に問題はなく、退院が計画された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性膵炎増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-0010
無作為化番号	800107
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	CZ2014GSK000212
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	慢性膵炎

50 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 7 月 8 日から開始した。

併発疾患には、慢性膵炎（Wirsung 管狭窄を伴う慢性石灰化膵炎）が含まれた。膵管のドレナージを伴う内視鏡的治療後の状態（2010 年）。

ベリムマブの初回投与から 1 年 76 日後、直近投与から 21 日後の 2014 年 9 月 22 日に、重度 - グレード 3 の慢性膵炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、補液（詳細不明）（補水療法）、トラマドール、及びメタミゾールナトリウムによる治療を受けた。ベリムマブの投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は消失せず）。慢性膵炎の転帰は、2014 年 9 月 30 日に後遺症を伴い回復であった。

治験責任医師は、慢性膵炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。慢性膵炎に対して考えられるその他の原因には、慢性膵炎の医学的状態が含まれた。

関連検査：2014 年 9 月 22 日の腹部超音波検査にて、Wirsung 管及び総胆管の拡張、膵実質における石灰化が認められた。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 9 月、アラニンアミノトランスフェラーゼ 0.68 最終（不明）、アミラーゼ 2.64（不明）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 0.53 最終（不明）、血中アルカリホスファターゼ 1.85（不明）、血中ビリルビン 4.3（不明）、C-反応性蛋白 4.6 最終（不明）、潜血陰性（不明）。2014 年 9 月 22 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 0.45 初回（不明）、アミラーゼ 1.68（不明）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 0.51 初回（不明）、血中アルカリホスファターゼ 1.86（不明）、血中ビリルビン 6.8（不明）、C-反応性蛋白 18.6 初回（不明）。

被験者は 2014 年 7 月 18 日から非盲検でベリムマブ 200 mg/mL 週 1 回の皮下投与を開始した。非盲検でのベリムマブ投与は中断された。

追加詳細：

原疾患の急性増悪再発のため、2014 年 9 月 22 日に緊急治療室に入室し、その後入院した。以前、被験者は炎症マーカー上昇のため 2014 年 8 月に入院した（CRP 最高値 245［単位及び正常値は提供されていない］）。ヨーグルトを食べた後に腹痛が発現し、その後嘔吐した。鋭く、心窩部を「ナイフで切られるような」疼痛と説明された。疼痛はトラマドールで軽減しなかった。緊急治療室到着時、メタミゾールが投与され、疼痛は治まった。意義のある臨床検査結果にはアミラーゼ値上昇が含まれた。2014 年 9 月 22 日、腹部超音波検査にて、Wirsung 管及び総胆管の拡張、膵実質における石灰化が認められた。治療には、補液療法及び食事制限が含まれ、アミラーゼ値の低下につながった。2014 年で今回が 6 回目の慢性膵炎再発であったため、外科治療が計画された。被験者は 2014 年 9 月 30 日に退院した。

2014 年 12 月 8 日現在、本 SAE は未回復である。

2015 年 2 月 20 日に入手した追加情報：

慢性膵炎は 2014 年 9 月 30 日に後遺症を伴い回復した。

2015 年 2 月 25 日に入手した追加情報：

被験者は現在、治験の非盲検フェーズに組み入れられている。非盲検での投与開始日は 2014 年 7 月 18 日であった。治験責任医師は、被験者は 2014 年 8 月に入院していないことを確認した。慢性膵炎は後遺症を伴い回復した（外科手術を計画）。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT001-0003
無作為化番号	400061
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1070506A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	呼吸困難

53 歳の女性被験者（IT001-0003）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 3 月 14 日から開始し、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2014 年 3 月 13 日から開始した。

治験薬の投与開始から 386 日後、非盲検でのベリムマブの投与開始から経過期間不明、非盲検でのベリムマブの直近投与から 29 日後の 2014 年 4 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の呼吸困難が発現した。被験者は 2016 年 4 月 16 日に、筋力低下を伴う呼吸困難を呈した。被験者は入院した。非盲検でのベリムマブの投与は継続された。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、呼吸困難が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は試験下の疾患が原因の可能性があると判断した。

追加詳細：

2014 年 4 月 24 日に入手した追加情報：被験者は 2014 年 4 月 18 日に退院した。現時点で呼吸困難の症状は未回復であった。心電図を実施したところ、変化は認められなかった。横隔神経伝導検査を実施したところ、変化は認められなかった。心肺運動負荷試験にて、運動耐容能の中等度低下が認められ、筋失調としての無酸素性作業閾値の早期到達を伴った。6 分間歩行テストを実施したが、膝痛のため適切に実施されなかったため同テストは有意ではなかった。被験者が入院する前、胸部コンピュータ断層撮影を実施したところ、重大な間質性肺疾患は認められなかった。胸部 X 線検査にて、右片側横隔膜挙上が認められた。被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を 3 日間受けた。X 線所見に基づき SLE 罹患中の萎縮肺の診断がなされたが、実施された機能検査の結果を考えると、呼吸困難はそれに起因するものではなかった。本事象は非重篤であった。運動中に中等度の呼吸困難が認められたため、被験者は数日後に入院した。

2014 年 6 月 25 日に入手した追加情報：本事象は 2014 年 5 月 14 日に回復した。呼吸困難は、非盲検でのベリムマブの投与開始から 22 日後に発現した。

2014 年 7 月 17 日に入手した追加情報：本事象は「医学的に重要」であり、医学的介入を必要とした。本事象は未回復に修正された。

2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：本事象は 2014 年 5 月 14 日に回復した。本事象は、異常な状態と見なすという GSK のメディカルモニターの勧告を受けて SAE として報告された。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：追加の重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれた。非盲検でのベリムマブ（皮下）の事象発現前の直近投与日は 2014 年 4 月 2 日であった。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO001-0002
無作為化番号	600021
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1077871A
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	ネフローゼ症候群

33 歳の女性被験者（RO001-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の周期的な静脈内投与を 2012 年 11 月 1 日から開始し、非盲検でのベリムマブの周期的な静脈内投与を不明日から開始した。

併用薬には、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、アスパラギン酸マグネシウム、ラニチジン塩酸塩、シンバスタチン、及びアルファカルシドールが含まれた。

治験薬の投与開始から 561 日後、非盲検でのベリムマブの投与開始から約 177 日後、及び非盲検でのベリムマブの直近投与から 28 日後の 2014 年 5 月 16 日に、グレード 3 又は重度のネフローゼ症候群が発現した。2014 年 5 月 7 日、蛋白・クレアチニン比は 3.512（0.015-0.220）であった。2014 年 5 月 16 日、蛋白・クレアチニン比は 3.718（単位は判読不能）であった。被験者は 2014 年 5 月 23 日に入院し、本事象は「臨床的に重要」（又は介入を必要とするもの）であった。被験者は、シクロホスファミド及びメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。本事象は改善し（日付不明）、被験者は 2014 年 5 月 26 日に退院した。治験責任医師は、ネフローゼ症候群が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、試験下の疾患によって引き起こされた可能性があると判断した。

2014 年 9 月 26 日に入手した追加情報：蛋白・クレアチニン比は、2014 年 7 月 10 日に 3.5、2014 年 7 月 27 日に 2.7 であった。2014 年 8 月 14 日、被験者は腎クリニックに入院し、尿蛋白は 1.49 g/d へと減少し、尿クレアチニン・クリアランス検査を実施した（結果は判読不能）。2014 年 8 月 19 日、ネフローゼ症候群は後遺症を伴い回復した。

追加詳細：ベリムマブの投与量は 200 mg/mL であった。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
非盲検での初回投与日は 2013 年 11 月 8 日であった。発現日は初回投与から 189 日後、最終投与から 29 日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW001-0003
無作為化番号	600037
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1077788A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	上腕骨骨折

39 歳の女性被験者（TW001-0003）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の周期的な静脈内投与を 2012 年 12 月 5 日から開始し、非盲検でのベリムマブの周期的な静脈内投与を 2013 年 12 月 4 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、甲状腺機能低下症が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン及び thyroxine sodium が含まれた。

治験薬の投与開始から 534 日後、非盲検でのベリムマブの直近投与から 2 日後の 2014 年 5 月 23 日に、グレード 1 又は軽度の、上腕骨下端閉鎖性骨折（左上腕骨遠位部 diametaphyseal 閉鎖性粉砕骨折）が発現した。被験者は入院した。転倒後に左肘痛及び挫傷が認められた。被験者は検査のため地元の医療部に送られ、X 線検査にて上腕骨遠位部らせん骨折が認められた。患者は緊急治療室に紹介された。左肘に腫脹、圧痛、可動域の制限が認められた。左腕スプリント、アイスパック、観血的整復及び dual plate による内固定のため患者は入院した。治療には、フルジアゼパム、トラマドール/パラセタモール、及び酸化マグネシウムも含まれた。2014 年 5 月 27 日、血小板 92,000/uL（正常範囲 150,000-400,000）。2014 年 5 月 30 日、hemovac を除去した。2014 年 6 月 6 日に抜糸し、被験者は 2014 年 6 月 7 日に退院した。治験薬及びベリムマブの投与は継続された。本事象は 2014 年 6 月 6 日に回復した。治験責任医師は、上腕骨下端閉鎖性骨折が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併発疾患の甲状腺機能低下症が原因である可能性があると判断した。

2014 年 6 月 25 日に入手した追加情報：重篤な有害事象名、左上腕骨遠位部 diametaphyseal 閉鎖性粉砕骨折は、左上腕骨遠位部骨折（上腕骨遠位部骨折としてコーディング）に変更された。治験責任医師は、上腕骨遠位部骨折が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 26 日に入手した追加情報：上腕骨遠位部骨折の事象は、非盲検でのベリムマブの投与開始から 171 日後に発現した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、上腕骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW001-0010
無作為化番号	400055
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1077939A
投与群	ベリムマブ、プラセボ
重篤な有害事象	帯状疱疹

59 歳の女性被験者（TW001-0010）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2014 年 2 月 26 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、糖尿病、痛風、グレーブス病、及び放射性ヨード治療後の甲状腺機能低下状態が含まれた。併用薬には、イソソルビド、ベンズブロマロン、コルチゾン酢酸エステル、メトホルミン塩酸塩、thyroxine sodium、ランソプラゾールが含まれた。

治験薬の投与開始から 106 日後、直近投与から 2 日後の 2014 年 6 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。左脚と仙骨領域に疼痛を伴う皮膚病変が認められた。3 日後、被験者は皮膚科医を受診した。印象は、第 4、5 腰椎及び第 1 仙椎皮節に及ぶ帯状疱疹であった。被験者は入院した。2014 年 6 月 16 日：A-二本鎖 DNA 40.5 未満（92.6 以下は陰性）。リボソーム-P は保留中。補体因子 3 及び補体因子 4 は正常範囲内であった。被験者は、アシクロビル、トラマドール/パラセタモール、ゲンタマイシン硫酸塩、cefadroxil、アセメタシン、及びガバペンチンによる治療を受けた。治験薬の投与は中断された。本事象は 2014 年 6 月 24 日に回復した。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は糖尿病が原因の可能性があると判断した。

的を絞った追跡調査質問票から 2014 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
帯状疱疹は皮膚に影響を及ぼしていた。患部は左第 5 腰椎及び第 1 仙椎であった。隣接する皮節に限局されており、今回が帯状疱疹の初回エピソードであった。免疫抑制と関連するその他の併用薬はなかった。

2014 年 7 月 2 日に入手した追加情報：2014 年 7 月 2 日に治験薬の投与を再開した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 8 月 31 日に入手した追加情報：
被験者は、治験の二重盲検期間中の 2013 年 2 月 26 日から 2014 年 2 月 24 日まで盲検試験下で治験薬の投与を受けた。2014 年 2 月 25 日に非盲検期を開始し、本事象は 2014 年 6 月 12 日に発現したため、非盲検期間中の発現であった。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

症例に対する訂正。非盲検の日付が 2014 年 2 月 25 日として追加され、発現までの時間が初回投与から 107 日後に訂正された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-0002
無作為化番号	500013
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1086012A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	直腸周囲膿瘍

27 歳の女性被験者（US001-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 4 月 9 日から開始し、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2014 年 4 月 8 日から開始した。

併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、メロキシカム、prednisone、及びスマトリプタンコハク酸塩が含まれた。

治験薬の投与開始から 495 日後、非盲検でのベリムマブの投与開始から 131 日後、直近投与から 5 日後の 2014 年 8 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の頭痛と、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。被験者は入院した。被験者は、羞明、悪心及び嘔吐を伴う前頭部痛、並びに発熱を訴えた。被験者は、新たな関節痛、皮疹を否定した。入院時に被験者は腰椎穿刺を拒否したが、髄膜炎を除外するために必須であるため再考している。2014 年 6 月 27 日、白血球数 3.12（4.80-10.80）、赤血球数 3.56（4.20-5.40）、ヘモグロビン 9.1（12-16）、ヘマトクリット 29.6（37-47）、補体 C4 値 <8（16-47）。2014 年 8 月 17 日、白血球数 7.05、赤血球数 3.75、ヘモグロビン 9.6、ヘマトクリット 31.3、補体 C4 値 11.2。単位は提供されていない。2014 年 8 月 17 日の体温は華氏 102 度であった。被験者は、疑わしい頚部硬直のため入院したが、その他の身体所見はなかった。被験者は、セフトリアキソン及びアンピシリン三水和物による治療を受けた。非盲検でのベリムマブ投与は中断された。報告時点で事象は未回復であった。治験責任医師は、頭痛及び発熱が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、事象は併発疾患が原因の可能性があると判断した。

2014 年 8 月 22 日に入手した追加情報：2014 年 8 月 17 日及び 2014 年 8 月 18 日の血液培養は陰性であった。2014 年 8 月 17 日、尿培養は大腸菌に対して陽性であった。アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウムの静脈内投与が開始された。2014 年 8 月 18 日、頭部 CT スキャンは陰性であった。入院中、被験者は右殿部せつを報告し、検査にて大きな直腸周囲膿瘍が認められた。骨盤 CT スキャンにて、左殿部に膿瘍の可能性が示された。膿を除去するため、外科的切開及びドレナージが実施された。創傷培養は陰性であった。アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウムの静脈内投与は継続された。2014 年 8 月 19 日の白血球数は 9.3 であった。被験者は平熱に戻り、経口アモキシシリン水和物/クラブラン酸カリウムを処方されて 2014 年 8 月 20 日に退院した。この重篤な有害事象は、グレード 2 又は中等度の直腸周囲膿瘍に更新された。本事象は 2014 年 8 月 20 日に回復したと判断された。2014 年 8 月 19 日に予定していた非盲検でのベリムマブ注射は保留されており、被験者は

2014 年 8 月 26 日にベリムマブを再開するようアドバイスされた。治験責任医師は、直腸周囲膿瘍が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併用薬（詳細不明）が原因の可能性があると判断した。

感染に的を絞った追加情報質問票を介して 2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：被験者は発熱及び頭痛のため 2014 年 8 月 17 日に緊急治療室を受診した。被験者は、ループス再燃又は髄膜炎の可能性のため入院した。頭部 CT は陰性、骨盤 CT は直腸周囲膿瘍に対して陽性であった。尿培養は大腸菌に対して陽性、血液培養は陰性であった。被験者は、抗生物質の静脈内投与を受けた。切開及びドレナージが実施され、以後、被験者は平熱のままであった。集中治療室（ICU）への入室は不要であった。感染は 2014 年 8 月 20 日に回復した。被験者は、経口抗生物質の処方を受けて 2014 年 8 月 20 日に退院した。抗ウイルス剤、抗真菌剤、外科手術又は高圧酸素による治療は行われなかった。1 回分の試験治療を中断し、翌週再開した。創傷の組織培養は実施されなかった。カテーテル先端/ラインの培養は実施されなかった。PPD 留置は実施されなかった。X 線検査、磁気共鳴画像（MRI）、及び骨スキャンは実施されなかった。リスク因子には免疫抑制が含まれた。被験者は、抗生物質、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の予防的投与を受けていなかった。被験者は、免疫抑制療法、経口 prednisone 10 mg/日及び皮下ベリムマブ 200 mg/週の投与を受けていた。試験治療開始前、被験者は 2012 年 10 月に尿路感染と診断された。試験治療開始前、被験者は生命を脅かす感染を発症していなかった。被験者には日和見感染の病歴はなかった。

2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：治験責任医師は、直腸周囲膿瘍が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併用薬の prednisone が原因である可能性があると判断した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸周囲膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-0002
無作為化番号	600007
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A0989742B
投与群	ベリムマブ、プラセボ
重篤な有害事象	中枢神経系ループス

35 歳の女性被験者（US010-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 6 月 21 日から開始した。

既往歴には、ループス脳炎が含まれた。事象発現時の医学的状態には、レイノー現象が含まれた。併用薬には、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸鉄、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、アミトリプチリン塩酸塩、及びエソメプラゾールが含まれた。

治験薬の投与開始から 379 日後の 2013 年 7 月 5 日に、グレード 3 又は重度のループス脳炎、及びグレード 3 又は重度の髄膜炎が発現した。被験者は入院した。2013 年 7 月 5 日に頭痛が発現し、血圧の上昇、発熱、及び悪寒を伴った。緊急治療室の評価で、脳脊髄液の炎症性変化が判明した。補体 C3 は、2013 年 7 月 6 日に 63（90-170）、2013 年 7 月 7 日に 69 であった。補体 C4 は、2013 年 7 月 6 日に 15（12-36）、2013 年 7 月 7 日に 17 であった。DsDNA は、2013 年 7 月 6 日に 115（0-29）、2013 年 7 月 7 日に 114 であった。2013 年 7 月 5 日の脳脊髄液で増殖は認められなかった。2013 年 7 月 5 日、ナトリウム 138、カリウム 4.0 であった。白血球数は、2013 年 7 月 6 日に 7.7、2013 年 7 月 7 日に 5.8 であった。ヘモグロビンは、2013 年 7 月 6 日に 7.7、2013 年 7 月 7 日に 11.8 であった。2013 年 7 月 6 日、血小板 231 であった。（単位および基準範囲は提供されていない）。被験者は、prednisone、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、セフトリアキソン、バンコマイシン、ketorolac trometamol、モルヒネ、及びオンダンセトロン塩酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続された。事象は 2013 年 7 月 10 日に回復した。治験責任医師は、ループス脳炎及び髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、事象は試験下の疾患が原因の可能性があると判断した。

2013 年 7 月 18 日に入手した追加情報：脳脊髄液で増殖は認められず、したがって感染性髄膜炎は認められなかったため、髄膜炎の事象は削除された。

2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 8 月 5 日に入手した追加情報：
SAE 調整の一環として、事象名を再コーディングした。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

症例の訂正。非盲検での投与開始日は 2013 年 6 月 20 日、初回投与から発現までの時間は 15 日間であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、中枢神経系ループスと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BG002-0002
無作為化番号	600008
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1053431A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	蜂巣炎

31 歳の女性被験者は、「HGS ベリムマブ盲検試験」という盲検試験に組み入れられた。被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2012 年 8 月 8 日から開始した。

併用薬には、アザチオプリン、及びメチルプレドニゾロンが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年と 121 日後、直近投与から 3 日後の 2013 年 12 月 7 日に、中等度 - グレード 2 のフレグモーネが発現した。重篤性基準には、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。被験者は、クリンダマイシン、bemiparin、及び不明の薬剤による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボに対して取られた措置は「措置なし」であった。フレグモーネの転帰は、2013 年 12 月 13 日に回復であった。

治験責任医師は、フレグモーネがベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2013 年 12 月 7 日、血圧 110/70、心電図正常、心拍数 78、ヘマトクリット 0.34 g/L（正常低値：0.36、正常高値：0.48）、ヘモグロビン 121 g/L（正常低値：120、正常高値：160）、下肢骨格 X 線検査では変化なし、血小板数 172（正常低値：130）、赤血球数 3.8 x 10 g/L（正常低値：3.7、正常高値：5.30）、白血球 4.68 x 10 g/L（正常低値：3.5、正常高値：10.5）。

追加詳細

足に疼痛及び腫脹が認められた。これは左足の脛骨の炎症であった。被験者は、クリンダマイシン、低分子量ヘパリン、及び不明の薬剤による治療を受けた。入院時のバイタルサインには、血圧 110/70、心拍数 78 が含まれた。2013 年 12 月 7 日の臨床検査の結果には以下が含まれた：ヘモグロビン 121 g/L（120-160）、ヘマトクリット 0.34 g/L（0.36-0.48）、白血球 4.68 x 10 g/L（3.5-10.5）、赤血球 3.8 x 10 g/L（3.7-5.3）、血小板 172（正常低値：130）。心電図は正常であった。左足の X 線検査は正常、創傷培養は黄色ブドウ球菌に対して陽性であった。

治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解；

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BG002-0002
無作為化番号	600008
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1053431B
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	肝機能検査値上昇

31 歳の女性被験者（BG002-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 8 月 8 日から開始した。

医学的状態には、肝腫大、及び脾腫が含まれた。

2014 年 7 月 22 日、初回症例を（初回追加報告後に）入手した。初回症例に含まれ、追加情報で報告されなかった情報には以下が含まれた：治験薬の投与開始から 548 日後、直近投与から 30 日後の 2014 年 2 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 再燃が発現し、発熱、疲労、食欲不振、及び悪心を伴った。被験者は入院した。被験者は 3 日前からの発熱（摂氏 38 度）、疲労、食欲不振、及び悪心のため、2014 年 2 月 7 日に入院した。B 型肝炎表面抗原検査、及び C 型肝炎ウイルス検査を実施した；結果は保留中。2014 年 2 月 7 日、心電図は正常、X 線検査は正常、赤血球数 3.86（正常：3.7-5.3）、及び C-反応性蛋白 25 ug/dL（正常：0.25 未満）であった。治験責任医師は、SLE 再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、併発疾患が原因の可能性があると判断した。

2014 年 2 月 24 日に入手した追加情報：治験薬の投与開始から 548 日後、直近投与から 30 日後の 2014 年 2 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 再燃が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 7 日の臨床検査結果：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）36.9（0-40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）714（0-42）、アルカリホスファターゼ 276（32-226）、γ - グルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）104（0-40）、ヘモグロビン 117 g/L（120-160）、鉄 22.2（10.7-23.3）、A 型肝炎ウイルス検査陰性、B 型肝炎抗原陰性、C 型肝炎ウイルス検査陰性（追加の単位は提供されていない）。被験者は、メチルプレドニゾロン、セフトリアキソン、含糖酸化鉄、及びヒドロコルチゾンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2014 年 2 月 19 日の追加臨床検査の結果は、ALT 82、AST 32、GGTP 52、ヘモグロビン 107 g/L、鉄 22.2 であった。本事象は 2014 年 2 月 21 日に回復した。被験者は 2014 年 2 月 21 日に良好な状態、洞調律、及び正常な肝機能で退院した。治験責任医師は、SLE 再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 11 月 3 日に入手した追加情報：
SAE 調整の一環として、SAE 名が肝機能検査値上昇（SLE 再燃）に更新された。

2015 年 11 月 4 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、SAE 名を「SLE 再燃及び肝機能検査値上昇」に変更した（以前の報告：SLE 再燃　疲労、発熱、悪心、食欲不振）。

2015 年 11 月 10 日に入手した追加情報：

SAE 調整にて、SAE 名を最初の「肝機能検査値上昇 - SLE 再燃」に修正した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肝機能検査値上昇と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DK002-0001
無作為化番号	600050
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1077763A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	血尿、細菌性膀胱炎

37 歳の女性被験者（DK002-0001）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の周期的な皮下投与を不明日から開始し、非盲検でのベリムマブの周期的な静脈内投与を 2014 年 1 月 30 日から開始した。

併用薬には、ボツリヌス毒素及び warfarin sodium が含まれた。

治験薬の投与開始から 506 日後、非盲検でのベリムマブ投与開始から 134 日後、非盲検でのベリムマブの直近投与から 13 日後の 2014 年 6 月 13 日に、グレード 2 又は中等度の血尿が発現した。被験者は入院した。被験者は、血尿発現前に、膀胱への A 型ボツリヌス毒素の局所注入を受けた。非盲検でのベリムマブの投与は継続された。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、血尿が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は併用薬のボツリヌス毒素が原因の可能性があると判断した。

2014 年 6 月 23 日に入手した追加情報：2014 年 6 月 18 日に、グレード 1 又は軽度の膀胱感染が発現した。入院は延長された。被験者は、トリメトプリムによる治療を受けた。非盲検でのベリムマブの投与は中断された。血尿は 2014 年 6 月 18 日に回復し、膀胱感染は 2014 年 6 月 19 日に回復した。治験責任医師は、膀胱感染が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は血尿のための入院中のカテーテル留置が原因の可能性があると判断した。

調整のため、膀胱感染の事象名は、細菌性膀胱炎に再コーディングされた。

2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：医学的状態には、膀胱切迫、及び抗リン脂質抗体症候群が含まれた。ワルファリンが血尿の事象の一因となった可能性がある。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 6 月 14 日、C-反応性蛋白 1.8（不明）、ヘモグロビン 7（不明）（正常低値：7.3、正常高値：9.5）。2014 年 6 月 15 日、ヘモグロビン 7.6（不明）（正常低値：7.3、正常高値：9.5）。2014 年 6 月 17 日、C-反応性蛋白 14（不明）、ヘモグロビン 5.7（不明）（正常低値：7.3、正常高値：9.5）。2014 年 7 月 3 日、C-反応性蛋白 1.6（不明）、ヘモグロビン 6.8（不明）（正常低値：7.3、正常高値：9.5）。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血尿及び細菌性膀胱炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW002-0007
無作為化番号	400071
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1081911A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	肋骨骨折

28 歳の男性被験者（TW002-0007）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 4 月 11 日から開始した。

治験薬の投与開始から 426 日後、直近投与から 6 日後の 2014 年 6 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の肋骨骨折が発現した。2014 年 6 月 11 日、被験者は交通事故のため胸部挫傷を負った。同日、被験者は入院した。2014 年 6 月 11 日、胸部 X 線検査にて、左第 8～10 肋骨の軽い骨折が判明した。臨床検査値は全て正常範囲内であった。被験者は、パラセタモール及び酸化マグネシウムによる治療を受けた。2014 年 6 月 13 日に再度実施した胸部 X 線検査で、左下葉のわずかな胸水が疑われた。非特異的な軽度の、気管支周囲の線形、網状陰影がみられ、軽度の肺うっ血の可能性があり、それと共に軽度の気管支周囲の間質性変化がみられたが、明らかな斑状気管支肺炎や心拡大はみられなかった。被験者は 2014 年 6 月 13 日に退院した。本事象は 2014 年 7 月 2 日に回復した。治験責任医師は、肋骨骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は交通事故が原因の可能性があると判断した。

2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-0002
無作為化番号	800050
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1042499B
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	失神、足関節部骨折

78 歳の女性験者（US028-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 12 月 13 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、失神および SLE が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、リシノプリル、thyroxine sodium、カルベジロール、アムロジピン、及びフルドロコルチゾン酢酸エステルが含まれた。

治験薬の投与開始から 420 日後の 2014 年 2 月 6 日に、グレード 1 又は軽度の自宅での転倒が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善し、被験者は 2014 年 2 月 9 日に退院した。治験責任医師は、自宅での転倒が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 10 日に入手した追加情報：ベリムマブの投与開始から 420 日後、直近投与から 6 日後の 2014 年 2 月 5 日に、グレード 1 又は軽度の失神、及びグレード 1 又は軽度の足関節部骨折が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 5 日、右足関節部の X 線検査にて、外果の斜骨折が判明し、胸部 X 線検査にて急性の肺疾患は認められなかった。被験者は 2014 年 3 月 19 日まで足関節部にギプスを必要とし、2014 年 3 月 22 日までリハビリテーション・センターに滞在した。ベリムマブの投与は中止された。失神は 2014 年 2 月 6 日に回復し、足関節部骨折は 2014 年 3 月 25 日に回復した。治験責任医師は、失神及び足関節部骨折がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、事象は失神に続発した転倒が原因の可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、失神及び足関節部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US029-0001
無作為化番号	800085
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK022588
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	腎結石症

38 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 4 月 12 日から開始した。

既往歴には、腎結石が含まれた。併発疾患には、尿路感染が含まれた。併用薬には、nitrofurantoin が含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 195 日後、直近投与から 34 日後の 2014 年 10 月 24 日に、重度 - グレード 3 の腎結石が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、セフトリアキソン、不明確な薬剤（Flomax (Nos)）、オキシコドン＋パラセタモール、モルヒネ、ketorolac、エノキサパリンナトリウム、スルファメトキサゾール＋トリメトプリム、オンダンセトロン塩酸塩、hydromorphone、及びフェンタニルによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続された。腎結石の転帰は、2014 年 10 月 26 日に回復であった。

治験責任医師は、腎結石がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。腎結石に対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。

関連検査：
2014 年 8 月 1 日（ベースライン）：腹部・骨盤単純コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、クリアな肺底、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、及び膵臓を認めた。腫瘤病変の所見なし。小さい両側性腎結石あり。左側水腎症及び水尿管症を伴い、遠位左尿管の尿管膀胱移行部に 3.3 mm の結石あり。その他の尿管結石なし。腸閉塞や明らかな炎症なし。正常な虫垂が見られた。遊離液体なし。腰仙椎の変性変化。2014 年 10 月 25 日：尿培養にて、複数菌の増殖を認め、正常な生殖器細菌叢と一致；腹部・骨盤 CT スキャンにて、左側水腎症及び水尿管症を伴う 3.3 mm の遠位尿管結石、両側性非閉塞性腎結石を認めた。腸閉閉塞なし。虫垂正常。尿検査にて、色は濃い黄色、透明度は混濁、pH 8.5（5-9）、比重 1.020（1.001-1.030）、蛋白 100 mg/dL（30 未満）、ブドウ糖陰性、ケトン 10 mg/dL（陰性）、潜血は大量（陰性）、亜硝酸塩陰性、ビリルビン陰性、ウロビリノーゲン陰性、白血球エステラーゼは微量（陰性）、赤血球＞100/HPF（6 未満）、白血球 12/HPF（6 未満）、扁平上皮細胞は多数/LPF、細菌はわずか/HPF（なし）、粘液はわずか/LPF。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：
2014 年 10 月 25 日、血中クレアチニン 0.40 mg/dL（正常低値：0.60、正常高値：1.10）、血中ブドウ糖 105 mg/dL（正常低値：70、正常高値：99）、リパーゼ 80 u/L（正常低値：13、正常高値：60）、血小板数 129 x 10(3)/uL（正常低値：130、正常高値：400）、白血球数 2.8 x 10(3)/uL（正常低値：4.8、正常高値：10.8）。2014 年 10 月 26 日、血中カルシウム 8.0 mg/dL（正常低値：8.6、正常高値：10.2）、血中クレアチニン 0.34 mg/dL（正常低値：0.60、正常高値：1.10）、ヘマトクリット 33.4%（正常低値：38、正常高値：48）、ヘモグロビン 10.9 g/dL（正常低値：12、正常高値：16）、血小板数 110 x 10(3)/uL（正常低値：130、正常高値：400）、白血球数 2.9 x 10(3)/uL（正常低値：4.8、正常高値：10.8）。

追加詳細：

被験者は不明日より、非盲検でベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を受けた。非盲検でのベリムマブ投与は変更なく継続された。治験責任医師は、腎結石が非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：2014 年 10 月 24 日、悪心及び嘔吐を伴う左側腹部痛が発現した。被験者は緊急治療室（ER）を受診し、精密検査にて尿路感染の可能性（受診時、被験者は尿路感染の治療中であった）、及び腎結石が認められた。被験者は、疼痛、悪心/嘔吐の管理及び水分補給のため一晩入院した。疼痛は管理され、更なる悪心や嘔吐は認められず、被験者は 2014 年 10 月 26 日に退院した。結石は排出された可能性が高いと考えられた。8 週目のフォローアップ治験来院での診察の際、疼痛、悪心又は嘔吐の訴えはなかった。

本事象に対して考えられるその他の原因には、腎結石の病歴が含まれた。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH003-0005
無作為化番号	600188
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PH2015GSK022210
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	鉄欠乏性貧血

31 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）200 剤形の週 1 回投与を 2013 年 8 月 29 日から開始した。

併発疾患には、SLE、鉄欠乏性貧血、及び低補体血症が含まれた。併用薬には、prednisone、chloroquine、カルシウム＋ビタミン D（詳細不明）、及び硫酸鉄が含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 165 日後、直近投与から 7 日後の 2015 年 2 月 10 日に、中等度 - グレード 2 の鉄欠乏性貧血が発現した。重篤性基準は、「臨床的に重要／介入を要するもの」であった。鉄欠乏性貧血の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、鉄欠乏性貧血がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。鉄欠乏性貧血に対して考えられるその他の原因には、試験下の疾患が含まれた。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 8 月、ヘモグロビン 10.7 g/dL。2015 年 2 月 10 日、ヘモグロビン 6.9 g/dL。

追加詳細：
被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 8 月 29 日から受けた。被験者は、非盲検でのベリムマブ投与を 2014 年 8 月 26 日から受けた。非盲検でのベリムマブ投与に対して取られた措置は「変更なし」であった。

被験者は、2012 年 5 月 7 日に SLE と診断された。被験者は無症状であったが、2013 年 12 月 3 日に、2013 年 11 月 19 日以降の鉄欠乏性貧血が認められ、硫酸鉄 1 錠/日が開始された。被験者は、2013 年 12 月 3 日になってから薬剤の服用を開始した。被験者は無症状のままであったが、2015 年 2 月 10 日、鉄欠乏性貧血の悪化が認められた（ヘモグロビン 6.9 g/dL）。被験者は入院を勧められたが、拒否した。2015 年 2 月 17 日より、硫酸鉄を 1 錠 1 日 2 回に増量した。被験者のヘモグロビン値は、2014 年 8 月の 10.7 g/dL と比較して、2015 年 2 月 10 日の最近の来院では 6.9 g/L であった。それ以降、被験者は prednisone 20 mg/日と共に鉄剤を服用していた。2015 年 2 月 10 日の最近の来院時、被験者は蒼白であったが、この日は月経 3 日目でもあった。しかし、結果を入手した際、医師は被験者に電話して入院を勧めたが、

被験者は拒否した。再燃と評価されたため、prednisone は 60 mg/日に増量された。被験者には低補体血症も認められた。したがって、活動性疾患及び月経出血を伴い、これが被験者の重度貧血の一因となった可能性があった。被験者には約 2 日間にわたり易疲労性が認められたが、鉄剤及びステロイドが増量された際、被験者は電話をかけて体調が良くなったと伝えた。CRA からの許可待ちであるが、被験者は予定外の来院として 2015 年 3 月 3 日に全血算を再度実施することになっている。しかし定期的な来院スケジュールは 2015 年 3 月 10 日に予定されている。前回の来院で月経があったため、尿検査も再度実施する予定である。この被験者について随時連絡する。

クエリー回答から 2015 年 3 月 12 に入手した追加情報：
　被験者は維持療法を受けているにもかかわらず、鉄欠乏性貧血が悪化した。被験者は 2015 年 2 月 3 日にベリムマブの投与を受け、投与 1 週間後にヘモグロビン低値が認められたため、本事象は治験薬によるものとされた。

2015 年 4 月 27 日に入手した追加情報：
　被験者に対する 8 週目のフォローアップで測定された最新のヘモグロビン及びヘマトクリット値は、96 G/L 及び 0.33 であった。現在、被験者は鉄剤の投与を受けている。出血の病歴なし。

2014 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
　鉄欠乏性貧血の悪化の事象の最終転帰は、回復の見込みなしである。最近のヘモグロビン値は 9.6。

治験依頼者の見解：
　鉄欠乏性貧血の悪化は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	CO004-0005
無作為化番号	800187
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	CO2015GSK020067
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛

48 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2014 年 1 月 15 日から開始した。

併用薬には、プレドニゾロン、アザチオプリン、シクロスポリン、パラセタモール、オメプラゾール、fluoxetine、及びトラゾドンが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 13 日後の 2015 年 1 月 28 日に、軽度 - グレード 1 の筋骨格系胸痛が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。筋骨格系胸痛の転帰は、2015 年 2 月 3 日に回復であった。

治験責任医師は、筋骨格系胸痛がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。筋骨格系胸痛に対して考えられるその他の原因には、試験下の疾患が含まれた。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2015 年、血中クレアチニン 0.5 mg（正常低値：0.7、正常高値：1.3）、血中ブドウ糖 70 mg（正常低値：70、正常高値：115）、胸部 X 線検査の結果は正常（不明）、心電図検査の結果は正常（不明）、臨床検査の結果は正常、臨床的有意性なし（不明）、ラジオアイソトープ・スキャンにて肺塞栓症は除外された（不明）。

追加詳細：
被験者は、胸膜炎の特徴を伴う胸痛のため 2015 年 1 月 28 日から 2015 年 2 月 3 日まで入院していたと報告した。被験者は、詳細不明の胸痛の診断で退院した。被験者は肺専門医による評価を受けた。胸部 X 線検査は正常であった。換気シンチグラフィーにて肺塞栓は除外された。心電図は正常であった。臨床検査は、臨床的有意性を伴わずに正常範囲内であった。被験者は良好な状態で退院した。

追加詳細：退院サマリーは得られていない。被験者は、2015 年 2 月 3 日に退院したと述べた。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2015 年 1 月 14 日から受けた。非盲検でのベリムマブ投与に対する措置は取られなかった。本事象は非盲検でのベ

リムマブと関連していなかった。本事象は、非盲検でのベリムマブの直近投与から 7 日後に発現した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE004-0005
無作為化番号	400111
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	DE2014GSK010119
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	関節痛

43 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 8 月 20 日から 2014 年 8 月 12 日まで受けた。

併発疾患には、骨減少症、線維筋痛、レイノー症候群、乾燥症候群、うつ病、不眠症、疲労、間欠性頭痛、関節痛、腰椎の痛み、及び腎嚢胞が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、トリアムシノロン、デュロキセチン塩酸塩、メタミゾールナトリウム、ヒドロクロロチアジド、及びアザチオプリンが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 61 日後、ベリムマブの直近投与から 6 日後の 2014 年 10 月 20 日に、軽度、グレード 1 の関節痛増悪が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。非盲検でのベリムマブ投与は変更なく継続された。関節痛増悪の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、関節痛増悪がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：2014 年 10 月 21 日：胸部 X 線検査及び両手の放射線診断にて所見は認められなかった。線維筋痛検査（圧痛関節）：18/18 陽性。2014 年 10 月 22 日、指関節の関節超音波検査及び腹部超音波検査にて所見は認められなかった。指関節のリウマスキャンにて、活性化多発性関節症の疑いが認められた。2014 年 10 月 31 日：レイノー検査は陰性であった。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 10 月 21 日、C-反応性蛋白 0.92 mg/dL（正常低値：0.50 未満）、心電図正常（不明）。2014 年 10 月 23 日、肺機能検査正常（不明）。2014 年 11 月 8 日、C-反応性蛋白 0.71 mg/dL（正常低値：0.50 未満）。

追加詳細：

2014 年 12 月 3 日に入手した追加情報：本事象は 2014 年 11 月 5 日に回復した。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：

入院中、臨床検査でエリテマトーデスの化学的活性の兆候は認められなかった。臓器の存在を示す兆しはなかった。独立した多発性関節痛は線維筋痛として見られる（18/18 陽性の圧痛関節）。指関節の関節痛の病巣において、炎症性変化を示す X 線検査所見、超音波検査所見はいずれも認められなかった。実施したリウマスキャンにて、多所性関節痛に合致する可能性のある非特異的な診断がなされた。

2015 年 3 月 3 日に入手した追加情報：

重篤な有害事象の転帰は未回復であった。被験者は、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回投与を 2014 年 8 月 19 日から受けた。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与は 2014 年 8 月 19 日、事象発現は初回投与から 62 日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節痛増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH004-0001
無作為化番号	600093
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1080593A
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	薬物過敏症

31 歳の女性被験者は、「HGS ベリムマブ盲検試験」という盲検試験に組み入れられた。被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 4 月 15 日から開始した。

併用被疑薬には、歯痛に対するエリスロマイシン（詳細不明）が含まれた。

既往歴には、肺結核が含まれた。併発疾患には、歯痛が含まれた。併用薬には、メフェナム酸、セファレキシン、及びセレコキシブが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 82 日後、直近投与から 5 日後の 2014 年 7 月 6 日に、中等度 - グレード 2 の過敏症反応が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン、及びサルブタモールによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。ベリムマブ又はプラセボの再投与については不明。過敏症反応の転帰は、2014 年 7 月 9 日に回復であった。

治験責任医師は、過敏症反応がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。過敏症反応に対して考えられるその他の原因には、エリスロマイシンが含まれた。

関連検査：2014 年 7 月 8 日：胸部 X 線検査で特記すべき異常はなかった。尿検査にて、+1 血液、+2 蛋白、及び +3 ブドウ糖が認められた。その他の臨床検査の結果で特記すべき異常はなかった。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 7 月 7 日、過剰塩基 -4.1、血中重炭酸塩 18 mEq/L（正常低値：22、正常高値：26）、二酸化炭素 18.8（正常低値：23、正常高値：27）、酸素飽和度 99.4%（正常低値：95、正常高値：100）、PCO2 26.6 mmHg（正常低値：35、正常高値：45）、PO2 173.3 mmHg（正常低値：80、正常高値：100）、体液 pH 7.445（正常低値：7.35、正常高値：7.45）。

被験者には 2014 年 7 月 4 日より、左頬の腫脹及び疼痛を伴う歯痛があり、そのため併用薬のメフェナム酸及びセファレキシンを服用していた。2014 年 7 月 6 日、被験者は左上顎小臼歯の重度疼痛に関して歯科医を受診し、エリスロマイシン及びセレコキシブを処方され

た。処方薬を服用してから 3 時間後、被験者は顔面の進行性腫脹及び紅斑性そう痒性斑に気付いた。被験者は呼吸困難のため 2014 年 7 月 7 日に入院した。緊急治療室での検査にて、紅斑性そう痒性皮疹及び膨疹を伴う顔面腫脹が認められた。両側肺野で喘鳴が認められた。被験者は 2014 年 7 月 9 日に退院した。2014 年 7 月 14 日、治験薬投与が再開された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 7 月 29 日に入手した追加情報：

SAE の発現日が 2014 年 7 月 5 日に変更された（以前の報告：2014 年 7 月 6 日）。被験者は経口 pantoprazole による治療を受けた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与は 2014 年 4 月 15 日、事象発現は初回投与から 81 日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、薬物過敏症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH004-0002
無作為化番号	600120
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1090519A
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作

併用薬には、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、アスピリン、及びカルシウム＋ビタミン D が含まれた。

治験薬の投与開始から 481 日後、非盲検でのベリムマブの投与開始から 117 日後、非盲検でのベリムマブの直近投与から 4 日後の 2014 年 9 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の一過性脳虚血発作が発現した。被験者は家族と口論し、血圧が 140/90 mmHg に上昇した。その時、不明瞭発語及び眼瞼下垂を伴ってしびれ感及び左側の脱力が発現した。被験者は救急科に搬送され、その後入院した。尿検査及び全血算を実施した（結果は提供されていない）。2014 年 9 月 22 日、磁気共鳴画像（MRI）は正常であった。ベリムマブの投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、一過性脳虚血発作が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

的を絞った追跡調査質問票を介して 2014 年 9 月 26 日に入手した追加情報：被験者には、20%の感覚消失と、4/5 の左上下肢脱力が認められた。浅い左鼻唇溝が認められた。被験者には、事象発現前に神経学的検査での異常や既往は認められていなかった。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：被験者は、シチコリン及びオメプラゾールによる治療を受けた。2014 年 9 月 21 日、胸部 X 線検査は正常、尿検査は亜硝酸塩及び細菌に対して陽性、血液化学検査では特記すべき異常は認められなかった。日付不明、本事象は回復した。ベリムマブの投与量は 200 mg/mL であった。

2014 年 10 月 9 日に入手した追加情報：本事象は 2014 年 9 月 29 日に回復した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
非盲検での初回投与は 2014 年 5 月 27 日、事象発現は初回投与から 117 日後であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH004-0009
無作為化番号	600246
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PH2014GSK040947
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	肺炎

37 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 27 日後の 2014 年 12 月 22 日、中等度 - グレード 2 の市中感染性肺炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、レボフロキサシン及びモンテルカストによる治療を受けた。市中感染性肺炎の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、市中感染性肺炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加詳細：

日付不明、被験者は非盲検ベリムマブ試験に組み入れられ、3 回投与を受けた。非盲検でのベリムマブの直近投与から 14 日後に本事象が発現した。取られた措置は、「措置なし」であった。治験責任医師は、市中感染性肺炎が非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 12 月 15 日、湿性咳嗽あり、息切れなし、発熱なし、疲労。

2014 年 12 月 20 日、来院中に時折咳嗽が認められ、上気道感染は改善しており、発熱はなかった。2014 年 12 月 22 日、呼吸困難が突然発現し、そのため被験者は入院した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2015 年 7 月 8 日に入手した追加情報：

ベリムマブ又はプラセボの投与を 200 mg にて 2013 年 11 月 25 日に開始し、52 週間投与した。SAE 発現前のベリムマブ又はプラセボの最終投与は 2014 年 12 月 8 日であった。

非盲検期にベリムマブ 200 mg を 3 回投与した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-0003
無作為化番号	400130
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK022260
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

47 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 10 月 23 日から開始した。

既往歴には、憩室症が含まれた。併発疾患には、SLE、末梢性ニューロパチー、レイノー病、胃食道逆流性疾患、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、浮腫、片頭痛、及び肥満が含まれた。併用薬には、prednisone、pantoprazole、メトホルミン、メトトレキサート、ロサルタン、フロセミド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、アミトリプチリン、セチリジン塩酸塩、desonide、エレトリプタン臭化水素酸塩、クロナゼパム、cyclobenzaprine、トラマドール、パラセタモール、イブプロフェン、及びナプロキセンが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 116 日後、ベリムマブの直近投与から 5 日後の 2015 年 2 月 16 日に、軽度 - グレード 1 の深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。深部静脈血栓症の転帰は、2015 年 2 月 17 日に回復であった。

治験責任医師は、深部静脈血栓症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。深部静脈血栓症に対するその他の原因には、その他が含まれた。

関連検査：2015 年 2 月 16 日：左下肢静脈超音波ドップラー検査：印象は、左膝窩静脈及び遠位浅大腿静脈における急性深部静脈血栓症（DVT）であった。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2015 年 2 月 16 日、活性化部分トロンボプラスチン時間 26 秒（正常低値：23、正常高値：25）、血中ホモシステイン 24.2 umol/L（正常低値：4.0、正常高値：10.9）、国際標準比 1.1（不明）（正常低値：0.8、正常高値：1.2）、リンパ球数 11.8%（正常低値：20、正常高値：45）、単球百分率 3.2%（正常低値：4.0、正常高値：11.0）、好中球百分率 83.7%（正常低値：42、正常高値：70）、プロトロンビン時間 11.2 秒（正常低値：9.1、正常高値：12.5）、赤血球分布幅 17.7%（正常低値：11.5、正常高値：14.5）。2015 年 2 月 17 日、赤血球分布幅 17.0%（正常低値：11.5、正常高値：14.5）。

追加詳細：

日付不明、被験者は非盲検でのベリムマブ投与を開始した。非盲検でのベリムマブ投与に対して取られた措置は「変更なし」であった。被験者は、両肢において 2015 年 2 月 10 日頃に始まった下肢の腫脹及び痙攣を報告した。その他の症状は報告されなかった。床上安静、挙上、弾性ストッキング使用によっても改善しなかった。発赤や熱感はなかった。わずかに痛むようになり、触れると痛かった。かかりつけ医に連絡したところ、外部の病院での評価のため緊急治療室に送られた。2015 年 2 月 16 日に左下肢のドップラー超音波検査を完了した。左膝窩静脈及び遠位浅大腿静脈における急性深部静脈血栓症と診断された。被験者は 2015 年 2 月 16 日に入院した。臨床検査結果を入手し、添付した。治療薬は未報告である。

ベリムマブでの深部静脈血栓症（DVT）/肺塞栓症（PE）に対して的を絞った追加情報を 2015 年 2 月 19 日に入手した。

本事象の結果、被験者は 2015 年 2 月 16 日に入院した。DVT の発現日は 2015 年 2 月 10 日で、ふくらはぎ圧痛及びふくらはぎ腫脹の症状を伴った。被験者にリスク因子はなく、既知の凝固能亢進状態なし、長期の固定化なし、術後状態なし、最近の重度外傷なし、DVT 又は PE の既往なしであった。被験者は、2016 年 2 月 16 日に下肢圧迫超音波検査を受け、結果は DVT と合致した。被験者は、抗凝固薬による治療を受けた。

2015 年 2 月 20 日に入手した追加情報：
深部静脈血栓症の転帰は軽快であった。2015 年 2 月 19 日：被験者は 2015 年 2 月 17 日に退院した。新たな投薬、リバーロキサバン 15 mg 錠 1 日 2 回を開始し、21 日間投与した。この時、被験者は改善しつつあると述べた。

2015 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
深部静脈血栓症は 2015 年 2 月 17 日に回復した。

2015 年 6 月 14 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW005-0001
無作為化番号	600131
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	TW2014GSK010634
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

27 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 6 月 6 日から開始した。

ベリムマブの初回投与から 1 年 135 日後、直近投与から 3 日後の 2014 年 10 月 19 日に、中等度 - グレード 2 の急性腎盂腎炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、静脈内輸液サプリメント、塩化ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、フロモキセフ、ヒドロキシクロロキン、smectite、プレドニソロン、セフロキシム アキセチル、及び塩化カリウムによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続された。急性腎盂腎炎の転帰は、2014 年 10 月 25 日に後遺症を伴い回復であった。

治験責任医師は、急性腎盂腎炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：膿尿（混濁した外観で、WBC 3+、沈渣、白血球 >100、細菌 3+、蛋白 2+、潜血 1+）。腹部コンピュータ断層撮影にて、尿細管間質性腎炎の疑いを認め、IgG4 関連尿細管間質性腎炎は除外できなかった。被験者には帯状体優勢 10%が認められた。身体診察にて、両側性の肋骨脊柱の叩くような痛みが認められた。血液培養は大腸菌に対して陽性であり、尿培養の結果は不明であった。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 10 月 19 日、血圧 128/72 mmHg、体温 40 C、C-反応性蛋白 186 mg/dL（正常高値：<5）、心拍数 114（不明）、白血球数 26.7 x 1,000/uL（正常低値：4.4、正常高値：11.3）、尿中白血球陽性。2014 年 10 月 23 日、血中カリウム 2.8 mmo/L（正常低値：3.5、正常高値：5.1）、C-反応性蛋白 65.34 mg/dL（正常高値：<5）、白血球数 14.6 x 1,000/uL（正常低値：4.4、正常高値：11.3）。日付不明、C-反応性蛋白 168 mg/dL（正常高値：<5）。日付不明、C-反応性蛋白 196 mg/dL（正常高値：<5）。

追加詳細：

被験者は、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2014 年 6 月 5 日から開始した。治験責任医師は、急性腎盂腎炎が非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。取られた措置はなかった。

的を絞った追跡調査質問票を介して 2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：被験者は、被験者は、抗生物質、抗真菌剤、若しくは抗ウイルス剤の予防的投与、又は免疫抑制療法を受けていなかった。被験者には、日和見感染や生命を脅かす感染の病歴はなかった。

2015 年 6 月 15 日に入手した追加情報：

2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が行われた。2015 年 9 月 11 日に本症例の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

急性腎盂腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US005-0002
無作為化番号	800008
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK005165
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	胃潰瘍

42 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）200 剤形の週 1 回投与を 2012 年 4 月 20 日から開始した。

既往歴には、狭心痛、頭痛、及び腰痛が含まれた。併発疾患には、SLE が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、トラマドール、hydrocodone＋パラセタモール、イブプロフェン、ヒドロキシジン、及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年後、直近投与から 1 日後の 2013 年 4 月 20 日に、中等度 - グレード 2 の胃潰瘍が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、pantoprazole による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続された。胃潰瘍の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、胃潰瘍がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。胃潰瘍に対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。

関連検査：2013 年 4 月 22 日に上部消化管内視鏡検査を実施、結果は提供されていない。

追加詳細：
被験者は胸痛のため 2013 年 4 月 20 日に緊急治療室を受診し、入院した。胃潰瘍の診断で、2013 年 4 月 22 日に退院した。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：重篤な有害事象の発現時、全ての併用薬は継続中であった。治験責任医師は、因果関係を「不明」から「関連なし」に更新した。SAE に対して最も可能性の高い原因は、併発疾患（胃潰瘍）であった。

2015 年 2 月 18 日に入手した追加情報：
治験中止時点で、胃潰瘍は軽快してはいたが、依然として持続していた。

2015 年 2 月 24 日に入手した追加情報：
胃潰瘍が回復したかどうかを被験者に確認することはできなかった。

2015 年 4 月 20 日に入手した追加情報：

治験実施医療機関は、SAE のために治験薬に対する措置はとられず、被験者の治験は継続中であることを確認した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-0002
無作為化番号	800060
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1090249A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	多嚢胞性卵巣

42 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）200（単位の記載なし）の週 1 回投与を 2012 年 4 月 2 日から開始した。

既往歴には、狭心痛、頭痛、及び腰痛が含まれた。併発疾患には、胃潰瘍、及び SLE が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、hydrocodone＋パラセタモール、トラマドール、イブプロフェン、ヒドロキシジン、及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルが含まれた。

ベリムマブ又プラセボの初回投与から 1 年 59 日後、直近投与から 7 日後の 2013 年 5 月 31 日に、中等度 - グレード 2 の多嚢胞性卵巣症候群が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は 2013 年 5 月 31 日に待期的腹腔鏡下子宮部分摘出を受け、入院中の経過は順調であり、2013 年 6 月 3 日に退院した。異常所見は報告されなかった。外科的処置の理由は、月経不順及び月経痛であった。多嚢胞性卵巣症候群の転帰は、2013 年 6 月 3 日に回復であった。

治験責任医師は、多嚢胞性卵巣症候群がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。多嚢胞性卵巣症候群に対して考えられるその他の原因には医学的状態が含まれた。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、多嚢胞性卵巣症候群が治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。多嚢胞性卵巣症候群に対して考えられるその他の原因には併発疾患（卵巣嚢胞）が含まれた。

2015 年 1 月 28 日に入手した追加情報：
被験者は、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2013 年（日付不明）から開始した。非盲検でのベリムマブ投与は、本 SAE を受けて中断された。治験責任医師は当初、多嚢胞性卵巣症候群は治験薬及び非盲検でのベリムマブと関連していると判断した。2015 年 1 月 28 日に入手した追加情報にて、因果関係は「関連なし」に変更されたことが示された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多嚢胞性卵巣と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW006-0003
無作為化番号	600097
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	TW2014GSK001636
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	帯状疱疹

51 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 4 月 23 日から開始した。

併用被疑薬には、ステロイド療法のためのアザチオプリンが含まれた。

併発疾患には、SLE、及び帯状疱疹が含まれた。併用薬には、ガバペンチン、バラシクロビル塩酸塩、パラセタモール、ネオマイシン、及びアスピリン、カフェイン、サリチルアミドが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 157 日後、直近投与から 6 日後の 2014 年 9 月 27 日に、重度 - グレード 3 の帯状疱疹が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、アシクロビル、chlorphenamine、プロクロルペラジンメシル酸塩、ニフェジピン、ファモチジン、ロラゼパム、nefopam、塩化ナトリウム、及びセファレキシンによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。ベリムマブ又はプラセボの再投与に伴う帯状疱疹の再発の有無は不明。帯状疱疹の転帰は、2014 年 10 月 8 日に回復であった。

治験責任医師は、帯状疱疹がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。帯状疱疹に対して考えられるその他の原因には、併用薬のアザチオプリンが含まれた。

関連検査：
2014 年 10 月 1 日：白血球数 7.41 x 10^3/Cumm（4 - 9.9）
2014 年 10 月 3 日：白血球数 4.91 x 10^3/Cumm
2014 年 10 月 6 日：白血球数 4.5 x 10^3/Cumm

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 10 月 1 日、C-反応性蛋白 0.29 mg/dL（正常低値：4.0）、C-反応性蛋白 0.29 mg/dL（正常低値：<1.0）

追加詳細：

非盲検延長（試験）詳細：被験者は、非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を 2014 年 4 月 21 から開始した。非盲検でのベリムマブに対する、発現までの時間は 153 日間、直近投与から 6 日後であった。帯状疱疹の事象のため、非盲検でのベリムマブ投与は中断された。治験責任医師は、帯状疱疹が非盲検でのベリムマブと関連している合理的な可能性があると判断した。

被験者には、左胸壁上に有痛性小水疱が認められた。

クエリーへの回答を介して 2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：被験者は依然として入院中と報告された。

ベリムマブでの帯状疱疹に的を絞った追跡調査質問票を介して 2014 年 10 月 9 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染は皮膚性と判断された。罹患している特定の皮膚分節は第 6-7 左胸椎であった。感染は皮膚症状に限定され、隣接する皮膚分節に限局していた。被験者には帯状疱疹エピソードの既往歴があった。免疫抑制と関連する併用薬、又は帯状疱疹事象の一因となった可能性のあるその他の薬剤には、アザチオプリン 100 mg/日及びプレドニゾロン 15 mg/日が含まれた。

2014 年 10 月 14 日及び 2014 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 30 日、第 6-7 左胸椎上に有痛性小水疱を伴う帯状疱疹が認められた。2014 年 10 月 1 日、被験者は病棟に入院した。被験者は、アシクロビル 500 mg/8 時間毎の静脈内投与による治療を受けた。アシクロビルを 7 日間投与した後、帯状疱疹の小水疱は改善した。被験者は、経口 valcyclovir 1,000 mg/8 時間毎の処方を受けて退院した。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：発現日は 2014 年 9 月 30 日に変更された。

2014 年 10 月 30 日に入手した追加情報：発現日は 2014 年 9 月 27 日に変更された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
非盲検での初回投与は 2014 年 9 月 21 日、事象発現は初回投与から 159 日後、最終投与から 6 日後であった。

治験依頼者の見解：
帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US060-0004
無作為化番号	400046
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK000109
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	腹部膿瘍、大腸穿孔

63 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の投与を 2013 年 1 月 30 日から開始した。

既往歴には、甲状腺部分切除が含まれた。併発疾患には、SLE が含まれた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、prednisone、メチルフェニデート塩酸塩、葉酸、ゾルピデム酒石酸塩、glucose oxidase、lactoperoxidase、リゾチーム、不明の薬剤（Flomax(Nos)）、及びムピロシンが含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 208 日後、ベリムマブ又はプラセボの直近投与から 42 日後の 2014 年 8 月 26 日に、中等度 - グレード 2 の下腹部膿瘍が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。追加事象には、2014 年 9 月 13 日発現の中等度 - グレード 2 の憩室炎穿孔が含まれ、重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、フェンタニル、ミダゾラム、アモキシシリン＋クラブラン酸、メトロニダゾール、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、シプロフロキサシン塩酸塩、及びメトロニダゾールによる治療を受けた。下腹部膿瘍の転帰は未回復であった。追加事象の転帰には、憩室炎（未回復）が含まれた。

治験責任医師は、下腹部膿瘍及び憩室炎穿孔がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加詳細：
日付不明、被験者は非盲検でのベリムマブ 200 mg の週 1 回皮下投与を開始した。

2014 年 9 月 9 日、被験者は非盲検試験の visit 8 フォローアップのため受診し、2014 年 8 月 26 日からの軽度の直腸痛不快感を訴え、便通に変化はなく、痔は陰性、血便又は粘液便は陰性、発熱は陰性、悪寒は陰性、排尿困難は陰性であった。当初、憩室症と感じられた。被験者は、症状が継続又は悪化したかを折り返し報告することになっていた。被験者は 2014 年 9 月 15 日に電話をかけ、痛みの増強を訴え、胃腸科受診に対する勧告を要請した。治験責任医師（PI）が入手した報告によると、被験者は IR ドレーンを伴う憩室炎穿孔のため入院しており、2014 年 9 月 18 日に退院した。

2014 年 10 月 14 日に入手した追加情報：造影剤静注を伴う腹部・骨盤コンピュータ断層撮影にて、長いセグメントの S 状結腸憩室炎が認められ、憩室の中の大きな（最大 7 cm）穿孔／膿瘍を伴った。2014 年 9 月 15 日、画像下治療（IR）で経皮的ドレナージ留置を試みたが、安全な窓を見つけることができず、ドレーンは留置されなかった。2014 年 9 月 15 日の血液及び尿培養で増殖は認められなかった。2014 年 9 月 16 日のポータブル胸部 X 線検査では、急性の胸部病変は認められなかった。2014 年 9 月 17 日、IR で経皮的ドレーンを成功裏に留置した。2014 年 9 月 17 日、ドレナージ／膿瘍は多数の白血球（及び）少数のグラム陽性球菌を示した。被験者は 2014 年 9 月 18 日に自宅へ退院した。被験者は 2014 年 10 月 6 日に受診し、軽度の悪心、間欠的な痙攣、及び悪臭便を訴えた。CT スキャンにて、骨盤における空気を含んだ集積が認められたが、コントラストはなく、有意な量の液体は認められなかった。被験者には憩室炎があった。

的を絞った追跡調査質問票から 2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：被験者には憩室炎があった。胸部 X 線検査及び CT を実施した。入院は 2 日以上、7 日未満であった。被験者は、メトロニダゾール及び外科手術による治療を受けた。リスク因子には、免疫抑制が含まれた。被験者は、抗生物質、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の予防的投与を受けていなかった。被験者は、免疫抑制剤治療を受けていた。被験者には生命を脅かす感染はなかった。被験者には日和見感染の既往はなかった。

2015 年 1 月 14 日に入手した追加情報：重篤な有害事象、下腹部膿瘍及び憩室炎穿孔は、両方とも 2014 年 12 月 11 日に回復した。腹部・骨盤コンピュータ断層撮影スキャンを 2014 年 9 月 15 日、2014 年 9 月 17 日、及び 2014 年 9 月 25 日に実施した。胸部 X 線検査を 2014 年 9 月 16 日に実施した。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与は 2014 年 2 月 4 日、腹部膿瘍の事象発現は初回投与から 203 日後、最終投与から 42 日後であり、大腸穿孔の事象発現は初回投与から 221 日後、最終投与から 60 日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹部膿瘍及び大腸穿孔と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-0003
無作為化番号	700014
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK016808
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	急性腎障害

49 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2014 年 5 月 2 日から 2014 年 9 月 26 日まで受けた。

併発疾患には、SLE、及び慢性腎臓病が含まれた。併用薬には、ミコフェノール酸モフェチル及び prednisone が含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 104 日後の 2014 年 8 月 14 日に、中等度 - グレード 2 の急性腎障害が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、手術及び処置（透析）による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は 2014 年 9 月 26 日に中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善せず）。急性腎障害の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、急性腎障害がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。急性腎障害に対して考えられるその他の原因には、試験下の疾患が含まれた。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 8 月 14 日、血中クレアチニン 3.75、血中ナトリウム 125。2014 年 8 月、尿培養の結果は陰性、サイトメガロウイルス検査の結果は陽性であった。

追加詳細：

2015 年 1 月 9 日、被験者は治験終了のためクリニックを受診した。被験者は day 168 の来院をしていなかった。被験者は、ポーチから落ち、検査を受けるために緊急治療室を受診した際に見つかった「腎不全」のため入院していたと治験スタッフに告げた。被験者は、「急性腎損傷」、ループス腎炎、SLE の病歴、転倒歴、高血圧、汎血球減少症の診断で入院した。2014 年 8 月 14 日、血液透析が開始された。被験者は外来で週 3 回の透析を継続している。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：

被験者は腎透析を継続していた。おそらく永続的な問題になる。回復は得られそうにない。その他の情報は入手不能。

2015 年 5 月 6 日に入手した追加情報；

治験責任医師は、本事象は永続的になりそうであり持続しているため、回復日は提供できないことを確認した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了による盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎障害と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US066-0003
無作為化番号	500014
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1061767B
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	ループス胸膜炎、呼吸困難

41 女性被験者（US066-0003）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 8 月 14 日から開始し、非盲検でのベリムマブの週 1 回皮下投与を 2014 年 8 月 20 日から開始した。

既往歴には、深部静脈血栓症、及び肺塞栓症が含まれた。併用薬には、アトルバスタチンカルシウム、デュロキセチン、ミコフェノール酸モフェチル、フロセミド、カリウム塩、ロサルタンカリウム、warfarin sodium、及び prednisone が含まれた。

治験薬の投与開始から 386 日後、非盲検でのベリムマブ投与開始から 15 日後、直近投与から 1 日後の 2014 年 9 月 4 日に、グレード 3 又は重度のループス胸膜炎、及びグレード 3 又は重度の息切れが発現した。被験者は、1 週間前からの胸痛の悪化と、2014 年 9 月 4 日に重症化した息切れを報告した。被験者は 2014 年 9 月 6 日に入院した。心電図正常及びトロポニン値正常で、心イベントは除外された。換気／血流スキャンにて肺塞栓症は除外された。診断は、胸膜炎性胸痛及び息切れを伴う SLE 再燃であった。被験者は、prednisone 及びイブプロフェンによる治療を受けた。非盲検でのベリムマブの投与は継続された。事象は 2014 年 9 月 8 日に回復し、被験者は prednisone 漸減の処方を受けて退院し、最終的に維持量 15 mg とした。治験責任医師は、ループス胸膜炎及び息切れが治験薬及び非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はなく、事象は試験下の疾患が原因の可能性があると判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報；
非盲検での投与開始日は 2014 年 8 月 20 日であった。事象発現日は、非盲検での初回投与から 15 日後であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス胸膜炎及び呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US066-0003
無作為化番号	500014
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK041880
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	胸膜痛

42 女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 8 月 14 日から開始した。

既往歴には、肺塞栓症、深部静脈血栓症、心膜炎、及び心嚢液貯留が含まれた。併発疾患には、SLE が含まれた。併用薬には、アレンドロン酸ナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、デュロキセチン塩酸塩、hydrocodone bitartrate＋パラセタモール、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ロサルタンカリウム、ミコフェノール酸モフェチル、ワルファリン、及びゾルピデム酒石酸塩が含まれた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 125 日後の 2014 年 12 月 17 日に、中等度 - グレード 2 の胸膜痛が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、静脈内輸液（詳細不明）、フロセミド、及び prednisone による治療を受けた（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。胸膜痛の転帰は、2014 年 12 月 19 日に回復であった。

治験責任医師は、胸膜痛がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。胸膜炎に対して考えられるその他の原因には、試験下の疾患が含まれた。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 12 月 17 日、胸部 X 線検査の結果はベースライン時の評価と同様に安定（不明）、心電図の結果はベースライン時の評価と同様に安定（不明）、及びドップラー超音波検査の結果はベースライン時の評価と同様に安定（不明）。

追加詳細：
日付不明、被験者は非盲検でのベリムマブ 200 mg/mL の週 1 回皮下投与を開始した。非盲検でのベリムマブ投与は中断された。治験責任医師は、胸痛が非盲検でのベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。胸痛は、ベリムマブの直近投与から 6 日後に発現した。

被験者は、胸痛及び息切れを訴え、2014 年 12 月 19 日に入院した。被験者には、乾性咳嗽及び下肢腫脹（右よりも左で顕著）も認められ、過去数日間にわたって増強していた。入院中、被験者は静脈内輸液の投与を受け、フロセミドは 40 mg/日に増量され、それと共に prednisone も増量された。被験者は心電図検査、胸部 X 線検査、下肢静脈ドップラー検査及

び臨床検査を受け、全てベースライン時の評価と同様に安定していた。退院時、被験者はフロセミド 40 mg/日を継続し、それと共に prednisone 40 mg/日を 5 日間投与した後に通常の 12.5 mg に戻すよう指示された。2014 年 12 月 19 日の退院時、全ての訴えは回復しており、体調は良くなっていた。入院時に被験者が所持していなかったため、投薬は 1 日遅れとなった。被験者はその他全ての投薬を通常通りに再開し、症状が再発した場合は病院に連絡する予定である。診断は、ループス心膜炎又は筋肉痛又は水分過負荷の可能性。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：

入院日は、2014 年 12 月 12 日から 2014 年 12 月 19 日に変更された。被験者は、フロセミド、アスピリン、モルヒネ、及び prednisone による治療を受けた。

2015 年 6 月 12 日、治験終了による盲検解除が行われた。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与は 2014 年 8 月 20 日、事象発現は初回投与から 119 日後であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、胸膜痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US073-0004
無作為化番号	500003
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1046522A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	急性腎不全

37 歳の女性被験者（US073-0004）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2012 年 7 月 2 日から開始した。

関連病歴は SLE であった。

2018 年 10 月 17 日、被験者は診療所を受診し、クレアチニン値が上昇していた（結果は未報告）。被験者は輸液に耐えられず、全般的に気分が悪かったと報告した。被験者は病院に送られ、入院した。

2013 年 10 月 18 日、治験薬の投与開始から 473 日後、直近投与から 9 日後に、グレード 3 又は重度の急性腎不全が発現した。被験者は入院した。塩化ナトリウムで治療された。2013 年 10 月 17 日、尿培養は< 10,000 CFU/mL、皮膚菌叢は正常、これまでのところ増殖なし。ナトリウム 67 mmol/L、尿中クレアチニン 28.3（30～125）であった。クレアチニン値は、2014 年 10 月 18 日の 1.9 mg/dL から 2013 年 10 月 22 日の 0.9 mg/dL の範囲であった（基準範囲：0.6～1.3 mg/dL）。白血球数は 2013 年 10 月 18 日の 4.35×1000 /mm^3 から 2013 年 10 月 22 日の 8.77×1000 /mm^3 の範囲であった（基準範囲：5～10）。赤血球数は 2013 年 10 月 18 日～2013 年 10 月 22 日に 3.35～3.45×10^6/mm^3 の範囲であった（基準範囲：4.1～5.4）。ヘモグロビンは、2013 年 10 月 18 日の 8.3 gm/dL から 2013 年 10 月 22 日の 8.5 gm/dL の範囲であった（基準範囲：12-16）。治験薬の投与は中断された。2014 年 10 月 22 日に腎不全は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、急性腎不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は脱水が原因であったかもしれないと判断した。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH008-0001
無作為化番号	600099
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1083431A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	結核、ブドウ球菌性尿路感染

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）20 剤形の週 1 回投与を 2013 年 4 月 26 日から受け、非盲検でのベリムマブ（皮下）200 mg/mL の週 1 回投与を 2014 年 4 月 25 日から受けた。

これまでに投与された製剤には抗結核薬が含まれ、関連反応は薬物誘発性肝損傷（抗結核薬に続発する薬物誘発性肝炎）であった。併発疾患は尿路感染症であった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム＋エルゴカルシフェロール（炭酸カルシウム、ビタミン D）が含まれていた。

2014 年 7 月 24 日、治験薬の投与開始から 454 日後、ベリムマブの直近投与から 55 日後に、グレード 2 又は中等度の複雑性尿路感染が発現した。2014 年 7 月 26 日、治験薬の投与開始から 456 日後、ベリムマブの直近投与から 57 日後に、グレード 2 又は中等度の骨盤膿瘍（右仙腸関節、恐らく骨関節に拡大する右骨盤膿瘍）が発現した。被験者は入院した。被験者は、1 週間の病歴（持続する発熱と側腹部痛）のため入院した。2014 年 7 月 15 日から、（腸球菌の培養所見を伴う）尿路感染症に対してシプロフロキサシンを投与されていた。2014 年 7 月 21 日の再尿検査は、膿尿の持続を示した（高倍率視野当たり 60～70）。発熱と側腹部痛が持続していた。2014 年 7 月 24 日、精密検査のために入院した。入院時、血圧 100/70 mm Hg、脈拍 84 /min、呼吸数 20 /min、体温 37.5℃であった。2014 年 7 月 24 日、血清クレアチニン 109 umol/L（正常範囲：46～92）、2014 年 7 月 24 日の血液培養は 5 日後に増殖を示さず、2014 年 7 月 24 日の尿培養は尿 1 mL 当たり 4000 コロニーの表皮ブドウ球菌を示した。細菌数が少ないため、感受性試験は実施されなかった。2014 年 7 月 26 日、腹部全体の MRI（造影剤使用）は、右骨盤領域に周縁が増強された卵形病巣を示し、本病巣は右仙腸関節に広がり、骨髄炎の可能性がある膿瘍形成、微量の骨盤液、脾腫、隆起した左副腎、複数の両側性腎梗塞、右腸骨筋の炎症、微量の右胸水と関連していると思われる。感染症は関連骨髄炎を伴う結核性膿瘍と評価された。結核を標的とした監視下療法を受け、膿瘍の除去と骨髄炎のデブリドマンのために整形外科手術を受けた。この間に、被験者に咳嗽が認められ、ピペラシリン＋タゾバクタム、パラセタモール、プソイドエフェドリン、アモキシシリン三水和物、アンブロキソールによる治療が行われた。2014 年 7 月 27 日、血清クレアチニンは 122 umol/L（正常範囲：46～92）、赤血球沈降速度（ESR）45 mm/hr（正常範囲：0.00～20.00）であった。ベリムマブの投与は中断された。報告時、両事象は未回復。治験責任医師は、尿路感染及び骨盤膿瘍が治験薬及びベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があり、複雑性尿路感染は治験下の疾患と関連があるかもしれず、骨盤膿瘍は治験薬

と関連があるかもしれないと判断した。関連検査：臨床検査：診断検査：2014 年 7 月 26 日、腹部 MRI（造影剤使用）：右骨盤領域に周縁が増強された卵形病巣が認められ、本病巣は右仙腸関節に広がり、骨髄炎の可能性がある膿瘍形成、微量の骨盤液、脾腫、隆起した左副腎、複数の両側性腎梗塞、右腸骨筋の炎症、微量の右胸水と関連していると思われる。2014 年 8 月 8 日、膿瘍の結核培養の結果を待っている。虫垂の組織病理学的検査によりうっ血性虫垂炎が明らかになった。輸血後の術後血球数は、ヘモグロビン 117 g/L、白血球数 4.7×10^9 /L、分葉核球が 80%で優勢であった。2014 年 8 月 11 日：胸部 X 線検査で、両肺に散在する結節状の陰影が認められ、粟粒結核症、びまん性間質性肺炎、肺転移の可能性があった。2014 年 8 月 14 日：絶対血液ガスの結果：pH 7.51（正常範囲：7.35～7.45)、pCO_2 28 mm Hg（正常範囲：35～45）、pO_2 83 mm Hg（正常範囲：80～100）、SaO_2 97%（正常範囲：90～100）、HCO_3 22 mmol/L（正常範囲：22～26）、BE（塩基過剰）1（正常範囲：+/- 2）。2014 年 8 月 19 日：左右の腕の血液培養は 5 日後に増殖なし。2014 年 8 月 20 日、創傷から分泌された体液のグラム染色は細菌を示さなかった。2014 年 8 月 20 日、右足の創傷分泌物は結核菌陽性であった。2014 年 8 月 20 日、胸部の造影剤増強 CT は、両肺の網状顆粒状陰影が肺胞コンポーネントを伴う粟粒 PTB などの感染過程と関連しうることを示した。脾臓と比較した肝臓の弱陰影は、脂肪の浸潤性変化だと考えられた。脾臓が腫大し、左副腎は隆起している。2014 年 8 月 27 日、二本鎖 DNA は正常（30 IU/mL 未満）。活動性パーセント（正常範囲：70～130%）：2014 年 9 月 9 日、133%。診断検査結果（他に明記していない限り、正常値は提示されなかった）：2014 年 7 月、体温測定結果は発熱、尿培養結果は腸球菌であった。2014 年 7 月 21 日、尿検査結果は膿尿、60～70。2014 年 7 月 24 日、血液培養結果は増殖なし。血圧は 100/70 mm Hg、体温 37.5℃、脈拍 84 /min、呼吸数 20 /min、血清クレアチニン 109 umol/L（正常低値：46、正常高値：92）、尿培養結果は表皮ブドウ球菌 4000 コロニーであった。2014 年 7 月 27 日、ESR 45 mm/hr（正常低値：0.00、正常高値：20.00）、血清クレアチニン 122 umol/L（正常低値：46、正常高値：92）であった。2014 年 8 月 5 日、ヘマトクリット 0.26 /L（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 87 g/L（正常低値：110、正常高値 150）、リンパ球 0.15（正常低値：0.20、正常高値：0.40）、単球 0.08（正常低値：0、正常高値：0.07）、血小板数 237（正常低値：150、正常高値：400）、白血球数 5.7（正常低値：4.5、正常高値 10）であった。2014 年 8 月 8 日、抗酸菌培養結果は増殖なし、培養結果は増殖陰性（骨盤膿瘍）、好酸球数は 0.02（正常低値：0.00、正常高値：0.05）、グラム染色結果は微生物なし（骨盤膿瘍）、ヘマトクリット 0.35 /L（正常範囲：0.37～0.47）、ヘモグロビン 117 g/L（正常範囲 110～150）、リンパ球 0.08（正常範囲：0.20～0.40）、単球 0.10（正常範囲：0.00～0.07）、血小板数 360×10^9 /L（正常範囲：150～400）、赤血球数 4.08 mmol/L（正常範囲：3.9～6.4）、分葉核好中球数 0.80（正常範囲：0.50～0.70）、白血球数 4.7×10^9 /L（正常範囲：4.5～10）であった。2014 年 8 月 11 日、尿中グルコース陰性（正常高値：0）、尿中蛋白微量（正常高値：0）、尿中赤血球 2～4（正常高値：0）、尿比重 1.010（正常低値：1.000、正常高値：1.030）、尿中白血球陽性 4～6（正常高値：0）、尿 pH 結果は 7（正常高値：7）であった。2014 年 8 月 14 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 17 u/L（正常低値：0、正常高値 48）、クレアチニン 71 mmol/L（正常範囲：46～92）、乳酸脱水素酵 1002 u/L（正常範囲：313～616）、尿酸

344（正常範囲：149～369）であった。2014 年 8 月 15 日、尿培養で増殖なし。2014 年 8 月 16 日、直接ビリルビン 82.3 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、総ビリルビン 98 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中間接ビリルビン 15.7 umol/L（正常範囲：0～19）、血中間接ビリルビン 33 umol/L(正常範囲：0～19)であった。 2014 年 8 月 17 日、A/G 比 0.74（正常範囲：1.5～2.1）、アルブミン 26 g/L（正常範囲：35～50）、総蛋白 61 g/L（正常範囲：63～82）であった。2014 年 8 月 19 日、クレアチニン 68 mmol/L（正常範囲：46～92）PCO_2 は 25 mmHg（正常範囲：35～45）であった。2014 年 8 月 23 日、アルブミン 27 g/L（正常範囲：35～50）、直接ビリルビン 15 umol/L（正常範囲：0～ 5）、総ビリルビン 48 umol/L（正常範囲 0～72）、ヘモグロビン 87 g/L（正常範囲：110～150）であった。2014 年 8 月 27 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 83 u/L（正常範囲：0～48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 148 u/L（正常範囲：0～42）、血中アルカリホスファターゼ 708 u/L（正常範囲：20～125）、血中ビリルビン 52 umol/L（正常範囲：0～72）、血中乳酸脱水素酵素 442 u/L（正常範囲：0～250）、補体因子 C3 は 156 g/L（正常範囲：0.90～1.80）、γ グルタミン酸転移酵素 1353 u/L（正常範囲：0～45）、ヘマトクリット 0.34（単位不明）（正常範囲：0.35～0.46）、ヘモグロビン 106 g/L（正常範囲：120～156）、赤血球数 6.0 mmol/L（正常範囲：3.9～-6.4）、尿中蛋白／クレアチニン比 1.54（正常範囲：0.015～0.22）であった。2014 年 9 月 2 日、赤血球数 5.5 mmol/L（正常範囲：3.9～6.4）であった。2014 年 9 月 9 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 94 u/L（正常範囲：0～48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 79 u/L（正常範囲：0～42）、抱合型ビリルビン 18.2 umol/L（正常範囲：0～5）、血中アルカリホスファターゼ 546 u/L（正常範囲：20～125）、血中ビリルビン 32.7 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中非抱合型ビリルビン 14.5 umol/L（正常低値：0、正常高値：19）、ヘマトクリット 0.40（正常低値：0.35、正常低値：0.46）、ヘモグロビン 133 g/L（正常低値：120、正常高値：156）、国際標準化比 0.85（正常高値：13.2 未満）、尿中赤血球 4～7（正常低値：0、正常高値：5）、尿中白血球は多数（正常低値：0、正常高値：5）。2014 年 9 月 10 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 111 u/L（正常低値：0、正常高値：48）であった。2014 年 9 月 10 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 85 u/L（正常低値：0、正常高値：42）、血中アルカリホスファターゼ 564 u/L（正常低値：20、正常高値：125）、血中ビリルビン 22 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中乳酸脱水素酵素 243 u/L（正常低値：0、正常高値：250）、γ グルタミン酸転移酵素 785 u/L（正常低値：0、正常高値：45）、ヘマトクリット 0.348（正常低値：0.35、正常高値：0.46）、ヘモグロビン 113 g/L（正常低値：120、正常高値：156）、赤血球数 7.0 mmol/L（正常低値：3.9、正常高値：6.4）であった。2014 年 9 月 18 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 122 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、抱合型ビリルビン 20.1 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、抱合型ビリルビン 18.2 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、血中ビリルビン 33.2 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中非抱合型ビリルビン 13.3 umol/L（正常低値：0、正常高値：19）、ヘマトクリット 0.32（正常低値：0.35、正常高値：0.46）、ヘモグロビン 107 g/L（正常低値：120、正常高値：156）であった。2014 年 9 月 25 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 88 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 81 u/L（正常低値：0、正常高値：

42）、血中アルカリホスファターゼ 488 u/L （正常低値：20、正常高値：125）、血中ビリルビン 30 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中乳酸脱水素酵素 274 u/L（正常低値：0、正常高値：250）、γ グルタミン酸転移酵素 843 u/L（正常低値：0、正常高値：45）、ヘマトクリット 0.34（正常低値：0.35、正常高値：0.46）、ヘモグロビン 107 g/L（正常低値：120、正常高値：156）であった。2014 年 9 月 29 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 39 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 32 u/L（正常低値：0、正常高値：42）、 抱合型ビリルビン 4 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、抱合型ビリルビン 4 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、血中ビリルビン 17 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、血中非抱合型ビリルビン 13 umol/L（正常低値：0、正常高値：19）であった。2014 年 10 月 5 日、血中カリウム 3.0 mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.1）、血中ナトリウム 143 mmol/L（正常低値：137、正常高値：145）、血中尿素 3.74 mmol/L（正常低値：2.5、正常高値：6.1）、ヘマトクリット 0.39 /L（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 130 g/L（正常低値：110、正常高値：150）、リンパ球 15（正常低値：0.20、正常高値：0.40）、血小板数 398 $\times 10^9$ /L（正常低値：150、正常高値：400）、分葉核好中球数 71（正常低値：0.50、正常高値：0.70）、血清クレアチニン 86.0 umol/L（正常低値：46、正常高値：92）、白血球 10.5$\times 10^9$ /L（正常低値：4.5、正常高値：10）であった。2014 年 10 月 20 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 87 u/L（正常低値：0、正常高値：48）であった。2014 年 10 月 20 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 44 u/L（正常低値：0、正常高値：42）であった。2014 年 10 月 21 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 75 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 37 u/L（正常低値：0、正常高値：42）、細菌検査結果は多数 (正常高値：陰性)、血中アルカリホスファターゼ 178 u/L（正常低値：20、正常高値：125）、血糖値 8.5 mmol/L（正常低値：3.9、正常高値：6.4）、血中カリウム 3.8 mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.1）、血中ナトリウム 140 mmol/L（正常低値：137, 正常高値：145）、血中尿酸 690 mmol/L（正常低値：150、正常高値：400）、γ グルタミン酸転移酵素 238 u/L（正常低値：0、正常高値：45）、ヘマトクリット 0.35 /L（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 119 g/L（正常低値：110、正常高値：150）、リンパ球 7.3（正常低値：0.20、正常高値：0.40）、血小板数 363$\times 10^9$ /L（正常低値：150、正常高値：400）、尿中蛋白+1（正常高値：陰性）、尿中赤血球 25～50（正常低値：0、正常高値：5）、分葉核好中球数 89.7（正常低値：0.50、正常高値：0.70）、白血球数：8.5$\times 10^9$ L（正常低値：4.5、正常高値：10）、白血球数 10～15（単位不明）（正常低値：0、正常高値：5）であった。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：

非盲検のベリムマブの投与開始日は 2014 年 4 月 25 日であった。事象用語の骨盤膿瘍は、結核性膿瘍の可能性が非常に高い、右仙腸関節に広がる右骨盤膿瘍に修正された。4 剤併用抗 TB 薬（固定用量配合）、イソニアジド（INH）、リファンピン（RIF）、エタンブトール（EMB）、ピラジナミド（PZA）による治療を受けた。介入放射線科医は、膿瘍の場所にアクセスできず、従って仙腸関節の生検を実施すべきだと言った。被験者は 38.5℃の発熱を経験した。2014 年 8 月 6 日、被験者は膿瘍の開放ドレナージのための試験開腹手術が予定されていた。2014 年 8 月 4 日の診断結果は、PTT 36.7 sec（正常値 29 sec）、プロトロンビン

時間 16.6 sec（正常値 13 sec）であった。2014 年 8 月 5 日、ヘモグロビン 87（100～150）、ヘマトクリット 0.26（0.37～0.47）、白血球数 5.7×10^9 /L（4.5～10）、リンパ球 0.15（0.20～0.40）、低ヘモグロビン値 87 g/L（110～150）であった。ビタミン K とオメプラゾールの投与が開始され、経口 prednisone はヒドロコルチゾンに切り替えられ、赤血球 1 パックが輸血された。腹部圧痛が認められた。

2014 年 8 月 7 日に標的追跡調査質問表から入手した追加情報：
感染症は骨盤膿瘍、右仙腸関節で、推定病原菌は結核菌である。血液培養は 5 日後に増殖を示さなかった。尿培養は表皮ブドウ球による細菌感染を示した。開腹手術後に組織培養を行った。入院期間は 7 日を超えていた。抗生物質の経口投与及び静脈内投与が行われた。リスク因子に長期ステロイド使用が含まれていた。被験者は予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与を受けていなかった。手術を待っているところであった。prednisone が投与されていた。治療薬の投与前に、生命を脅かす感染症にかかったことはなかった。日和見感染歴はなかった。

2014 年 8 月 15 日に入手した追加情報：
結核性膿瘍（結核性膿瘍の可能性が非常に高い、右仙腸関節に広がる右骨盤膿瘍）は改善した。試験開腹手術が 2014 年 8 月 7 日に予定されていた。手術に備えて、濃厚赤血球 2 単位、メトクロプラミド、ラニチジン、ヒドロコルチゾン、セフォタキシムを投与された。手術所見に、右仙腸関節の波動領域を伴う 6×6 cm の十分に被膜に覆われた膿瘍が含まれていた。膿瘍を吸引し、その後切開が行われた。虫垂切除も行われた。2014 年 8 月 8 日、骨盤膿瘍の検査結果は、グラム染色で微生物はなく、抗酸菌スミア陰性、培養及び感受性試験で増殖は認められなかった。2014 年 8 月 8 日の全血球数の注目すべき所見は、赤血球数 4.08×10^{12} /L（正常範囲：4.50～5.50）、ヘマトクリット 0.35（正常範囲：0.37～0.47）、単球 0.10（正常範囲：0.00～0.07）、リンパ球 0.08（正常範囲：0.20～0.40）、分葉核好中球 0.80（正常範囲：0.50～0.70）で、血小板数、ヘモグロビン、白血球数、好酸球数は正常範囲内であった。膿瘍からの結核培養を待っているところであった。虫垂の組織病理学的検査から、うっ血性虫垂炎が明らかになった。輸血後の術後血球数は、ヘモグロビン 117 g/L、白血球数 4.7×10^9 /L、分葉核球が 80%で優勢であった。抗生物質の静脈内投与が開始された。術後に被験者に発熱はなく、prednisone が静脈内投与された。2014 年 8 月 10 日通常食を食べ、抗結核薬は継続された。2014 年 8 月 11 日、発熱と咳嗽が発現した。胸部 X 線検査で、両肺に散在する結節状の陰影が認められ、粟粒結核症、びまん性間質性肺炎、肺転移の可能性があった。2014 年 8 月 11 日に実施した尿検査で注目すべき所見は、微量蛋白、高倍率視野当たり 2～4 の赤血球（正常値：0/ hpf）、高倍率視野当たり 4～6 の白血球（正常値：0/ hpf）、尿培養は陰性であった。被験者はアジスロマイシンで治療された。腋窩に紅斑があり、カンジダ性間擦疹と診察され、クロトリマゾールで治療された。2014 年 8 月 14 日、軽度の強膜黄疸が認められ、結核薬が原因だと考えられた。2014 年 8 月 14 日、絶対血液ガスの結果は、pH 7.51（正常範囲：7.35～7.45）、pCO2 28 mm Hg（正常範囲：35～45）、pO2 83 mm Hg（正常範囲：80～100）； SaO2 97%（正常範囲：90～100）；HCO3 22 mmol/L（正常範囲：22～26）、BE（塩基過剰）1（正常範囲：+/-2）。2014 年 8 月 14 日、クレアチニン 71 mmol/L（正常範囲：46～92）、乳酸脱水素酵素 1002 u/L（正常範囲：313～616）、アラ

ニンアミノトランスフェラーゼと尿酸は正常範囲内であった。2014 年 8 月 15 日、尿培養は増殖を示さなかった。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：

発熱が持続していた。Tmax は 38～38.5 であった。強膜黄疸が認められた。ステロイドの用量が prednisone 40 mg に増量された。その後、黄疸の悪化のため抗 TB 薬の投与が中断され、最終投与は 2014 年 8 月 17 日であった。切開部位に低アルブミン血症（26 g/dL）に起因する漿液腫があった。2014 年 8 月 19 日、腹痛及び発熱と関連した水様軟便が発現した。便検査の結果は正常で、2 つの異なる部位の血液培養はどちらも陰性であった。間欠的な乾性咳嗽と呼吸困難もみられた。2014 年 8 月 16 日、直接ビリルビン 82.3 umol/L、間接ビリルビン 15.7 umol/L、総ビリルビン 98 umol/L（3～22）であった。2014 年 8 月 17 日、総蛋白 61 g/L、アルブミン 26 g/L、A/G 比 0.74 であった。2014 年 8 月 19 日、クレアチニン 68 umol/L、PCO_2 25 mmHg、PO_2 190 mmHg、PH 7.45、SO_2 100%、HCO_3 17、BE -5 であった。2014 年 8 月 20 日、造影剤増強胸部 CT は、両肺の網状顆粒状陰影が肺胞コンポーネントを伴う粟粒 PTB などの感染過程と関連しうることを示した。脾臓と比較した肝臓の弱陰影は脂肪の浸潤性変化だと考えられた。両腎の石灰性陰影は石を示していた。脾臓が腫大し、左副腎は隆起している。右足背側の軟部組織の吸引は 2×3 cm であった。2014 年 8 月 20 日、右足の創傷分泌物は結核菌陽性であった。Rpo B 遺伝子突然変異は陰性であった。4 日目のメロペネム投与後に、既に被験者に発熱はなかった。8 月 23 日、ヘモグロビン低値、低アルブミン血症が認められ、高ビリルビン血症は改善していた。2014 年 8 月 23 日、ヘモグロビン 87 g/L（110～150 g/L）、直接ビリルビン 15 umol/L、間接ビリルビン 33 umol/L、総ビリルビン 48 umol/L（3～22）、ALT 54 U/L（9～52）、WBC 7.5×10^9 /L、リンパ球 0.15、血小板数 393×10^9 /L であった。濃縮 RBC が輸血された。被験者は軽度の輸血反応を経験し、ジフェンヒドラミンを投与された。ピペラシリン+タゾバクタム、パラセタモール、プソイドエフェドリン、アモキシシリン三水和物、アンブロキソール、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、塩酸エタンブトール、クロトリマゾール、メロペネム、ビタミン B 複合体、ラセカドトリル、エトリコキシブ、ジフェンヒドラミン、オメプラゾールで治療された。抗 TB 薬の再開が予定された。2014 年 8 月 27 日、被験者は退院した。複雑性尿路感染は 2014 年 8 月 11 日に回復。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

2014 年 7 月 24 日、治験薬の投与開始から 1 年と 55 日後、ベリムマブの直近投与から 65 日後に、被験者は中等度、グレード 2 の複雑性尿路感染を発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象は、2014 年 7 月 24 日の重度、グレード 3 の結核性膿瘍で、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、ピペラシリン+タゾバクタム、パラセタモール、プソイドエフェドリン、アモキシシリン、アンブロキソール、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、クロトリマゾール、メロペネム、詳細不明のビタミン B（ビタミン B 複合体）、ラセカドトリル、エトリコキシブ、ジフェンヒドラミン、オメプラゾールで治療された。尿路感染症の転帰は、2014 年 8 月 11 日に回復。付加的な事象の結核性膿瘍の転帰は、軽快。

詳細の追加：

2014 年 8 月 27 日、被験者は退院し、抗結核菌に起因する薬物誘発性肝炎が持続していたため肝機能検査で密接なモニタリングが行われた。1 週間後の 2014 年 9 月 2 日、追跡調査を行い、依然黄疸が認められ、それと関連してアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γ グルタミン酸転移酵素、乳酸脱水素酵素値の上昇が認められた。ビリルビン値も上昇し、尿中蛋白／クレアチニン比、二本鎖 DNA レベルの上昇に加えて軽度の貧血も見られた。抗結核薬は、トランスアミナーゼが正常値又は容認可能な値に戻るまで依然として中断されている。その後、治験薬は 3 ヵ月以上休薬しているが、検査は重大な蛋白尿を示している。ループス活動性に対して 1 日量 30 mg の prednisone が適応され、他の薬剤は継続された。右足の膿瘍は、制限中に吸引され、圧痛が認められなかったため、改善が観察された。2014 年 9 月 10 日の追跡調査で、黄疸や強膜黄疸の消散は認められなかった。依然としてアルカリホスファターゼ、直接ビリルビン、AST/ALT レベルは高かった。貧血は回復し、軽度の肺炎と沈降物、及び高血糖が見られた。抗 TB 薬は依然中断されていたが、抗 TB 薬を開始する前に、全てのパラメータが正常値に近いかを調べるために 2 週間後（9 月末）に再臨床検査を行う予定であったが、抗生物質が投与された。2014 年 9 月 29 日に再臨床検査を受け、ビリルビン、AST、ALT 値は次の 2014 年 10 月 1 日の来院で正常値を示し、抗結核薬（イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール）は 19 日間に、徐々に全投与量まで戻され、薬物反応はなかった。被験者は再導入過程に耐えることができた。

2015 年 2 月 20 日に入手した追加情報：

結核性膿瘍の転帰は、回復に更新された（2014 年 11 月 1 日）。診断結果：2014 年 9 月 9 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）94 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）79 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、抱合型ビリルビン 18.2 umol/L（正常低値：0、正常高値：5）、血中アルカリホスファターゼ 546 u/L（正常低値：20、正常高値：125）、血中ビリルビン 32.7 umol/L（正常低値：0、正常高値：72）、非抱合型ビリルビン 14.5 umol/L（正常低値：0、正常高値：19）、ヘマトクリット 0.40（単位不明）（正常低値：0.35、正常高値：0.46）、ヘモグロビン 133 g/L（正常低値：120、正常高値：156）、国際標準化比 0.85（正常高値：1.2 以下）、活動性パーセント（正常範囲：70～130%）2014 年 9 月 9 日 133%、尿中蛋白は微量（正常高値：陰性）、プロトロンビン時間 11.7 sec（正常高値：13.2 未満）、尿中赤血球 4～7（単位不明）（正常低値：0、正常高値：5）、尿中白血球は多数（正常値：0）。2014 年 10 月 20 日、AST 44 u/L（正常低値：0、正常高値：42）。2014 年 10 月 21 日、ALT 75 u/L（正常低値：0、正常高値：48）、AST 37 u/L（正常低値：0、正常高値：42）、細菌検査は多数（正常高値：陰性）、血中アルカリホスファターゼ 178 u/L（正常低値：20、正常高値：125）、血糖値 8.5 mmol/L（正常低値：3.9、正常高値：6.4）、血中カリウム 3.8 mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.1）、血中ナトリウム 140 mmol/L（正常低値：137、正常高値：145）、血中尿酸 690 mmol/L（正常低値：150、正常高値：400）、γ グルタミン酸転移酵素 238 u/L（正常低値：0、正常高値：45）、ヘマトクリット 0.35 /L（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 119 g/L（正常低値：110、正常高値：150）、リンパ球 7.3（正常低値：0.20、正常高値：0.40）、血小板 363 $\times 10^9$ /L（正常低値：150、正常高値：400）、尿中蛋白+1 不明

（正常高値：陰性）、尿中赤血球 25～50 不明（正常低値：0、正常高値：5）、分葉核好中球数 89.7（正常低値：0.50、正常高値：0.70）、白血球数 8.5 $\times 10^9$ /L（正常低値：4.5、正常高値：10）、尿中白血球 10～15（正常低値：0、正常高値：5）であった。

詳細の追加：

2014 年 10 月 1 日に抗結核薬を再導入以降、被験者はこれらの薬剤の毎日の摂取に耐えることができ、2014 年 10 月 12 日から 4 剤併用療法で完全投与が行われている。抗結核薬摂取 3 週目の再検査で AST 値と ALT 値は正常値又は正常値に近い値に戻り、以前に吸引した右足の膿瘍は、2014 年 10 月 21 日の最終来院時に再蓄積は認められなかった。被験者の体調は良好で、黄疸はなかった。2014 年 11 月 1 日で抗結核薬の再摂取から 1 ヵ月が経過し、被験者は反応しており、全治療コースを完了する予定である。

2015 年 3 月 24 日に入手した追加情報：

SAE 用語の尿路感染症は、複雑性ブドウ球菌性 UTI に変更された。治験責任医師は、複雑性ブドウ球菌性尿路感染が治験薬及びベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があり、複雑性ブドウ球菌性尿路感染が試験下の疾患と関連があるかもしれないと判断した。

治験依頼者の見解：

ブドウ球菌性尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PH008-0006
無作為化番号	600240
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PH2015GSK032767
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	胃腸炎、脱水

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 11 月 20 日から 2015 年 3 月 10 日まで受けた。

併用薬には prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、アロプリノール、ロサルタン、パントプラゾールが含まれていた。

2015 年 3 月 10 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 110 日後、直近投与から 0 分後に、軽度 - グレード 1 の急性胃腸炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象は、2015 年 3 月 10 日の軽度 - グレード 1 の脱水で、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、ラセカドトリル、ヒヨスチン・ブチルブロマイド、アンピシリン＋スルバクタム、メトクロプラミドで治療された。急性胃腸炎の転帰は 2015 年 3 月 11 日に回復。脱水を含む随伴症状は 2015 年 3 月 11 日に回復。

治験責任医師は、急性胃腸炎及び脱水がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：2015 年 3 月 11 日の便サンプルは病原体を示さなかった。2015 年 3 月 11 日のセグメントは 0.83（0.50～70）で、単位は提示されなかった。
尿検査：蛋白陰性、糖陰性、赤血球及び白血球は 4～6 kpf（2015 年 3 月 11 日）、比重 1.010（正常範囲：1.000～1.030）であった。診断結果（他に明記されていない限り、正常値は提示されなかった）：2015 年 3 月 11 日、血中カリウム 3.8 mmol/L（正常低値：3.5、正常高値：5.1）、血圧 130/80（単位不明）、血中ナトリウム 135 mmol/L（正常低値：137、正常高値：145）、体温 35.7℃、好酸球数 0.02（単位不明）（正常低値：0、正常高値：0.05）、ヘマトクリット 0.361（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 120 g/L（正常低値：110、正常高値：150）、リンパ球数 0（単位不明）（正常低値：0.20、正常高値：0.40）、単球数 0.09（単位不明）（正常低値：0、正常高値：0.07）、血小板数 303×10^9 /L（正常低値：150、正常高値：400）、呼吸数 19 /min であった。2015 年 3 月 12 日、好酸球数 0.02（単位不明）（正常低値：0、正常高値：0.05）、ヘマトクリット 0.321（正常低値：0.37、正常高値：0.47）、ヘモグロビン 107 g/L（正常低値：110、正常高値：150）、単球数

0.09（単位不明）（正常低値：0、正常高値：0.07）、血小板数 236×10^9 /L（正常低値：150、正常高値：400）であった。

詳細の追加：
被験者は 2014 年 11 月 18 日から、非盲検のベリムマブを投与された。本事象は直近のベリムマブの非盲検投与と同日に生じた。非盲検のベリムマブに対してとられた処置は、変更なしであった。治験責任医師は、急性胃腸炎がベリムマブ又はプラセボ又は非盲検のベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

昼食後に、重度の悪心及び嘔吐を伴う腹痛が発現し、血液を含まない黄色を帯びた水様便の頻繁な発症を伴った。被験者は、発熱や頭痛は否定し、ロペラミドを使用したが、症状は軽減されなかった。水様下痢が持続し、腹痛が増加したため、被験者は入院した。検査の結果、腹部は柔らかく圧痛はなく、肝脾腫大はなかった。

2015 年 4 月 15 日に入手した追加情報：
腹痛と下痢に対し点滴による水分補給及び薬剤投与を受けたことで、被験者の体調は良くなり始めた。ストレス胃炎と関連のある他の腹痛を防ぐために、パントプラゾール錠 40 mg/日の経口投与を開始した。それ以外に報告された臨床検査は、発熱と血尿、及び軽度の無口症（BUN／クレアチニン値上昇）を示した。水分補給の目的で 3L の生理食塩水の静注を受けた。翌日（2015 年 3 月 12 日）、被験者は、腹痛や発熱はなく、尿量は適量だと報告した。全血球数は白血球増加症の改善を示した（14.1 から 9.4）。被験者は、スルタミシリン 750 mg（1 日 3 回）10 日間とパラセタモール 100 mg（1 日 3 回）5 日間を継続するよう指示され、同日の夕方に退院した。他のループス関連薬（prednisone、MMF、アロプリノール、ロサルタン、アムロジピン）は全て維持薬として継続された。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎及び脱水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US081-0004
無作為化番号	700019
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2014GSK005079
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	腹痛、深部静脈血栓症

26 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 8 月 20 日から開始した。

併発疾患は、抗リン脂質症候群であった。

2014 年 9 月 25 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 36 日後に、中等度 - グレード 2 の側腹部痛が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象は、2014 年 9 月 29 日の中等度 - グレード 2 の急性右下肢深部静脈血栓症で、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。ヘパリン（詳細不明）、prednisone、モルヒネ、ketorolac、エノキサパリンナトリウムによる治療を受けた。側腹部痛の転帰は、2014 年 10 月 4 日に回復。付加的な事象、急性右下肢深部静脈血栓症の転帰は、2014 年 10 月 4 日に回復であった。

治験責任医師は、側腹部痛及び急性右下肢深部静脈血栓症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：2014 年 9 月 29 日右下肢の静脈ドップラー超音波。入院第 1 日目に、両側下肢のドップラー超音波検査を実施し、右膝窩静脈と後脛骨静脈がかかわる右下肢 DVT の新規発症が明らかになった。肺換気／灌流（V/Q）スキャンは、肺塞栓症陰性であった。2014 年 9 月 29 日の胸部 X 線検査は、胸膜肥厚に対して安定した微量の右胸水を示した。急性心肺プロセスは認められなかった。完全代謝パネルに目立った所見はなかった。尿検査は、白血球エステラーゼ陰性、アルブミン 1+、血液陰性、WBC 1、RBC 2 であった。2014 年 10 月 2 日の造影剤を用いた腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影は、腎周囲に非特異的で永続的な対称性尿路上皮超増強を示したが、それ以外に重大な病態や急性プロセスはなかった。尿検査は正常で、入院期間を通して発熱はなかった。

診断結果（他の明記されていない限り、正常値は提示されなかった）：2014 年 9 月 29 日、活性化部分トロンボプラスチン時間 33.1 sec、国際標準化比 1.0、プロトロンビン時間は 13.7 sec、白血球数 5.6（単位不明）であった。

詳細の追加：

2014 年 8 月 19 日、被験者は非盲検のベリムマブ 200 mg/mL 週 1 回の投与に登録された。非盲検のベリムマブに対してとられた処置はなかった。治験責任医師は、側腹部痛及び急性右下肢深部静脈血栓症が非盲検のベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

被験者は、入院日の 5 日前に始まった右下肢痛と腫脹の進行性悪化の病歴があった。疼痛は当初耐えられるもので体重を支えることができたが、入院の 1 日前に、適切に歩行することができなくなった。側腹部痛の病因は不明。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛及び深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH009-0013
無作為化番号	800130
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PH2015GSK009882
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	皮下膿瘍、ループス脳炎、肺炎

34 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 9 月 2 日から開始した。

併発疾患は、SLE であった。

2014 年 12 月 22 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 111 日後、直近投与から 6 日後に、中等度 - グレード 2 の腋窩膿瘍が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。付加的な事象は、2015 年 1 月 18 日の中等度 - グレード 2 の市中肺炎、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」、2015 年 1 月 23 日の中等度 - グレード 2 のループス脳炎、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者はセファレキシン、アモキシシリン、クラブラン酸、ピペラシリン＋タゾバクタム、prednisone、シプロフロキサシン、カルシウム＋エルゴカルシフェロール、硫酸鉄、カリウム（詳細不明）、ドンペリドン、カルベジロール、ジゴキシン、オメプラゾール、パラセタモール、ヒドロコルチゾン、オランザピン、クロナゼパム、クエチアピン、ミダゾラムで治療された。腋窩膿瘍の転帰は 2015 年 2 月 2 日に回復。付加的な事象の転帰については、市中肺炎は 2015 年 1 月 30 日に回復、ループス脳炎は軽快であった。

治験責任医師は、腋窩膿瘍、市中肺炎、及びループス脳炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。腋窩膿瘍の原因として他に考えられるのは治験下の疾患であった。市中肺炎の原因として他に考えられるのは治験下の疾患であった。ループス脳炎の原因として他に考えられるのは治験下の疾患であった。

関連検査：2015 年 1 月 22 日：心電図と血液検査は待機中、創傷分泌物のグラム染色は、グラム陰性桿菌は＋、グラム陽性球菌は＋、X 線検査は左肺基底部の肺炎を示している。診断結果（他に明記していない限り、正常値は提示されなかった）：2015 年 1 月 22 日、血中カルシウム 1.06 mmol/L（正常低値：1.13、正常高値：1.31）、血中クレアチニン 52umol/L（正常低値：44、正常高値：80）、血液培養は 24 時間後に増殖なし、血中マグネシウム 0.71 mmol/L（正常低値：0.70、正常高値：1.05）、血中カリウム 2.80 mmol/L（正常低値：3.40、正常高値：5.30）、血中ナトリウム 132.6 mmol/L（正常低値：135、正常高値：155）

であった。2015 年 1 月 25 日、血中カリウム 3.5 mmol/L（正常低値：3.40、正常高値：5.30）であった。

詳細の追加：
1 ヵ月間の右腋窩膿瘍。破裂し、膿性分泌物を伴う。

2015 年 1 月 30 日に入手した追加情報：軟部組織感染、肺炎、疾患再燃のため、入院日（2015 年 1 月 22 日）に治験薬の投与を中止した。

2015 年 2 月 18 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 1 日～2015 年 1 月 22 日まで、非盲検のベリムマブ 200 mg/mL を週 1 回皮下投与した。2014 年 2 月 2 日に膿瘍が回復。市中肺炎は 2015 年 1 月 30 日に回復、ループス脳炎は軽快。

2015 年 2 月 20 日、ベリムマブ・感染症標的追跡調査質問表を入手：
感染の種類は膿瘍（皮下、右腋窩領域）（2014 年 12 月 22 日）と市中肺炎（2015 年 1 月 18 日）であった。培養とグラム染色、及び胸部 X 線検査で感染を確認。膿瘍の感染菌はグラム陰性桿菌、増殖なし。肺炎の感染菌は不明。感染菌確認のための検査は、血液培養（増殖なし）、グラム染色（グラム陰性桿菌）、及び胸部 X 線検査（肺炎の確認）であった。
2015 年 2 月 2 日に膿瘍が回復、2015 年 1 月 30 日に肺炎が回復した。感染のためベリムマブの投与が中止された。その後、ベリムマブの投与は再開されなかった。ベリムマブの投与開始前に感染症は存在しなかった。被験者は感染のため入院した。肺炎と膿瘍の治療のために、抗菌薬のピペラシリン／タゾバクタム、シプロフロキサシンが使用された。被験者は、予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬を投与されておらず、あらゆる免疫抑制薬、も投与されていなかった。ベリムマブ（又は盲検薬）の投与前に、生命を脅かす感染症を経験したことはなかった。被験者に日和見感染歴はなかった。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
右腋窩領域の膿瘍のため治験薬の投与が中止された。被験者の行動変化は CNS ループスが原因であった。だが、治験依頼者の安全性クエリーは、CNS ループスをループス脳炎に変更するよう求めた。したがって、被験者の行動変化の原因は現在、ループス脳炎であり、投薬の適応もループス脳炎となった。

2015 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
被験者の追跡が不能になったため、ループス脳炎の事象の最終転帰は不明。付加的な治療薬はトラマドール+パラセタモール。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

非盲検での初回投与は 2014 年 9 月 1 日、事象発現までの日数は膿瘍 112 日、ループス脳炎 144 日、肺炎 139 日であった。最終投与からは、それぞれ 83 日、115 日、110 日であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮下膿瘍、ループス脳炎及び肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-0007
無作為化番号	800167
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK104196
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	虫垂炎、腹部膿瘍

45 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）200 mg の週 1 回投与を 2013 年 11 月 20 日から開始した。

2015 年 3 月 12 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 112 日後に、中等度 - グレード 2 の虫垂炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。付加的な事象は、2015 年 3 月 19 日の中等度 - グレード 2 の術後創感染で、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。ベリムマブ又はプラセボの投与は中断された（デチャレンジ陽性）。ベリムマブ又はプラセボの再投与に伴う再発の有無は不明。虫垂炎の転帰は 2015 年 3 月 14 日に回復。付加的な事象の術後創感染の転帰は、2015 年 3 月 29 日に回復。

治験責任医師は、虫垂炎及び術後創感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は、2015 年 3 月 12 日に虫垂炎のため入院したと報告している。2015 年 3 月 12 日に虫垂切除術が実施された。2015 年 3 月 16 日、被験者は退院した。2015 年 3 月 19 日、被験者は虫垂切除術後の創感染のため再入院した。2015 年 3 月 29 日、被験者は退院した。これらの事象に関して被験者はこれ以上の情報を持っていない。

2015 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
2015 年 6 月 15 日、治験終了による盲検解除が実施された。2015 年 9 月 11 日、本症例は非盲検化された。

2015 年 9 月 14 日に入手した追加情報：
併発疾患に、過形成と線維腫が含まれていた。

付加的な事象に、2015 年 3 月 19 日の中等度 - グレード 2 の腹部膿瘍があり、重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、ピペラシリン＋タゾバクタム、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン塩酸塩、塩酸ヒドロモルフォン、グルコース、オンダンセトロン、ヘパリン、ヒドロモルフ

ォン、ジサイクロミン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩＋パラセタモール、ドクサートナトリウム、アモキシシリン＋クラブラン酸カリウムで治療された。ベリムマブ又はプラセボの投与は継続された。腹部膿瘍の転帰は、2015 年 3 月 29 日に回復。

治験責任医師は、腹部膿瘍がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。腹部膿瘍の他に考えられる原因は、他の免疫抑制状態であった。

診断結果（他に明記されていない限り、正常値は提示されなかった）：
2015 年 3 月 11 日、病院の記録によると、コンピュータ断層撮影の結果は正常であった。
2015 年 3 月 19 日、コンピュータ断層撮影の結果は不明。

2015 年 10 月 1 日に入手した追加情報：
虫垂炎の事象の発現日と終了日が 2015 年 3 月 11 日に修正された。被験者はタゾバクタムナトリウムとイオヘキソールで治療された。

治験責任医師は、虫垂切除術後の創感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。虫垂切除術後の創感染の（他に）考えられる原因は免疫抑制状態であった。

詳細の追加：
被験者は 2015 年 3 月 11 日に虫垂炎のため入院したと報告している。2015 年 3 月 11 日に虫垂切除術が実施され、被験者は 2015 年 3 月 16 日に退院した。患者は 2015 年 3 月 19 日に虫垂炎切除術後の創感染のため再入院した 2015 年 3 月 26 日に退院した。これらの事象に関して被験者はこれ以上の情報を持っていない。

2015 年 10 月 8 日に入手した追加除法：
施設からのクエリーに対する回答で、他の事象のための投与し忘れや投与中断はなかったことが確認された。投与中断は正確に記録されていた。

2015 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
虫垂切除術後の創感染の事象が削除されている。

2015 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 11 月 20 日から 2014 年 11 月 12 日まで、SLE の治療のためにベリムマブ又はプラセボ 200 mg を週 1 回（皮下）投与された。被験者は、2014 年 11 月 19 日から 2015 年 3 月 11 日まで、非盲検のベリムマブ 200 mg を週 1 回（皮下）投与された。

2015 年 3 月 11 日、ベリムマブ又はプラセボのから 1 年 111 日後、直近投与から 119 日後に、ベリムマブの初回投与から 112 日後、直近投与と同日に、中等度 - グレード 2 の虫垂炎が発現し、その後 2015 年 3 月 19 日に中等度 - グレード 2 の腹部膿瘍が発現した。

ベリムマブの投与は変更なしに継続された。

2016 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
2014 年 11 月 19 日に非盲検のベリムマブの初回投与を受け、初回投与から 112 日後に虫垂炎が発現し、120 日後に腹部膿瘍が発現した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、虫垂炎及び腹部膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-0011
無作為化番号	800179
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	US2015GSK035052
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	うつ病、自殺企図

52 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）の週 1 回投与を 2013 年 3 月 19 日から開始した。

共被疑薬は、高血圧治療薬のアムロジピンであった。

併発疾患には、糖尿病、高血圧、逆流性食道炎、光線過敏症、関節痛、皮疹、粘膜潰瘍、脱毛症、不安、うつ病、閉経後、及び高コレステロール血症であった。併用薬に、ロサルタンとヒドロクロロチアジド、メトホルミン、硫酸ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、トラマドール、ブロマゼパム、アトルバスタチン、アミトリプチリンが含まれていた。

2015 年 3 月 9 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 355 日後、ベリムマブの直近投与から 4 日後に、中等度 - グレード 2 のうつ病が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。うつ病の転帰は軽快。

治験責任医師は、うつ病がベリムマブ又はプラセボ又はベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。うつ病の他に考えられる原因は、治験下の疾患であった。

詳細の追加：
年月日不明、被験者は非盲検のベリムマブの投与を開始した。非盲検のベリムマブに対してとられた処置は、中止であった。被験者の娘が、母親がうつ病のため入院したことを治験実施施設に知らせた。

2015 年 3 月 18 日に入手した追加情報：
2014 年 3 月 14 日時点で、うつ病は軽快していた。

2015 年 4 月 6 日に入手した追加情報：
うつ病の事象は 2015 年 3 月 14 日に回復した。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

2015 年 9 月 8 日に入手した追加情報：
うつ病に起因する企図的過量投与によって被験者は昏睡状態になった。2015 年 3 月 9 日、薬物スクリーニングが実施され、ベンゾジアゼピンのみが陽性であった。尿培養を実施。UTI の治療に経験的静脈内投与を実施。呼吸器科と神経科に相談。頭部の EEG と CT を実施したが、重要な所見はなかった。2015 年 3 月 14 日、被験者は経過観察を指示されて退院。

2015 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
付加的な診断は、薬物の過量服用、誤嚥性肺炎、尿路感染、自殺企図、急性腎不全、糖尿病であった。

2015 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 12 月 19 日から 2015 年 3 月 5 日まで、SLE の治療のためにベリムマブ又はプラセボ 200 mg/mL を週 1 回（皮下）投与された。

2015 年 3 月 9 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 80 日後、直近投与から 4 日後に、中等度 - グレード 2 の企図的過量投与が発現し、重篤性基準は「入院を要するもの」、2015 年 3 月 9 日に中等度 - グレード 2 の自殺企図が発現し、重篤性基準は「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。2015 年 3 月 5 日、ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された。企図的過量投与の転帰は 2015 年 3 月 14 日に回復、自殺企図の転帰は 2015 年 3 月 14 日に回復であった。

治験責任医師は、企図的過量投与及び自殺企図がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。企図的過量投与の他に考えられる原因は、併用薬であった。自殺企図の他に考えらえる原因は、併用薬であった。

2015 年 11 月 20 日に入手した追加情報、TFUQ ベリムマブと自殺行動／自殺念慮の可能性：
実際に自殺が企図されたか？　はい
自殺の準備がなされたか？　いいえ
自殺計画はあったか？　いいえ
本事象前に被験者は自殺念慮を表現した？　いいえ
本事象前に、被験者がうつ病である、又はうつ病性思考を表すことが知られていたか？　いいえ
併存する精神病はあったか：
大うつ病性障害：いいえ
精神病性障害：いいえ
人格障害（Axis II、DSMIV）：いいえ
CNS ループスなど他の CNS 疾患：いいえ
ベリムマブが適応となる疾患以外の併発疾患はあったか？　いいえ

併用薬の寄与、投与中止又は用量変更はあったか？　いいえ
違法薬物又はアルコール乱用や依存症は存在していたか？　いいえ
心理社会的ストレス要因はあったか：
　家族、友人、人間関係の問題：はい
　職場での問題：いいえ
　財政的な問題：いいえ
　法律又は地域社会の問題：いいえ
　最近の喪失（死亡、家の喪失など）：いいえ
本事象後に、被験者がうつ病である、又はうつ病性思考を表すことが知られていたか？　いいえ
患者は精神科医を受診したか？　いいえ
患者は抗うつ薬による治療を受けたか？　はい
患者は以前に自殺企図を持ったことがあるか？　いいえ
患者は精神病が理由で以前に入院したことがあるか？　いいえ
患者は以前にうつ病の治療を受けたことがあるか？　はい
患者に自殺の家族歴があるか？　いいえ

　2015 年 12 月 9 日に入試した追加情報：
以前に報告された企図的過量投与が本症例から削除された。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病及び自殺企図と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE006-0001
無作為化番号	600095
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1033988B
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	感染性関節炎

46 歳の女性被験者（DE006-0001）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ 200 剤形の週 1 回投与を 2013 年 4 月 17 日から開始した。

併発疾患には免疫抑制が含まれていた。併用薬にはアザチオプリン、レボチロキシンナトリウム、パントプラゾール、リバーロキサバン、ビタミン D（詳細不明）、プレドニゾロンが含まれていた。

2014 年 4 月 22 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 5 日後に、重度 - グレード 3 の関節感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は抗生物質（詳細不明）、クリンダマイシン、メトロニダゾールによる治療を受けた。、ベリムマブ又はプラセボの投与は中断された（デチャレンジ陽性）。関節感染の転帰は、2014 年 5 月 8 日に回復。

治験責任医師は、関節感染が、ベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：2014 年：疼痛部位のスミア培養は真菌及び以下の病原体について陽性であった：黄色ブドウ球菌、コリネバクテリウム種、ステノトロホモナス・マルトフィリア、プレボテラ・ビビア。検査結果（他に明記していない限り、正常値は提示されなかった：2014 年 4 月 25 日、白血球数 2.3 /nL（正常低値：3.9、正常高値 10.0）。2014 年 5 月 8 日、白血球数 2.2 /nL（正常低値：3.9、正常高値 10.0）。2014 年 5 月 10 日、C 反応性蛋白 5.4 mg/L（正常高値：5 未満）、ヘモグロビン 11.5 g/dL（正常低値：12、正常高値：16）、白血球数 2.1 /nL（正常低値：3.9、正常高値：10.0）。2014 年、血液培養結果は不明。

詳細の追加：
感染症についての標的追跡調査質問表から以下の情報を入手した（2014 年 5 月 20 日入手）：リスク因子に免疫抑制が含まれていた。本事象発現時に、被験者は免疫抑制薬（治験薬とアザチオプリン）を投与されていた。治験薬の投与前に、被験者に生命を脅かす感染症はなかった。日和見感染歴はなかった。感染歴に、本事象発現前の抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与は含まれていなかった。2014 年 4 月 22 日、治験薬の投与開始から 370 日

後に、関節感染（左足踵立方関節癒合不全感染）が発現した。骨髄炎も発現した。被験者は入院し、集中治療室に入り、抗生物質と、スクリュー破損を修復するための手術が必要であった。2014 年 4 月 25 日～2014 年 5 月 10 日の白血球数は 2.3 /nL～2.1 /nL（正常範囲：3.9～10.0）であった。血液培養を実施し、報告時、結果は不明である。スミア培養は細菌及び以下の病原体について陽性であった：黄色ブドウ球菌、コリネバクテリウム種、ステノトロホモナス・マルトフィリア、プレボテラ・ビビア。報告時、本事象は未回復。報告時、治験責任医師の因果関係の判断は不明であった。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：

被験者は、メトロニダゾールで治療された。2014 年 5 月 10 日、C 反応性蛋白は 5.4 mg/L（5 mg/L 未満）、ヘモグロビンは 11.5 g/dL（12～16）であった。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
事象用語が、左足のグレード 3 又は重度の偽関節感染及び左足感染に更新された。発現日が 2014 年 5 月 8 日に更新された。治験薬の投与は本事象のため中断された。本事象は 2014 年 5 月 14 日に回復、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、偽関節感染及び左足感染がベリムマブと関連があるかもしれないという合理的な可能性があると判断した。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
本事象の発現日が 2014 年 4 月 22 日、転帰日が 2014 年 5 月 8 日に修正された。

治験依頼者の見解：

感染性関節炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE006-0001
無作為化番号	600095
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1033988C
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	感染性関節炎

46 歳の女性被験者（DE006-0001）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 4 月 17 日から開始した。

2014 年 8 月 25 日、治験薬の投与開始から 495 日後、直近投与から 45 日後に、グレード 3 又は重度の関節感染（偽関節感染及び左足感染の再発）が発現した。2014 年 9 月 1 日、被験者は入院した。1 cm の瘻孔発赤、腫脹、局所高熱が認められたため手術が決定された。磁気共鳴画像は、CC 領域の足底の膿瘍形成を示した。2014 年 9 月 3 日、被験者は手術を受け、デブリドマン、腐骨摘出術、5 mini セプトパルの挿入が行われた。被験者はレボフロキサシン、クリンダマイシン、メトロニダゾール、ジピロンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止された。年月日不明、本事象は軽快し、2014 年 9 月 10 日、被験者は退院した。治験責任医師は、関節感染（偽関節感染及び左足感染の再発）が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は併発疾患が原因かもしれないと判断した。

2014 年 9 月 12 日に標的追跡調査質問表を介して入手した追加情報：
被験者に生命を脅かす感染症歴はなく、過去に日和見感染の病歴があったか否かは不明。被験者は予防薬としてレボフロキサシンを投与されていた。リスク因子は、同じ関節の以前の感染であった。皮膚の組織培養は陰性で、白血球数は 2014 年 8 月 25 日に 2.7 /nL（3.9～10.0）、2014 年 9 月 1 日に 2.2 /nL であった。2014 年 9 月 3 日、本事象は回復し、被験者は治験から離脱した。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 25 日から 2014 年 9 月 6 日までの赤血球数は 3.20～3.46 /pL（3.8～5.2）、ヘモグロビンは 10.5～11/3 g/dL（12～16）、ヘマトクリットは 0.31～0.33 L/L（0.35～0.47）の範囲であった。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：
回復日が 2014 年 9 月 3 日から 2014 年 9 月 23 日に更新された。手術瘢痕が治癒し、治療薬の投与が中止された。

2014 年 10 月 2 日に入手した追加情報：
左足外側の瘢痕。2014 年 9 月 23 日に、メトロニダゾールとクリンダマイシンの投与が中止された。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
SAE、偽関節感染及び左足感染の再発は、左足踵立方関節感染に変更された。治験責任医師は、関節感染（左足踵立方関節感染）が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は併発疾患が原因かもしれないと判断した。治験責任医師は、感染症が既に発現していたため、本 SAE の最も可能性の高い原因は併発疾患（2014 年 5 月 5 日から 2014 年 5 月 14 日までの踵立方関節の偽関節−入院なし、従って重篤な有害事象ではない）だと述べた。進行：2013 年 11 月 4 日、左足の踵立方関節の関節固定術；2014 年 4 月 16 日、左足偽関節の疑い；2014 年 5 月 6 日、左足踵立方関節の偽関節感染。

治験依頼者の見解：

感染性関節炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PL004-0015
無作為化番号	200049
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	PL2015GSK138660
投与群	プラセボ、ベリムマブ
重篤な有害事象	マイコバクテリア感染、傍脊椎膿瘍

40 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）週 1 回投与を 2013 年 4 月 24 日から受けた。被験者は SLE に対し、ベリムマブ又はプラセボ（皮下）200 mg 週 1 回投与を開始し（年月日不明）2014 年 10 月 2 日まで投与された。

併発疾患は、脚の蜂巣炎、閉経後骨粗鬆症、圧迫骨折であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アモキシシリン＋クラブラン酸カリウム、詳細不明の薬剤（ケトプロフェン）、エノキサパリン、アジスロマイシン、パラセタモール、詳細不明の薬剤（サッカロミセスブラウディ）、テイコプラニン、レボフロキサシンが含まれていた。

2014 年 11 月 5 日、ベリムマブ又はプラセボの投与から 1 年 195 日後、ベリムマブの初回投与後（日数不明）、ベリムマブの直近投与から 34 日後に、重度 - グレード 3 のマイコバクテリア感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」及び「臨床的に重要／介入を要するもの」であった。被験者は、イソニアジド＋リファンピシン、エタンブトール、アミカシン、クラリスロマイシン、メロペネムで治療された。マイコバクテリア感染の転帰は 2015 年 7 月 31 日に回復であった。

治験責任医師は、マイコバクテリア感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：
Procolcytomine の正常範囲は 0.25 ng/mL 未満で、2015 年 1 月 22 日に 0.09 ng/mL、2015 年 7 月 14 に 5.48 ng/mL であった。診断結果（他に明記していない限り、正常値は提示されなかった）：2015 年 1 月 22 日、C-反応性蛋白 57.4 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）及び白血球数 2.90×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 1 月 26 日、C-反応性蛋白 87.9 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.60×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 1 月 30 日、C-反応性蛋白 77.9 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.41×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 2 月 5 日、C-反応性蛋白 55.5 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 1.53×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 2 月 9 日、C-反応性蛋白 56.8 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血

球数 3.17×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 2 月 16 日、C-反応性蛋白 52.2 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.69×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 3 月 13 日、C-反応性蛋白 45.7 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.98×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 3 月 26 日、C-反応性蛋白 47.8 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.43×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 4 月 23 日、C-反応性蛋白（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 3.05×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 5 月 5 日、C-反応性蛋白 43.5 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 4.97×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 5 月 9 日、C-反応性蛋白 50.2 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.10×10^3/ uL（正常低値：: 4、正常高値：10）。2015 年 5 月 10 日、C-反応性蛋白 19.1 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 3.62×10^3 uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 6 月 1 日、C-反応性蛋白 25.7 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 3.93×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 7 月 4 日、C-反応性蛋白 21 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 2.89×10^3/ uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 7 月 14 日、C-反応性蛋白 158.8 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 3.27×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。2015 年 7 月 31 日、C-反応性蛋白 9.4 mg/L（正常低値：0、正常高値：10）、白血球数 228×10^3 / uL（正常低値：4、正常高値：10）。

追加情報：
年月日不明、被験者は盲検化された治験薬の投与を完了した。その後、被験者は非盲検のベリムマブ 200 mg/mL、週 1 回の皮下投与を開始し（開始日不明）、2015 年 10 月 2 日の事象発現前に最終投与を受けた。被験者は盲検化された治験薬と非盲検の治験薬を計 76 回投与された。

左殿部膿瘍と敗血症の SAE が報告され、左殿部膿瘍の発現日は 2015 年 6 月 15 日、敗血症の発現日は 2015 年 7 月 3 日で回復日は 2015 年 7 月 31 日であった。これらの事象は治験実施計画書の SAE 基準を満たしておらず、治験責任医師の記述のみにとどまっている。これらの事象は治験薬と関連しておらず、追跡期間後に発現した。

治験責任医師の記述
2014 年 10 月の始め、患者は背部痛を訴え始めた。2014 年 11 月 5 日、脊椎の X 線検査を実施し、第 8～第 9 胸椎の病的骨折が明らかになった。2014 年 12 月 29 日、脊椎の CT スキャンを実施し、第 8 及び第 9 胸椎の病的圧迫骨折、及び傍脊椎膿瘍を伴う第 10 胸椎の部分骨折が明らかになり、マイコバクテリアによる膿瘍の可能性が最も高かった。2015 年 1 月 21 日、被験者は入院した。2015 年 1 月 28 日、脊椎の MRI を実施し、第 8 及び第 9 頚椎の化膿性脊椎椎間板炎が明らかになり、これらのレベルに硬膜外膿瘍と傍脊椎膿瘍が認められた。神経-整形外科と相談した後、緊急手術の適応はなかった。全ての培養は陰性で、呼吸器科で相談後、結核薬の投与が開始された。患者は重度の背部痛と 40°C までの発熱を呈した。

2015 年 2 月 14 日、薬物反応のため pyrozymonia の投与が中止された。結核療法の開始後、体温が低下したが、正常値にはならなかった。2015 年 2 月 15 日、傍脊椎膿瘍の吸引生検が実施された。2015 年 2 月 16 日、患者は脊椎の結核をさらに治療するために［削除］の病院に転院した。2015 年 2 月 23 日、外科的に膿瘍が除去され、2015 年 3 月 4 日、患者は当病院に戻った。発熱が持続していた。MOTT グループ II を示す微生物学的結果に照らして、治療が修正された。ketomofen が投与され、熱が下がり、微熱状態であることが観察された。2015 年 3 月 27 日、非常に安定した状態で患者は退院した。2015 年 4 月 22 日、患者は再入院した。微熱状態であることが確認された。最終的に、病原体が MOTT グループ I -マイコバクテリウム・ゼノピであることが同定された。患者は抗結核治療と理学療法を確認した。2015 年 4 月 28 日、骨盤の CT スキャンを実施し、左殿部の大きな液体構造が明らかになった。中隔が 68×42×110 mm に薄く石灰化し、恐らく膿瘍だと思われた。この液体構造を排出し、液体を培養した。2015 年 6 月 15 日、患者は再手術のために［削除］の病院に再転院し、膿瘍のドレナージが行われ、2015 年 6 月 22 日、左仙腸関節の浸潤が切られ、ゲンタマイシンスポンジが植え込まれた。培養で表皮ブドウ球菌 MGE、MRCNS が明らかになり、テイコプラニンの投与が開始された。2015 年 7 月 5 日、患者は当病院に再転院し、抗生物質と理学療法は継続された。入院中、患者は敗血症を呈し、抗生物質、抗真菌薬、酸素療法、解熱薬が経験的に投与された。左殿部膿瘍のドレナージがもう一度行われ、患者は回復した。2015 年 7 月 31 日、患者は退院した。

2015 年 10 月 13 日に入手した追加情報：
治験実施施設からのクエリーに対する回答：本事象、左下肢の蜂巣炎は重篤性基準を満たしていない。「非結核性マイコバクテリア持続性膿瘍」の最終転帰は依然不明であった。患者は治療を継続しており、転帰は軽快、2015 年 7 月 31 日に退院した。

関連検査：
2015 年 1 月 22 日の脊椎 MRI で、第 8 及び第 9 胸椎の化膿性脊椎椎間板炎が明らかになり、これらのレベルに硬膜外膿瘍と傍脊椎膿瘍が認められた。2015 年 4 月 28 日の骨盤の CT スキャンで、68×42×110 mm の大きな液体構造が認められ、うすい石灰化した隔膜で、多分膿瘍だと思われた。
診断結果（他に明記されていない限り、正常値は提示されなかった）：
2015 年 1 月 22 日の脊椎の MRI は記述を参照。2015 年 4 月 28 日の骨盤の CT スキャンは記述を参照。2014 年 11 月 5 日、脊椎の X 線検査で、第 8 及び第 9 胸椎の病的骨折が明らかになった。2015 年 2 月 5 日、吸引生検が実施され傍脊椎膿瘍が明らかになった。

2015 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
治験実施施設からのクエリーに対する回答：「非結核性マイコバクテリア持続性膿瘍」の最終転帰及び回復日は依然不明である。患者は依然抗結核薬による治療を受けている。

盲検期の最終投与は2014年4月17日であった。非盲検のベリムマブの初回投与は2014年4月24日であった。非盲検での投与は27回であった。マイコバクテリウム感染の治療に使用した薬剤はピラジナミド（1500 mg）であった。

2015年10月26日に入手した追加情報：
追加情報：
治験責任医師の記述：
非結核性マイコバクテリア傍脊椎膿瘍の事象は進行中で、現時点では完全に回復しているかどうかわからない。転帰が判明すれば、報告される予定。

2015年11月1日に入手した追加情報：
SAE照合の一環として、コード化のために、事象用語の非結核性マイコバクテリア傍脊椎膿瘍が、非結核性傍脊椎膿瘍とマイコバクテリア感染に分けられた。

2016年5月18日に入手した追加情報：
非盲検での初回投与は2014年4月24日で、本事象の発現は初回投与の195日後、最終投与の34日後であった。

治験依頼者の見解：

マイコバクテリア感染及び傍脊椎膿瘍は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	TH002-0002
無作為化番号	600069
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1073871A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	ブドウ球菌性敗血症

33 歳の女性被験者（TH002-0002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の週 1 回皮下投与を 2013 年 2 月 28 日から開始した。

併用薬に、ヒドロキシクロロキン、葉酸、プレドニゾロンが含まれていた。

2014 年 5 月 13 日、治験薬の投与開始から 439 日後に、グレード 3 又は重度のスタフィロコッカス・ホミニス（治験責任医師は敗血症として報告）が発現した。2013 年 5 月 13 日、悪寒を伴う発熱が生じ、2015 年 5 月 15 日に受診した。被験者には咽喉痛及び軽度の咳嗽の病歴があり、食欲不振及び嘔吐も見られた。被験者は下痢、排尿困難、創感染を否定した。検査で軽度の発熱（37.8°C）、疲労、咽頭感染が認められた。同日、血液培養が実施された。オーグメンチン、ロラタジン、オメプラゾール、ドンペリドンを処方された。2014 年 5 月 19 日、被験者は入院し、病状の軽度の改善が認められた。

発熱が持続し、重度の悪心と嘔吐（全薬剤を摂取することはできなかった）及び軽度の腹部不快感（オーグメンチンが原因かもしれない）を伴い、被験者は入院した。2014 年 5 月 15 日の血液培養で、スタフィロコッカス・ホミニスが報告された。セフトリアキソンと静脈内輸液（ブドウ糖＋生理食塩水）、コデインリン酸塩／グアイフェネシン、アセトアミノフェン、塩酸メトクロプラミドによる治療を受けた。全血球数、尿検査、血液生化学検査、喀痰培養は結果待ち。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、スタフィロコッカス・ホミニスが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は感染が原因かもしれないと判断した。

2014 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象の用語が、ブドウ球菌性敗血症に修正された。治験責任医師は、ブドウ球菌性敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は感染が原因かもしれないと判断した。

2014 年 6 月 2 日入手した追加情報：
被験者は、ドンペリドン及びマグネシアミルクでも治療された。2014 年 5 月 19 日、胸部 X 線検査が実施され、喀痰の抗酸菌検査は 2014 年 5 月 20 日から 2014 年 5 月 22 日まで毎日実施された（結果の記載なし）。治験薬の投与が再開された。2014 年 5 月 26 日、本事象は回復した。

2014 年 6 月 9 日に入手した追加情報：
被験者はゲンタマイシンとコトリモキサゾールによる治療も受けた。重篤な有害事象の用語、ブドウ球菌性敗血症は、スタフィロコッカス・ホミニス陽性血液培養に起因する本被験者の全ての臨床症状を説明することができ、同日被験者は体調が悪そうであった。治験薬の最終投与は 2014 年 5 月 15 日であった。治験薬は 2014 年 5 月 13 日に投与され、2014 年 5 月 15 日に被験者の体調は治験薬の投与に十分であると判断された。残念ながら、2014 年 5 月 19 日に被験者は入院し、本有害事象は重篤な有害事象に変更された。2014 年 5 月 22 日の治験薬投与は飛ばされ、2014 年 6 月 5 日に再開された。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬に、炭酸カルシウム、デポ型酢酸メドロキシプロゲステロン（DMPA）、エナラプリル、Ferro-B Cal、葉酸、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、ミコフェノール酸、シンバスタチン、スルファサラジン、ビタミン D2 が含まれていた。

被験者は 2014 年 5 月 29 日に治験薬の投与を受けなかったことが報告された。付加的な事象の治療に、クロトリマゾール、メトクロプラミド、オメプラゾールが含まれていた。

2015 年 6 月 13 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

治験依頼者の見解：

ブドウ球菌性敗血症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US061-0002
無作為化番号	300013
治験実施計画書番号	HGS1006-C1115
安全性データベース管理番号	A1088357A
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	過敏症 [a]

52 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ（HGS1006）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間盲検試験に組み入れられた。被験者は SLE に対しベリムマブ又はプラセボ（皮下）週 1 回投与を 2013 年 8 月 19 日から受けた。

併用薬に硫酸ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2014 年 9 月 4 日、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 16 日後、直近投与から 3 日後に、重度度 - グレード 3 のアレルギー反応が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、塩酸ジフェンヒドラミン、prednisone、ラニチジン塩酸塩で治療された。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された（投与中止に伴う過敏症の再発の有無は「陽性」であった）。アレルギー反応の転帰は 2015 年 1 月 29 日に回復。

治験責任医師は、アレルギー反応がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 9 月 9 日に標的追跡調査質問表を介して入手した追加情報：
被験者に、他の薬物又は食品に対するアレルギー反応の病歴はなく、事前の 7～10 日間に他の疾患又は感染はなかった。被疑薬の投与前に前投薬を受けておらず、SAE 発現時点で被験者の SLE は活動性でなかった。被験者はそう痒性隆起性発疹と顔面及び／又は喉頭の浮腫を呈していた。被験者は治療に対して良好な反応を示し、2 日後に完全に回復した。その後の 24 時間内にアレルギー反応は生じなかった。

2015 年 6 月 12 日、治験終了盲検解除のため被験者は非盲検化された。

a リスト 13.6 に従って、以下の SAE のため被験者は治験薬の投与を中止した：眼瞼浮腫、口唇浮腫、そう痒性皮疹、蕁麻疹。

治験依頼者の見解：

過敏症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

LBSL02試験

LBSL02 試験

1. 治験の標題

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

2. 報告書番号

なし

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国 58 施設、カナダ 1 施設）

4. 公表文献

Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1143-51.
Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1168-78.

5. 治験期間

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

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

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

8. 治験方法

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

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

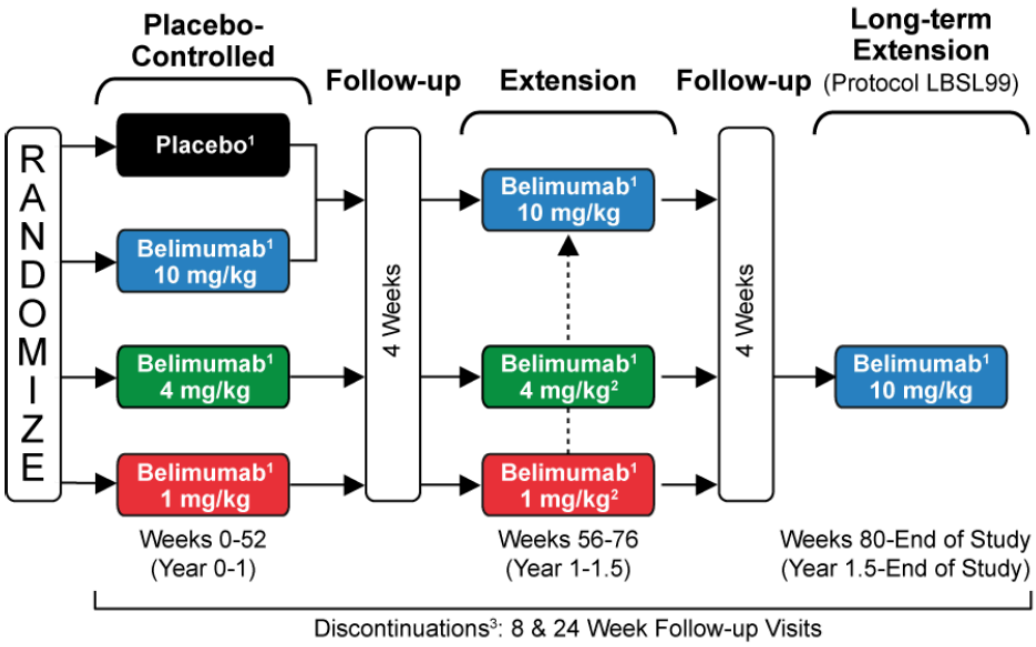


図 1　治験デザイン

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

9. 診断及び主要な組入れ基準

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

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

10. 治療及び投与

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

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

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

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

11. 評価基準

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

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

薬物動態の評価項目には、血清中ベリムマブ濃度を含めた。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

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

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

12.2. 解析対象集団

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

12.3. 中間解析

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

12.4. 有効性

主要評価項目

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

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

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

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

副次評価項目

重要な副次評価項目は以下の通りであった。

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

【SELENA SLEDAI 及び BILAG】

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

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

欠測値の補完は主要評価項目と同様の方法により行った。

【最初の SLE flare までの期間（BILAG により定義）】

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

【ステロイドの減量】

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

ステロイドに関連する集計では、欠測値の補完は行わなかった。

探索的評価項目

【PGA】

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

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

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

12.5. バイオマーカー（探索的解析）

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

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

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

12.6. QOL（SF-36）

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

12.7. 安全性

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

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

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。このうち、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

有害事象の重症度は Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。同一被験者で複数回発現した有害事象は、最も高い重症度、最も強い因果関係として 1 回のみカウントした。

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

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

---

[1] 米国 National Institutes of Health（NIH）の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）が作成した Adult Toxicity Tables（2001 年版）を改変。なお、リンパ球減少に関しては 2004 年版を使用した。

12.8. 薬物動態

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

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

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

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

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

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

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

表 1　治療期の被験者の内訳（MITT 集団）

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

Data Source: LBSL02 CSR T2 (p.203)

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

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

表 2　継続投与期の被験者の内訳（MITT 集団）

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

Data Source: LBSL02 CSR T3 (p.350)

13.2. 解析対象集団

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

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

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

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

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

表 3　人口統計学的特性（MITT 集団）

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

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

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

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

表 4　ベースラインの疾患特性（臨床症状）（MITT 集団）

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

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

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

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

表 5　ベースラインの疾患特性（血清マーカー）（MITT 集団）

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

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

ベースラインの B 細胞サブセット（絶対値）を表 6 に示す。

表 6　ベースラインの B 細胞サブセット（絶対値）（MITT 集団）

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

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

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

13.4. 前治療及び併用療法

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

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

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

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

14. 有効性の結果

14.1. SELENA SLEDAI スコア

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

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

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

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

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

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

14.1.2. SELENA SLEDAI スコア

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

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

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

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

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

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

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

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

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

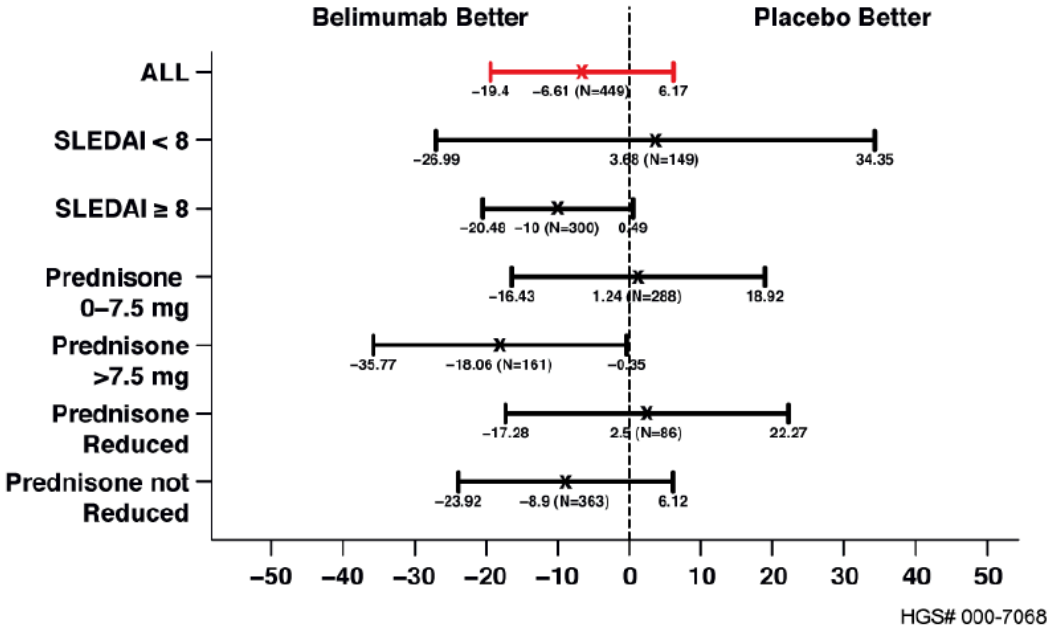


図 2　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率の治療間差及び 95%CI（事前に規定したサブグループ）（MITT 集団、LOCF）

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

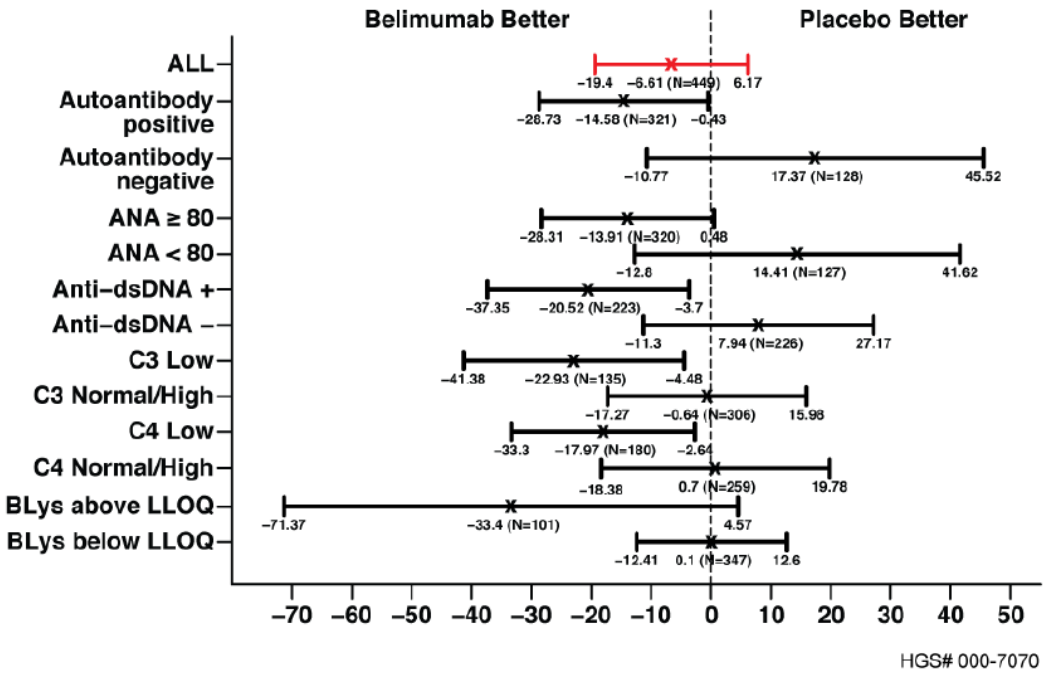


図 3　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率の治療間差及び 95%CI（探索的なサブグループ）（MITT 集団、LOCF）

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

14.2. SLE flare（SFI により定義）

14.2.1. 最初の SLE flare までの期間（主要評価項目）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.3. BILAG

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

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

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

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

なお、継続投与期には BILAG の解析を行わなかった。

14.4. ステロイドの減量

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

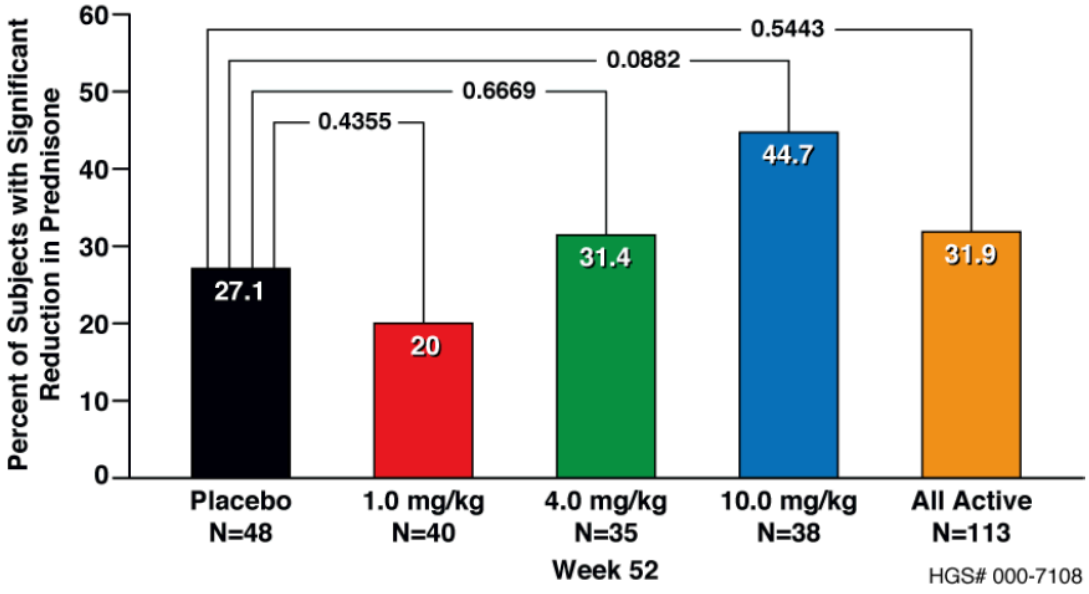


図 4　40～52 週時にステロイドをベースラインから 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（MITT 集団）

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

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

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

なお、継続投与期にはステロイド投与量の解析を行わなかった。

14.5. PGA

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

15. バイオマーカー

15.1. B 細胞

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

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

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

15.2. 免疫グロブリン

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

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

15.3. 抗核抗体及び補体

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

16. QOL

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

17. 自己抗体陽性の被験者における Post-hoc 解析（有効性）

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

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

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

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

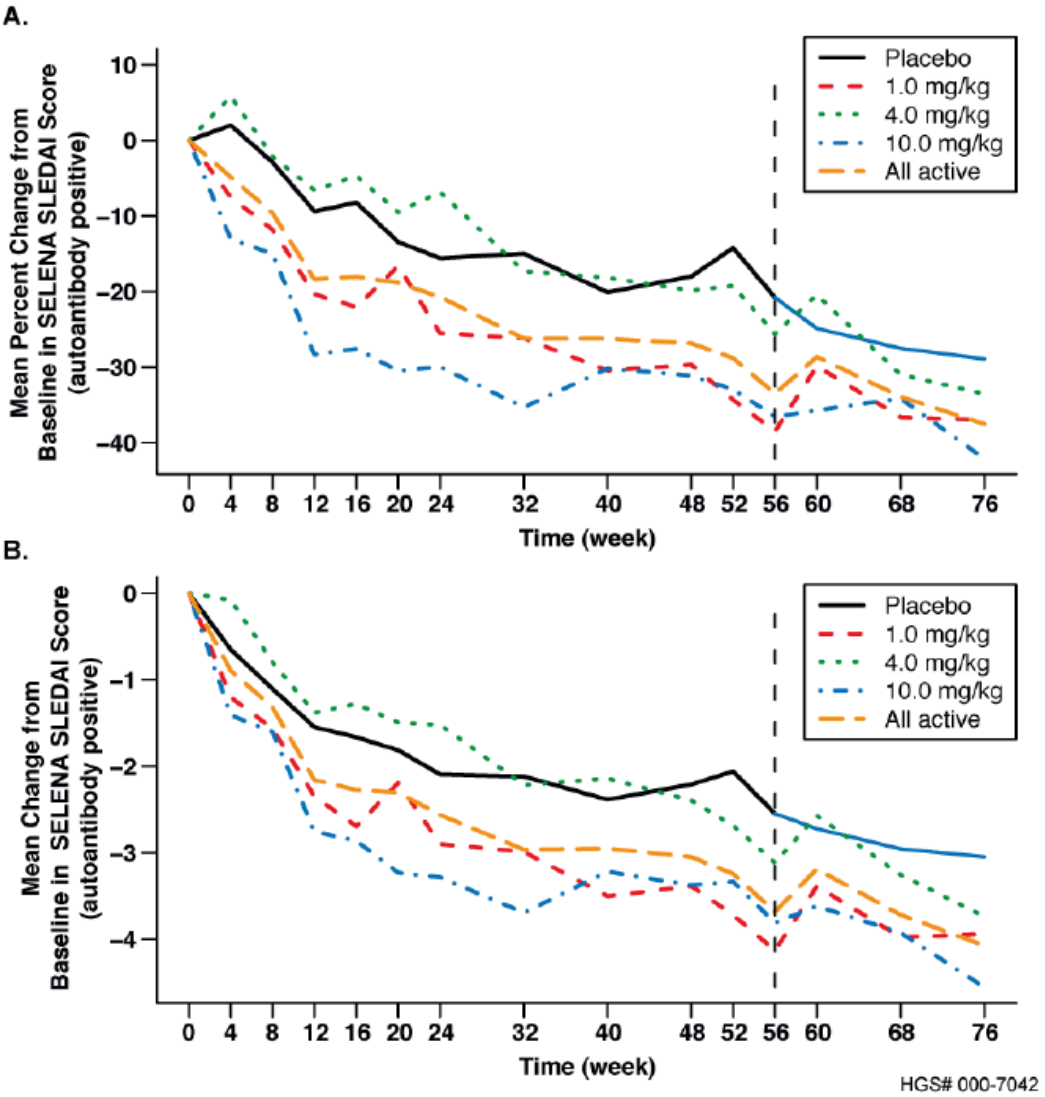


図 5　　自己抗体陽性の被験者における SELENA SLEDAI スコアの経時的推移（LOCF）

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

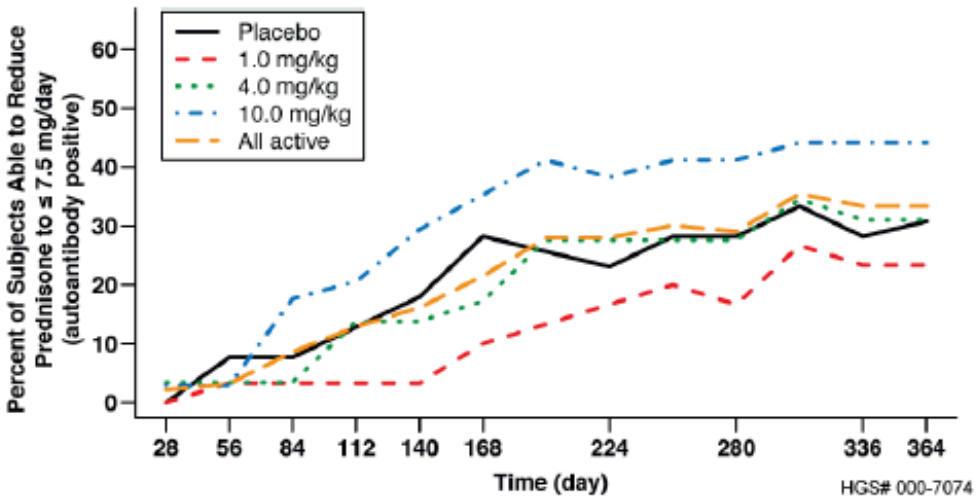


図 6　　自己抗体陽性の被験者のうちステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合

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

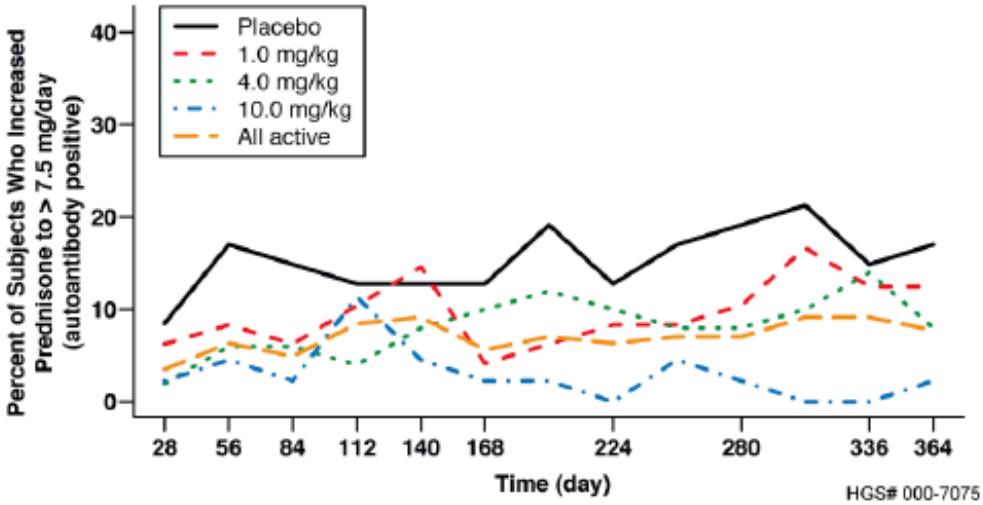


図 7　　自己抗体陽性の被験者のうちステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合

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

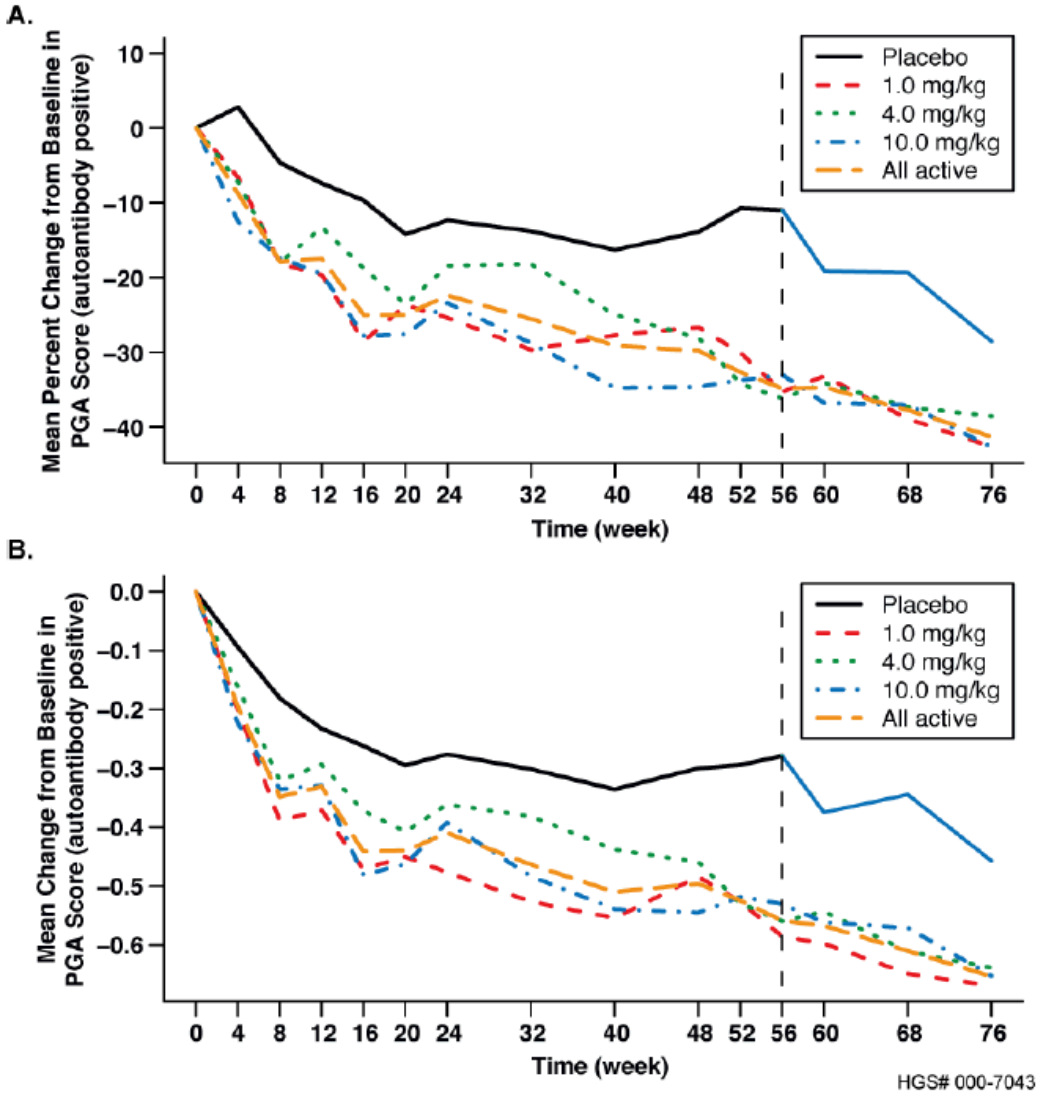


図 8　　自己抗体陽性の被験者における PGA スコアの経時的推移（LOCF）

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

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

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

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

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

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

Data Source: LBSL02 CSR T8000 (p.3543)
1. ベリムマブ併合群とプラセボ群との比較（尤度比検定）。
2. BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

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

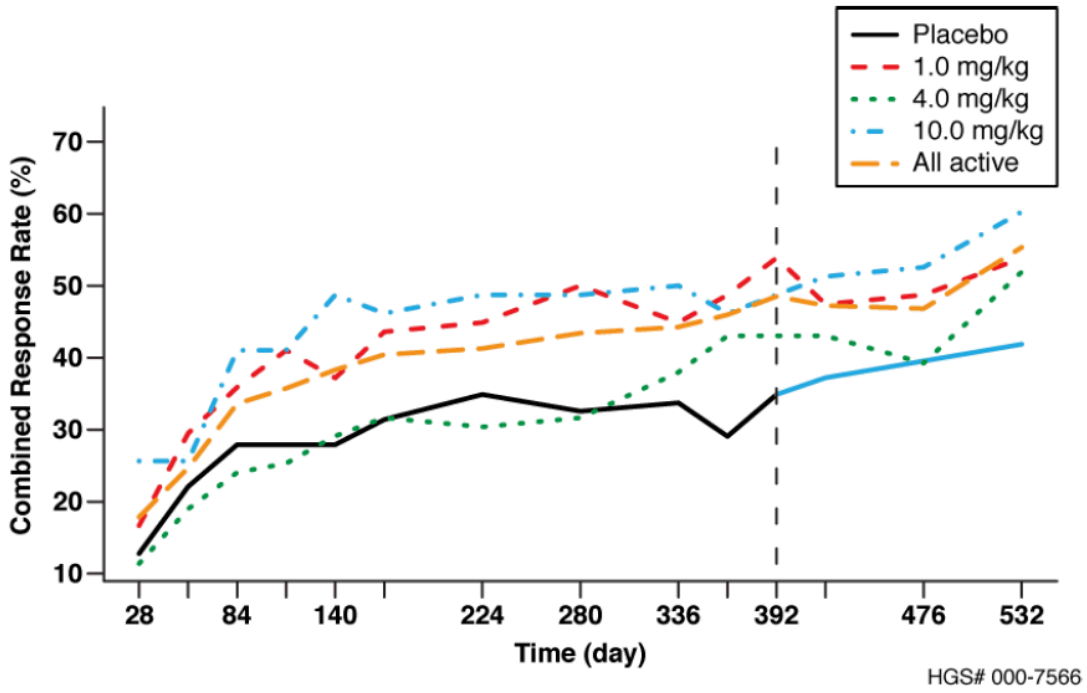


図 9　　自己抗体陽性の被験者におけるレスポンダー率の経時的推移

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

18. 安全性の結果

18.1.　治験薬の曝露

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

表 13　治療期の治験薬の曝露（MITT 集団）

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

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

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

表 14　継続投与期の治験薬の曝露（MITT 集団）

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

Data Source: LBSL02 CSR T1 (p.349)

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

18.2. 有害事象

18.2.1. 治療期

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

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

表 15　治療期の有害事象の概略（MITT 集団）

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

Data Source: LBSL02 CSR T13 (p.3915), T14 (p.3916)
1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象。
2. Grade 4 の事象を含む
3. ベリムマブ併合群とプラセボ群の比較（尤度比検定又は Fisher の直接確率検定）。各投与群で有害事象の発現割合に差がなかったため、ベリムマブ群を併合してプラセボ群と比較した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data Source: LBSL02 CSR T11 (p.3558), T12 (p.3609)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象。

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

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

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

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

18.2.2.　継続投与期

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

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

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

表 20　継続投与期の有害事象の概略（MITT 集団）

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

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

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

2. Grade 4 の事象を含む

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data Source: LBSL02 CSR T4 (p.3885), T503 (p.3779)
MedDRA ver.7.1/J 12.0
1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象。

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

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

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

18.3. 死亡

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

18.4. 重篤な有害事象

18.4.1. 治療期

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

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

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

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

18.4.2. 継続投与期

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

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

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

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

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

18.5. 治験薬投与中止に至った有害事象

18.5.1. 治療期

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

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

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

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

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

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

18.5.2. 継続投与期

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

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

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

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

18.6. 注目すべき有害事象

18.6.1. 悪性新生物

治療期

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合はベリムマブ投与例（3.0%、10 例）とプラセボ投与例（2.7%、3 例）で同様であった（ほとんどが良性）。皮膚癌が 2 例（プラセボ群で基底細胞癌が 1 例、10 mg/kg 群で皮膚有棘細胞癌が 1 例）、皮膚乳頭腫が 2 例（4 mg/kg 群、10 mg/kg 群各 1 例）で発現した。

継続投与期

継続投与期では、13 例が SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象を発現した。投与中の新生物は 2 例に発現し、4 mg/kg－4 mg/kg 群の 1 例（US008-007）は B 細胞性リンパ腫、10 mg/kg－10 mg/kg 群の 1 例（US027-004）は骨及び骨髄への転移を伴う肺癌を発現した。

18.6.2. 注入後全身性反応

治療期

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

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

継続投与期

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

18.6.3. 感染症

治療期

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

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

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

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

継続投与期

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

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

18.7. 臨床検査値の評価

18.7.1. 血液学的検査及び凝固検査

治療期

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

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

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

継続投与期

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

18.7.2. 血液生化学検査

治療期

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

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

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

継続投与期

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

18.7.3. 免疫グロブリン

治療期

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

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

継続投与期

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

18.7.4. 尿検査

治療期

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

継続投与期

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

18.8. その他の安全性評価

18.8.1. バイタルサイン

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

18.8.2. 免疫原性

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

18.8.3. 妊娠

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

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

18.9. 自己抗体陽性の被験者における Post-hoc 解析（安全性）

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

19. 薬物動態

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

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

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

20. 結論

有効性、バイオマーカー及び QOL：

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

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

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

安全性：

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

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

薬物動態：

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

21. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-1 有害事象（LBSL02試験：治療期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	3 (3.4%)	2 (10.5%)	6 (9.2%)	2 (8.3%)	8 (12.5%)	9 (10.6%)	27 (10.5%)	30 (8.7%)
膿瘍ドレナージ Abscess drainage	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
刺鍼法 Acupuncture	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
良性乳房腫瘤除去 Benign breast lump removal	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮頚部レーザー療法 Cervical laser therapy	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
環状切除 Circumcision	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸ポリープ切除 Colon polypectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腟壁形成 Colporrhaphy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯科手術 Dental operation	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯科補てつ物装着 Dental prosthesis placement	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯内療法 Endodontic procedure	2 (2.3%)	0	0	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
子宮内膜アブレーション Endometrial ablation	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身麻酔 General anaesthesia	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
毛髪移植 Hair transplant	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮摘出 Hysterectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮卵管卵巣摘除 Hysterosalpingo-oophorectomy	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
レーザー療法 Laser therapy	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
色素性母斑切除 Mole excision	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口腔嚢胞切除 Mouth cyst excision	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	2 (10.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
足指手術 Toe operation	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
抜歯 Tooth extraction	1 (1.1%)	0	0	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
歯修復 Tooth repair	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 Uterine dilation and curettage	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
椎体形成術 Vertebroplasty	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
智歯抜歯 Wisdom teeth removal	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
手首手術 Wrist surgery	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血管障害 Vascular disorders	12 (13.6%)	5 (26.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	14 (16.5%)	34 (13.2%)	46 (13.3%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
潮紅 Flushing	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ほてり Hot flush	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
高血圧 Hypertension	4 (4.5%)	3 (15.8%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	5 (7.8%)	10 (11.8%)	21 (8.2%)	25 (7.2%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	有害事象（因果関係を問わない）							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
低血圧 Hypotension	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	2 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
点状出血 Petechiae	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
静脈炎 Phlebitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	1 (1.2%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
血管炎 Vasculitis	3 (3.4%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
血管拡張 Vasodilatation	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
有害事象発現例数	35 (39.8%)	7 (36.8%)	24 (36.9%)	6 (25.0%)	19 (29.7%)	31 (36.5%)	87 (33.9%)	122 (35.4%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	6 (9.4%)	1 (1.2%)	11 (4.3%)	15 (4.3%)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性疾患の貧血 Anaemia of chronic disease	0	0	0	0	0	0	0	0
再生不良性貧血 Aplastic anaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0
低グロブリン血症 Hypoglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
白血球減少症 Leukopenia	2 (2.3%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
リンパ節痛 Lymph node pain	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脾臓障害 Spleen disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ Cyanosis	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
耳管機能障害 Eustachian tube dysfunction	0	0	0	0	0	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
クッシング様 Cushingoid	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
眼瞼炎 Blepharitis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0
コーガン症候群 Cogan's syndrome	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
角膜炎 Keratitis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明 Photophobia	0	0	0	0	0	0	0	0
老視 Presbyopia	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜充血 Scleral hyperaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (6.8%)	1 (5.3%)	5 (7.7%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	10 (3.9%)	16 (4.6%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性食道ウエッブ Acquired oesophageal web	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液欠乏 Aptyalism	0	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢 Diarrhoea	1 (1.1%)	0	3 (4.6%)	0	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
憩室 Diverticulum	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
非感染性胃腸炎 Gastroenteritis noninfectious	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
吸収不良 Malabsorption	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
悪心 Nausea	4 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	6 (1.7%)
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病 Periodontal disease	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性直腸潰瘍 Rectal ulcer haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸瘤 Rectocele	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
舌変色 Tongue discolouration	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
地図状舌 Tongue geographic	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の磨耗 Tooth erosion	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
嘔吐 Vomiting	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	4 (4.5%)	0	3 (4.6%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	8 (9.4%)	15 (5.8%)	19 (5.5%)
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胸痛 Chest pain	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
悪寒 Chills	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
慢性疲労症候群 Chronic fatigue syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織増加 Fat tissue increased	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
治癒不良 Impaired healing	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症 Inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位反応 Infusion site reaction	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注入部位熱感 Infusion site warmth	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
倦怠感 Malaise	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥 Mucosal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜潰瘍 Mucosal ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
浮腫 Oedema	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
疼痛 Pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱 Pyrexia	1 (1.1%)	0	0	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	12 (13.6%)	3 (15.8%)	9 (13.8%)	1 (4.2%)	9 (14.1%)	11 (12.9%)	33 (12.8%)	45 (13.0%)
肛門感染 Anal infection	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿 Bacteriuria	0	0	0	0	0	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (2.3%)	1 (5.3%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	9 (2.6%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
癰 Carbuncle	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尖圭コンジローマ Condyloma acuminatum	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
膀胱炎 Cystitis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
真菌性皮疹 Fungal rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ Furuncle	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
性器膿瘍 Genital abscess	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
歯肉感染 Gingival infection	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ヘルペス性口内炎 Herpetic stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	0	0	0	0	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
中耳炎 Otitis media	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
術後感染 Postoperative infection	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	1 (4.2%)	0	4 (4.7%)	7 (2.7%)	10 (2.9%)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚感染 Skin infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染 Tinea infection	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
癜風 Tinea versicolour	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	3 (15.8%)	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	4 (4.7%)	11 (4.3%)	11 (3.2%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	4 (1.2%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
ブドウ球菌性尿路感染 Urinary tract infection staphylococcal	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膣カンジダ症 Vaginal candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0
膣真菌症 Vaginal mycosis	1 (1.1%)	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
膣炎 Vaginitis	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
創傷感染 Wound infection	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
術後貧血 Anaemia postoperative	0	0	0	0	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0
背部損傷 Back injury	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0
焼痂 Eschar	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
切開部位合併症 Incision site complication	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫 Joint sprain	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷 Ligament injury	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	0	0	0	0	0	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部損傷 Neck injury	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後痛 Post procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injury	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性異物 Splinter	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0
治療薬毒性 Therapeutic agent toxicity	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	7 (8.0%)	2 (10.5%)	5 (7.7%)	3 (12.5%)	2 (3.1%)	5 (5.9%)	17 (6.6%)	24 (7.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	0	0	0	0	0	0	0	0
バリウム注腸 Barium enema	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0
肝生検 Biopsy liver	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
心臓負荷試験 Cardiac stress test	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部Ｘ線 Chest X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0
補体成分Ｃ４減少 Complement factor C4 decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
補体因子減少 Complement factor decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
胸郭コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	0	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
ＤＮＡ抗体陽性 DNA antibody positive	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0
ギャロップ・リズム陽性 Gallop rhythm present	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
炭酸ガス分圧低下 PCO2 decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長 Prothrombin time prolonged	0	0	0	0	0	0	0	0
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺超音波検査 Ultrasound thyroid	0	0	0	0	0	0	0	0
尿浸透圧上昇 Urine osmolarity increased	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
体重増加 Weight increased	2 (2.3%)	0	3 (4.6%)	2 (8.3%)	1 (1.6%)	3 (3.5%)	9 (3.5%)	11 (3.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
白血球数増加 White blood cell count increased	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
食欲不振 Anorexia	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン依存性糖尿病 Diabetes mellitus insulin-dependent	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病 Diabetes mellitus non-insulin-dependent	0	0	0	0	0	0	0	0
電解質失調 Electrolyte imbalance	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高ホモシステイン血症 Hyperhomocysteinaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン群欠乏 Multi-vitamin deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (9.1%)	0	6 (9.2%)	0	3 (4.7%)	4 (4.7%)	13 (5.1%)	21 (6.1%)
関節痛 Arthralgia	6 (6.8%)	0	3 (4.6%)	0	0	2 (2.4%)	5 (1.9%)	11 (3.2%)
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
腋窩腫瘤 Axillary mass	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨侵食 Bone erosion	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0
胸壁痛 Chest wall pain	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性関節症 Haemarthrosis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域減少 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	0	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.6%)	4 (1.2%)
脊柱後弯症 Kyphosis	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性骨関節炎 Localised osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣 Muscle cramp	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	3 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
筋炎 Myositis	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢の結節 Nodule on extremity	0	0	0	0	0	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	0	0	0	0	0	0	0
強皮症 Scleroderma	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎症 Spondylosis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
腱性拘縮 Tendinous contracture	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenosans	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (1.5%)	1 (4.2%)	1 (1.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.9%)
Ｂ細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚血管腫 Haemangioma of skin	0	0	0	0	0	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	0	0	0	0	0	0	0
骨転移 Metastases to bone	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄転移 Metastases to bone marrow	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	4 (6.2%)	1 (4.2%)	3 (4.7%)	5 (5.9%)	14 (5.4%)	18 (5.2%)
味覚消失 Ageusia	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
灼熱感 Burning sensation	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣 Convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
異常感覚 Dysaesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不全失語症 Dysphasia	0	0	0	0	0	0	0	0
脳症 Encephalopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛 Headache	4 (4.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	12 (3.5%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄症 Myelopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	0	0	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (5.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
上腕の神経根炎 Radiculitis brachial	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠 Somnolence	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神 Syncope vasovagal	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	0	0	0	0	0	0
自然流産 Abortion spontaneous	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定 Affect lability	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害 Attention deficit/hyperactivity disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	0	0	0	0	0	0
幻聴 Hallucination, auditory	0	0	0	0	0	0	0	0
幻視 Hallucination, visual	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性 Irritability	0	0	0	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢 Nightmare	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	0	0	0	0	0	0
精神病性障害 Psychotic disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膀胱痛 Bladder pain	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
血尿 Haematuria	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	0	0	0	0	0	0	0
腎梗塞 Renal infarct	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
無月経 Amenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房微細石灰化 Breast microcalcification	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮内膜症 Endometriosis	0	0	0	0	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	0	0	0	0	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腟粘膜水疱形成 Vaginal mucosal blistering	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰異形成 Vulvar dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (3.4%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	5 (5.9%)	9 (3.5%)	12 (3.5%)
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性気道疾患 Chronic obstructive airways disease	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
慢性閉塞性気道疾患増悪 Chronic obstructive airways disease exacerbated	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)
呼吸困難増悪 Dyspnoea exacerbated	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
閉塞性気道障害 Obstructive airways disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	0	0	0	0	0	0	0	0
傍気管リンパ節腫脹 Paratracheal lymphadenopathy	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍 Pharyngeal ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛 Pharyngolaryngeal pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
後鼻漏 Postnasal drip	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
肺血管炎 Pulmonary vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (2.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	3 (0.9%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉刺激感 Throat irritation	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
扁桃障害 Tonsillar disorder	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (4.5%)	1 (5.3%)	8 (12.3%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	7 (8.2%)	19 (7.4%)	23 (6.7%)
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
脱毛症 Alopecia	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管神経性浮腫 Angioneurotic oedema	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0
疱疹状皮膚炎 Dermatitis herpetiformis	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

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

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚疼痛 Pain of skin	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性皮疹 Photosensitive rash	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症 Pyoderma	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹 Rash	1 (1.1%)	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.8%)	3 (0.9%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹 Rash follicular	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)
鱗屑性皮疹 Rash scaly	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0
痂皮 Scab	0	0	0	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失 Skin depigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚のつっぱり感 Skin tightness	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	1 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
毛細血管拡張症 Telangiectasia	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蕁麻疹 Urticaria	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
社会環境 Social circumstances	0	0	0	0	0	0	0	0
家庭内ストレス Family stress	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍ドレナージ Abscess drainage	0	0	0	0	0	0	0	0
刺鍼法 Acupuncture	0	0	0	0	0	0	0	0
良性乳房腫瘤除去 Benign breast lump removal	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術 Cataract operation	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部レーザー療法 Cervical laser therapy	0	0	0	0	0	0	0	0
環状切除 Circumcision	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ切除 Colon polypectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
腟壁形成 Colporrhaphy	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科手術 Dental operation	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科補てつ物装着 Dental prosthesis placement	0	0	0	0	0	0	0	0
歯内療法 Endodontic procedure	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
子宮内膜アブレーション Endometrial ablation	0	0	0	0	0	0	0	0
全身麻酔 General anaesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪移植 Hair transplant	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮摘出 Hysterectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮卵管卵巣摘除 Hysterosalpingo-oophorectomy	0	0	0	0	0	0	0	0
レーザー療法 Laser therapy	0	0	0	0	0	0	0	0
色素性母斑切除 Mole excision	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔嚢胞切除 Mouth cyst excision	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺嚢胞切除 Sebaceous cyst excision	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚新生物切除 Skin neoplasm excision	0	0	0	0	0	0	0	0
外科的脊椎固定 Spinal fusion surgery	0	0	0	0	0	0	0	0
足指手術 Toe operation	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
抜歯 Tooth extraction	0	0	0	0	0	0	0	0
歯修復 Tooth repair	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 Uterine dilation and curettage	0	0	0	0	0	0	0	0
椎体形成術 Vertebroplasty	0	0	0	0	0	0	0	0
智歯抜歯 Wisdom teeth removal	0	0	0	0	0	0	0	0
手首手術 Wrist surgery	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表2-2 有害事象（LBSL02試験：継続投与期）

	治験薬との因果関係がある有害事象							
System Organ Class Preferred Term	プラセボ－ 10 mg/kg-iv群 (N=88)	1 mg/kg－ 1 mg/kg-iv群 (N=19)	1 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=65)	4 mg/kg－ 4 mg/kg-iv群 (N=24)	4 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=64)	10 mg/kg－ 10 mg/kg-iv群 (N=85)	実薬－ 実薬iv群 (N=257)	合計 (N=345)
低血圧 Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	0	0	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0
血管拡張 Vasodilatation	0	0	0	0	0	0	0	0

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

LBSL02 試験 症例の叙述

重篤な有害事象の詳細において、本項の叙述と他項における安全性に関する表との間に、軽微な相違が認められる場合がある。その相違は、各々のデータが異なるデータベース（データが固定された治験データベースと流動的な安全性データベース）に由来し、収集された時期が異なる可能性があることに起因する。ただし、すべての重要なデータポイントは一致するように設定される。二つのデータベースに本質的に重要な相違はなく、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼさないものと考えられる。

被験者番号	US001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00022
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	糸球体腎炎（糸球体腎炎）

被験者 US001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 38 歳黒人女性。2003 年 11 月 6 日にプラセボの静脈内投与を開始し、計 2 回投与。病歴は、関節炎、ざ瘡、尿路感染症、腎盂腎炎、気管支炎、口腔カンジダ症、体重減少、発熱、クッシング様症状、甲状腺の新生物、肋軟骨炎であった。合併症は、糸球体腎炎、悪性貧血、溶血性貧血、リンパ節腫、腎炎、高血圧、頭痛、高コレステロール血症、骨粗鬆症、疲労、脱毛症、心拡大、記憶障害、蛋白尿、呼吸困難であった。過去に受けた内科的及び外科的処置は、腎生検（クラス III+V）、頸部リンパ腺生検、甲状腺部分摘出術であった。スクリーニング時の身体検査で認められた異常は、軽度の両側性側頭部脱毛症、後頸部の 0.5 cm の小リンパ節、及び両側外側上顆、両側傍頸部、左中僧帽筋、両側膝内側領域の圧痛点であった。併用薬に、プレドニゾン、カルシウム、エナラプリル、アムロジピン、アトルバスタチン、ヒドロクロロチアジド、ロサルタン、リセドロン酸、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2003 年 12 月 4 日、治験薬の 2 回目の投与（最終投与）から 14 日後に、被験者は妊娠検査が陽性となり、治験薬の投与を中止した。被験者は妊娠の継続を望まず、2003 年 12 月 18 日に人工中絶した。2004 年 1 月 9 日の治験中止来院日に、担当医は、腎炎が再燃しているのではないかと懸念を抱いた（クレアチニン 1.1 mg/dL）。スクリーニング（2003 年 10 月 21 日）から治験薬の 2 回目の投与まで、クレアチニン値は 0.9 mg/dL で安定していた。2004 年 1 月 11 日（治験薬の 2 回目の投与から 52 日後）、被験者は側腹部痛と血圧上昇（重度の糸球体腎炎）のために入院した。側腹部痛、血圧上昇、腎炎の悪化はループス再燃の症状だと判断された。被験者は、フロセミド、アテノロール、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、シクロホスファミドの静脈内投与による治療を受けた。2004 年 1 月 16 日、被験者は退院した。治験責任医師は、重度の糸球体腎炎（重度）は治験薬と関連がなく、SLE の増悪によるものであるとの見解を示した。関連臨床検査結果を下記に示している。

	2004 年 1 月 11 日	2004 年 1 月 13 日	2004 年 1 月 15 日	2004 年 1 月 16 日	2004 年 1 月 22 日
クレアチニン（mg/dL）	0.9	1.7	1.7	1.4	1.2

2004 年 7 月 1 日、被験者は 24 週間の追跡調査を終了し、この時点のクレアチニンは 1.1 mg/dL であった。この時点で、有害事象の糸球体腎炎は軽快とみなされた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、糸球体腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00185
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	関節炎（関節炎の悪化） 全身性エリテマトーデス皮疹（全身性エリテマトーデス皮疹の悪化）

被験者 US001-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳黒人女性。2004 年 4 月 7 日～2004 年 8 月 25 日に 7 回プラセボを静脈内投与。2005 年 3 月 10 日、24 週追跡調査のために来院。病歴は、労作時呼吸困難、月経過多、頭痛、発熱、下痢、脱毛症、結節（左腋窩結節）、無力症、レイノー現象、光線過敏性反応、関節炎、リンパ球減少症であった。合併症は、疲労、白血球減少症、紅斑、好中球減少症であった。スクリーニング時の身体検査で、背部、腕、腹部、脚、顔面の円板状病変及び心雑音が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、鉄、カルシウム、ビタミン D、総合ビタミン剤、シメチコン、アセトアミノフェンが含まれていた。

2004 年 8 月 18 日、治験薬の 6 回目の投与から 21 日後に、関節炎が悪化した。2004 年 8 月 25 日、Day 140 の来院中に、被験者が本愁訴を訴えた。被験者は本時点で治験中止を選択できたが、メトトレキサート 7.5 mg 週 1 回を追加して治験を継続することを選択した。2004 年 9 月 3 日、治験薬の 7 回目の投与（最終投与）から 9 日後に、より重度の関節痛と皮膚病変の悪化を訴えた。プレドニゾンを 40 mg 1 日 1 回から 60 mg 1 日 1 回に増量し、メトトレキサートを 10 mg 週 1 回に増量した。2004 年 9 月 15 日、ループス皮疹が悪化し、関節痛と腫脹はやや改善した。右腕病変の生検は、多形紅斑を示した。多形紅斑はメトトレキサートの投与に続発したため、メトトレキサートの投与が中止された。同日、被験者は入院し、メチルプレドニゾロンを 3 日間投与された。2004 年 9 月 18 日と 2004 年 9 月 20 日に、関節炎の悪化とループス皮膚病変の悪化はそれぞれ回復と判断された。ループス皮膚病変の悪化と関節炎の悪化のために、治験薬の投与は中止となった。治験責任医師は、ループス皮膚病変の悪化（中等度）と関節炎の悪化（中等度）は、治験薬と関連がなく、SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、関節炎及び全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00207
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）

被験者 US008-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 21 歳白人女性。2004 年 5 月 4 日～2004 年 9 月 30 日に、プラセボを 6 回静脈内投与。2005 年 5 月 31 日に 24 週追跡調査のために来院。病歴は、疲労、光線過敏性反応、鼻出血、下腹部痛、卵巣嚢腫破裂、斑状丘疹状皮疹、頭痛、下痢、ざ瘡、低血糖、頭部損傷、発熱、疣贅切除、胸痛、うつ病、肺機能検査、口腔内潰瘍形成、圧痕浮腫、脱毛症、上気道感染、寝汗、筋痙攣、白血球減少症、悪心、めまい、失神、帯状疱疹、クッシング様症状、蕁麻疹、青藍色状態、健忘、睡眠障害、腹部不快感、蛋白尿、呼吸困難、皮膚病変、副鼻腔炎、便秘、喉頭炎、滑膜炎、夜間頻尿であった。合併症は、鼻中隔潰瘍、皮膚乳頭腫、血小板減少症、腎炎、抗リン脂質抗体症候群、月経困難、関節痛、胃食道逆流症、背部痛、骨粗鬆症、耳鳴、過敏症、月経不順、内出血発生の増加傾向、尿路感染症、滑膜炎、関節炎、関節痛、レイノー現象であった。スクリーニング時の身体検査で、手指の疣贅と鼻中隔潰瘍が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、バルデコキシブ、プレドニゾン、ロラタジン、フロセミド、リシノプリル、及びオキシコドンとアセトアミノフェン、エソメプラゾール、アスピリンが含まれていた。

2004 年 9 月 7 日、治験薬の 5 回目の投与から 38 日後、被験者は右上腹部痛を訴えて緊急治療室を受診した。胆嚢炎であると診断された。鎮痛のためにモルヒネを投与され、プライマリケアの医師に回された。2004 年 10 月 7 日、被験者は予定胆嚢摘出術のために入院した。2004 年 10 月 8 日、被験者は退院し、胆嚢炎は回復したと判断された。治験薬に対する処置はとられなかった。だが、被験者は連続 2 回（Day 168 と Day 196）投与を飛ばすことを選択し、被験者の依頼により治療は中止となった。2004 年 12 月 6 日、被験者は早期中止のために来院した。治験責任医師は、胆嚢炎（中等度）は治験薬と関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US020-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00063
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	心筋梗塞（非 Q 波心筋梗塞）

被験者 US020-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳白人女性。2004 年 6 月 22 日にプラセボの初回静脈内投与を受け、これが唯一の投与であった。病歴は、薬物過敏症（サルファ剤）、扁桃摘出、乳房美容整形術、子宮摘出、胃緊縛術、胆嚢切除、足関節部骨折、頭部損傷であった。合併症は、抗リン脂質抗体症候群、群発頭痛、シェーグレン症候群、血管炎、レイノー現象、疲労、粘膜潰瘍、紅斑、皮下結節、第 2 足指の遠位切断、不安障害、線維筋痛、双極性障害、注意欠陥多動性障害（成人）、季節性アレルギー、筋肉痛、網状皮斑、関節痛と肥満であった。被験者は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中、過去の心筋梗塞の病歴は否定した。スクリーニング時の身体検査で、過体重、顔面及び頸部の紅斑、網状皮斑、虫歯、線維筋痛、右第 2 足指と左第 1 及び第 2 足指の切断、左第 5 足指の部分切断が明らかになった。併用薬に、アンフェタミン、クロピドグレル、ペントキシフィリン、ニフェジピン、妊婦用ビタミン剤、アセトアミノフェンとヒドロコドン、フェキソフェナジン、ベンラファキシン、ジアゼパム、カリソプロドル、アリピプラゾールが含まれていた。

2004 年 6 月 22 日、被験者は Day 0 の注入を受け、何も起こらなかった。治験薬の初回投与（唯一の投与）から約 9 時間後に、被験者に胸痛が発現し始めた。発汗と息切れも生じた。胸痛は鋭痛と鈍痛の両方で、頸部、左肩、左腕に放散した。疼痛はおよそ 1 時間持続し、祖母のニトログリセリンを服用後に軽快した。約 30 分後に疼痛が再発し、緊急医療技術者に電話した。血圧は 170/120 mmHg。最終的に、血圧の上昇と胸痛のために病院に運ばれた。2004 年 6 月 23 日と 2004 年 6 月 24 日の心電図結果から、非特異的な ST 波及び T 波の変化が明らかになった。トロポニン I は最大 11.3 ng/mL に達した。アセチルサリチル酸、クロピドグレル、エノキサパリン、メトプロロール、硝酸グリセリンで治療した。顧問医師は、被験者は心臓カテーテル合併症のリスクが高く、介入処置と関連のある冠動脈内血栓症のリスクがかなり高いと感じた。したがって、心臓カテーテル及び冠動脈バイパス術は助言されなかった。2004 年 6 月 23 日の病歴聴取と身体検査の報告から、被験者の胸痛とトロポニン値上昇は急性非 Q 波心筋梗塞と一致することがわかった。他の要因は、凝固性亢進、血管炎、病的肥満、薬物治療不遵守であった。2004 年 6 月 23 日、造影剤を用いた胸部 CT スキャンは陰性で、肺塞栓症又は他の急性心肺プロセスのエビデンスはなかった。心筋梗塞のために治験薬の投与が中止となった。2004 年 6 月 24 日、被験者は医学的助言に反して退院した。非 Q 波心筋梗塞は 2004 年 6 月 24 日に回復したと判断された。SLE が安定すれば心臓カテーテルが必要だと被験者に伝えたが、被験者はさらなる治療を拒み、プライマリケアの医師に経過観察してもらうと述べた。治験責任医師は、心筋梗塞（重度）は治験薬と関連があるかもしれないが、被験者の抗リン脂質抗体症候群が原因である可能性が高いとの見解を示した。

臨床検査 （正常範囲）	2004 年 6 月 23 日 01:55	2004 年 6 月 23 日 08:35	2004 年 6 月 23 日 12:25	2004 年 6 月 23 日 14:30	2004 年 6 月 23 日 20:25	2004 年 6 月 24 日 06:43
CK （0-225 U/L）	-	75	75	67	55	-
CK-MB （0.0-0.5 ng/mL）	-	13.5	11.5	8.5	6.5	-
相対指数 （0.0-2.0%）	-	18.0	15.3	12.8	11.8	-
トロポニン I （< 0.4 ng/mL）	4.2	11.3	11.2	9.1	8.0	-
総コレステロール （< 200 mg/dL）	-	-	-	-	-	171
トリグリセリド （0-249 mg/dL）	-	-	-	-	-	281
HDL （35-75 mg/dL）	-	-	-	-	-	25
LDL、算出 （< 130 mg/dL）	-	-	-	-	-	89.8

CK＝クレアチンキナーゼ；CK-MB＝クレアチニンキナーゼ MB 型；HDL＝高密度リポ蛋白；LDL＝低密度リポ蛋白

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00082
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	卵巣嚢腫（卵巣嚢腫）

被験者 US028-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳白人女性。被験者は、2004 年 6 月 8 日～2004 年 8 月 25 日に、プラセボを 5 回静脈内投与され、2004 年 9 月 20 日に治験参加の同意を取り消した。病歴は、子宮摘出、筋攣縮、膣炎、ヘリコバクター感染、皮膚生検、洞性徐脈、生殖器脱であった。合併症は、性交後の腹痛、疲労、関節炎、消化不良、筋肉痛、乾燥症候群、粘膜潰瘍、薬物過敏症（サルファ剤とコデイン）、便秘、痔核、高血圧、甲状腺機能低下症、うつ病、頭痛、放屁、痔出血、光感受性発疹であった。スクリーニング時の身体検査で、背部の軽度の皮疹及び手指の圧痛と腫脹が明らかになった。併用薬に、ジクロフェナクとミソプロストール、シクロベンザプリン、エシタロプラム、アテノロールとクロルタリドン、レボチロキシン、カリウム、エストラジオール、葉酸、メトトレキサート、アセチルサリチル酸 、マグネシア乳剤、ドキュセート、ケトプロフェン、ケトプロフェンとリドカインが含まれていた。

2004 年 7 月 8 日、被験者は性交後の腹痛を訴え、これは既存／治験開始前の病状として報告されていた。婦人科医で経過観察するよう助言された。2004 年 7 月 14 日、治験薬の 3 回目の投与から 6 日後に、被験者は婦人科医から「卵巣の腫瘤の手術」を受けるように助言されたと治験実施施設に伝え、これは卵巣嚢胞であった。2004 年 7 月 16 日、被験者は腹腔鏡下両側卵巣摘出術を受けた。病理報告書は、右卵巣に良性単純嚢胞、左卵巣に良性出血性嚢胞があることを示した。中等度の処置後痛に対してアセトアミノフェンとオキシコドンによる治療を受け、アジスロマイシンを投与された。2004 年 7 月 17 日に退院し、合併症はなかった。治験薬に対する処置は取られなかった。卵巣嚢胞は 2004 年 7 月 16 日の卵巣摘出後に回復したと判断された。治験責任医師は、卵巣嚢胞悪化（中等度）事象は治験薬と関連がなく、既存の生殖器系疾患が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、卵巣嚢腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00367
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	溶血（溶血クリーゼ）

被験者 US039-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2004 年 2 月 23 日～2004 年 12 月 27 日に、プラセボを 12 回静脈内投与。病歴は、レイノー現象及び（SLE に起因する）疼痛であった。合併症は、線維筋痛、シェーグレン症候群、多発性関節炎、関節リウマチ、混合性結合組織病、うつ病、貧血、皮斑 、筋萎縮であった。スクリーニング時の身体検査で注目すべき所見はなかった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、アミトリプチリン、シクロベンザプリンが含まれていた。

2004 年 4 月 14 日及び 2004 年 10 月 18 日に、被験者はヘモグロビン値及びヘマトクリット値低下のために輸血を受けた（臨床検査結果は下記の表を参照）。2004 年 12 月以降、被験者の貧血は進行性に悪化し、輸血頻度が激増した。2005 年 1 月 5 日、治験薬の 12 回目の投与から 9 日後に、溶血クリーゼを発現した。顧問血液専門医の血液病理報告書に記された臨床検査所見は、網状赤血球数 5%、総ビリルビン 1.3 mg/dL、乳酸脱水素酵素 335 IU/L で、本所見をさらに支持していた。加えて、骨髄は年齢の割に細胞過多で、3 つの細胞系全てが軽度の過形成であった。成熟は規則的で、形成異常の特徴は見られなかった。中等度のレチクリン線維症が認められた。造血要素に対する自己抗体形成によって、骨髄の代償性過形成を伴う末梢破壊が生じた可能性が高かった。浸潤性骨髄感染の診断となる形態学的変化は確認されなかった。2005 年 1 月 7 日、骨髄の免疫表現型分析が終了した。白血球の内訳は、顆粒球 84%、単球 1%、芽球 1%、リンパ球 7%であることがわかった。リンパ球の 14%が B 細胞で、カッパ 8%、ラムダ 6%であった。リンパ球の 85%は T 細胞で、CD4:CD8 比は 0.8 であった。ナチュラルキラー細胞はリンパ球の 1%を占めていた。T-リンパ球とナチュラルキラー細胞は、異常な抗原発現のエビデンスはないことを示した。顆粒球と単球は、抗原発現の正常なパターンを示した。表現型芽球は増加しているようには見えず、予測される免疫表現型を示した。顧問血液専門医は、貧血、球状赤血球症、多染性を示す末梢血スメア所見は、免疫介在性溶血を示唆していると述べた。治験責任医師は、貧血の悪化及び輸血の適応は、被験者の治験への参加の開始と一致すると述べた。そのため、貧血が治験薬と関連があるかもしれないと合理的に考えられると判断した。溶血クリーゼのために治験薬の投与は中止となり、溶血は 2005 年 5 月 24 日に回復した。治験責任医師は、溶血（重度）は治験薬と関連があるかもしれないとの見解を示した。

臨床検査パラメータ	正常範囲	2003年3月14日 治験前	2003年5月15日 治験前	2003年12月5日 治験前	2004年2月23日 Day 0
赤血球数	3.5-5.5 M/cu mm	3.11	4.27	3.83	3.8
ヘモグロビン	12-15 g/dL	8.0	10.8	9.5	9.9
ヘマトクリット	36-48%	24.4	34.2	29.3	30.1
		2004年10月11日	2004年11月1日	2004年11月29日	2004年12月10日
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	2.9	4.10	2.89	4.07
ヘモグロビン	12-15 g/dL	8.3	11.2	7.6	11.7
ヘマトクリット	36-48%	24.8	32.8	23.3	34.8
		2004年12月29日	2005年1月5日	2005年1月6日	2005年1月24日
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	2.49	1.74	1.56	2.18
ヘモグロビン	12-15 g/dL	7.4	5.2	4.7	7.1
ヘマトクリット	36-48%	20.8	14.6	13.1	19.5
		2005年1月29日	2005年1月31日	2005年2月8日	
赤血球数	3.5-5.5 M/cu m	6.6	2.15	2.42	
ヘモグロビン	12-15 g/dL	7.1	7.0	8.0	
ヘマトクリット	36-48%	20.0	19.5	22.1	

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、溶血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00038
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	血管神経性浮腫（唇、手、脚の SLE 再燃性血管浮腫）

被験者 US046-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳黒人男性。2004 年 3 月 3 日～2004 年 3 月 31 日に、プラセボを 3 回静脈内投与。病歴は、精巣手術、クッシング症候群、間質性肺疾患、血小板減少症、精神病性障害、脾摘、ざ瘡、結膜炎、敗血症、ウイルス性肺炎、リンパ節腫脹、肺新生物、喘息、睡眠時無呼吸症候群、良性前立腺肥大症、口腔カンジダ症、乳房腫瘤であった。合併症は、胸膜炎、関節炎、脱毛症、光線過敏性反応、呼吸音の低下、捻髪音、色素沈着障害、うつ病、勃起機能不全であった。スクリーニング時の身体検査で、顎の円板状皮疹、呼吸音の低下、関節の腫脹及び圧痛、左腋窩領域の断続性ラ音が明らかになった。併用薬に、アジスロマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、フェキソフェナジン、メチルプレドニゾロン、ジフェンヒドラミン、プロクロルペラジン、シルデナフィルが含まれた。

本入院の前週に胸膜炎が悪化し、右側胸部の激痛を伴った。その後数日間に、肩、手、肘、膝、足首、足の多発性関節炎が発現した。外来でメチルプレドニゾロンを 3 回静脈内投与。2004 年 4 月 21 日（メチルプレドニゾロン投与から 4 日後、3 回目の治験薬投与から 25 日後）、被験者は唇、手、脚等全身の腫脹（血管神経性浮腫と診断）による激痛を訴えた。緊急治療室に送られ、微熱（38.2°C）が認められ、SLE 再燃によるものである可能性が高いと評価された。メチルプレドニゾロンの分割投与とフロセミドの静脈内投与によって良好な利尿効果が得られた。2004 年 4 月 26 日、退院。その時点で、唇、手、脚の血管神経性浮腫を症状とした SLE 再燃は回復と判断された。治験薬に対する処置はとられなかった。治験責任医師は、血管神経性浮腫（中等度）は治験薬と多分関連なしだが、メチルプレドニゾロンの同時投与が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血管神経性浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00307
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	呼吸困難（注入反応―呼吸困難）

被験者 US046-018 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アジア人女性。2004 年 4 月 16 日～2004 年 10 月 15 日に、プラセボを 8 回静脈内投与。2005 年 5 月 13 日、24 週追跡調査のために来院。病歴は、脱毛症、咽頭炎、鼻潰瘍、ヘルペスウイルス感染、水痘、結核、腸チフス熱、糸球体腎炎、尿路感染症、皮膚乳頭腫、卵巣嚢胞、レイノー現象、めまい、関節炎、下垂体依存性クッシング症候群、帝王切開（1 回）、卵管結紮、皮膚血管炎、ざ瘡、卵巣嚢腫摘出術、自然流産であった。合併症は、蕁麻疹（ゲンタマイシン、コデイン、セファレキシンに対する反応）、片頭痛、光線過敏性反応、浮腫、高血圧、喘息、疲労、不眠、無菌性骨壊死（両側股関節）、リンパ節腫脹、高脂血症、無月経、線維筋痛、シェーグレン症候群、閉経、胃食道逆流症、季節性アレルギー、頬部皮疹、胸膜炎であった。スクリーニング時の身体検査で、顕著な所見は認められなかった。併用薬に、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、フォシノプリル、ロラタジン、カリウム、アトルバスタチン、フロセミド、ゾルピデムが含まれていた。

2004 年 10 月 15 日、治験薬の 8 回目の投与（最終投与）で 15 分注入した時点で、被験者は注入反応を発現した。注入前のバイタルサインは安定しており、体温 36.8°C、脈拍 76 拍/min、血圧 108/70 mmHg であった。注入開始時に合併症はなく、2 時間で 250 mL 送達するように設定された輸液ポンプで投与した。注入開始から 15 分の時点で、被験者は呼吸困難と咽頭及び胸部周辺のそう痒症を訴えた。治験薬の投与を中止し、生理食塩水を投与した。ジフェンヒドラミン 50 mg の静脈内投与とメチルプレドニゾロン 300 mg の静脈内投与で治療した。被験者の症状は持続し、脚の筋痙攣と顎の疼痛を訴え始めた。マスクを介して 4 L の酸素を吸入し、フルチカゾンとサルメテロール（250/50）を 2 パフ吸入した。治験責任医師は、左肺上葉のラ音を確認し、これは注入前の肺の検査では認められなかった。症状発症後の心電図及び胸部 X 線写真は正常であった。呼吸困難とそう痒症はおよそ 1 時間後に回復した。脚の筋痙攣と顎の疼痛は 1.5 時間後に回復した。被験者は昼食を食べ、睡眠をとり、さらに 3 時間観察下に置かれた。その間ずっとバイタルサインは安定したままであった。被験者は診療室を安定した状態で退出し、注入反応は回復と判断された。治験実施計画書はアレルギー又は蕁麻疹の病歴のある被験者に治験薬投与前にジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを投与するよう推奨しているが、治験責任医師は本被験者がジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを前投与されていなかったことを示した。注入反応のために治験薬の投与が中止された。治験責任医師は、呼吸困難（中等度）は治験薬と関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00179
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	両側性肺炎（両側性肺炎）

被験者 US046-025 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 23 歳白人女性。2004 年 6 月 2 日～2004 年 7 月 28 日にプラセボを 4 回静脈内投与。2004 年 12 月 15 日に 8 週追跡調査のために来院。病歴は、ブドウ球菌感染、副腎新生物と副腎全摘、血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、卵巣嚢胞、発熱、胃腸出血、アフタ性口内炎、肝腫大、筋炎であった。合併症は、分類不能型免疫不全症、うつ病、関節炎、光線過敏性反応、筋痛、疲労、レイノー現象、消化不良、貧血、過敏性腸症候群、腹部膨満、不安、脱毛症、10 年間の喫煙、喘息、慢性疼痛であった。スクリーニング時の身体検査で注目すべき所見はなかった。併用薬に、プレドニゾン、大麻、アミトリプチリン、トリアムテレン、フルオキセチン、ブスピロン、モルヒネ硫酸塩、アルプラゾラム、セレコキシブ、ニフェジピンが含まれていた。

2004 年 8 月 3 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、被験者は軽度の上気道感染症を発現した。ペニシリンで治療し、当該事象は重篤でないと判断された。2004 年 8 月 28 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 31 日後に、被験者は緊急治療室に行き、胸痛及び息切れを訴えた[1]。2004 年 8 月 29 日、胸部 X 線写真で確認された両側性肺炎のために入院した。胸部 CT スキャンは、肺血栓塞栓症のエビデンスを示さなかったが、肺炎と一致していた。セフロキシム、フルコナゾール、及びモキシフロキサシンの静脈内投与と経口ドキシサイクリンで治療し、徐々に回復した。2004 年 9 月 3 日に退院し、両側性肺炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、両側性肺炎（中等度）は治験薬と多分関連ないが、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、両側性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-025
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00309
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	胸水（胸水）

病歴に、肺炎による入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00179 を参照）。本事象発現時の併用薬は、プレドニゾン、大麻、アミトリプチリン、トリアムテレン、ペニシリン、フルオキセチン、ブスピロン、モルヒネ硫酸塩、アルプラゾラム、セレコキシブ、ニフェジピン、モキシフロキサシンであった。2004 年 9 月 25 日、治験薬の 4 回目の投与（最終投与）から 59 日後に、被験者は発熱と息切れのために緊急治療室を受診した。被験者は入院し、バンコマイシン、セフトリアキソン、ドキシサイクリン、アジスロマイシンによる治療を受けた。CT スキャンは、左下葉の浸潤影及び大滲出液を示した。CT スキャンで、浸潤影を伴う小さな右中葉陰影も認められ、治験責任医師はこの浸潤影は 2004 年 8 月 28 日の肺炎の回復と関連があるかもしれないと考えた。被験者は胸部超音波検査と胸腔穿刺も受けた。2004 年 10 月 3 日、退院。モキシフロキサシン、フルチカゾンとサルメテロール、アルブテロール吸入器による治療を 2004 年 10 月 10 日まで継続した。胸水に対する治験薬の処置は取られなかった。だが、被験者は 2 回来院しなかったため、2004 年 10 月 14 日に治験への参加を中止した。治験責任医師は、胸水（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00190
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	滑液包炎（ベーカー嚢胞破裂）

被験者 US002-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳黒人女性。2004 年 4 月 20 日、プラセボの初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期及び延長期を完了し、治験薬の最終投与は 2005 年 11 月 9 日であった。病歴は、喘息、幻視、筋脱力、貧血、羞明、複視、回転性めまい、蛋白尿、片耳難聴、頭痛、精製ツベルクリン検査（ツベルクリン皮膚検査）陽性と適切なイソニアジド治療 [1]、左膝関節の間欠的な腫脹 [1] であった。合併症は、胸焼け、高血圧、うつ病、口内乾燥、脱毛症、関節炎、不眠症、疲労、間質性肺疾患、関節痛、末梢性浮腫であった。スクリーニング時の身体検査で、脱毛症、左肘関節の圧痛と腫脹、左手首の圧痛が明らかになった。併用薬に、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、総合ビタミン剤、パロキセチン、アスピリン、ランソプラゾール、ゾルピデム、ロサルタンが含まれていた。

2004 年 9 月 7 日、治験薬の 5 回目の投与から 25 日後に、左脚に腫脹が生じ始めた。2004 年 9 月 10 日、推定深部静脈血栓症のために入院した。だが、2004 年 9 月 13 日の血管超音波検査で、両側とも深部静脈血栓症のエビデンスは認められなかった。脚の腫脹は、ベーカー嚢胞破裂と診断された。左膝関節へのメチルプレドニゾロン関節内注射によって治療した。入院中に、同時に発生した下痢について精密検査を受けた。便培養は Clostridium difficile 陰性であった。下痢は自然に止まった。腹部 CT スキャンで腹部の病態は認められなかったが、CT スキャンは当初、肺底の結節陰影を示していた。胸部 X 線写真はクリアであった。被験者には咳嗽 [1] があり、湿性咳嗽になり茶色がかった緑の痰を伴った。ツベルクリン皮膚検査が陽性のため、痰検査が 3 回抗酸菌陰性になるまで被験者は隔離された。顧問肺専門医は、CT に異常は認められず、結核と一致しないと考えた。被験者は無熱のままであった。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、ベーカー嚢胞破裂（重度）は治験薬と多分関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、滑液包炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00353
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

病歴として「滑液嚢腫のために入院」が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00190 を参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、総合ビタミン剤、ゾルピデム、ロサルタン、ブプロピオン、ラニチジン、ランソプラゾール、アテノロール、フロセミドであった。2005 年 6 月 17 日、治験薬の 14 回目の投与から 35 日後、延長期の初回投与前に、被験者は重度の左胸膜痛を発現した。息切れは報告しなかった。治験実施施設に滞在中に、疼痛が増し、息切れが生じ始めた。ルームエアでの酸素飽和度は 98%、呼吸数は 26 拍/分、脈拍は 80 拍/分から 98 拍/分に増加した。被験者は緊急治療室に送られ、その後精密検査のために入院した。胸部 X 線写真及び CT 血管造影図はどちらも陰性であった。本事象のために治験薬の投与が中断された。適切に治療され、2005 年 6 月 21 日に胸膜炎は回復と判断された。治験責任医師は、胸膜炎（中等度）は治験薬と多分関連しておらず、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US003-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00262
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（胸痛［非心臓性］）

被験者 US003-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 54 歳白人女性。2004 年 1 月 7 日、プラセボの初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期及び延長期を完了し、治験薬の最終投与は 2005 年 7 月 5 日であった。病歴は、胸膜炎及び小児期の肝炎であった。合併症は、アレルギー性副鼻腔炎、片頭痛、緑内障、過敏症（環境性）、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、卵管結紮、甲状腺機能低下症、発疹、骨減少症、喘息、不安、関節炎、白血球減少症、疲労、粘膜潰瘍、関節痛、無食欲、末梢性浮腫、筋肉痛、呼吸困難、クッシング症候群、間質性肺疾患、閉経、高血圧 [1]、頬部紅斑、脱毛、左手首の圧痛であった。スクリーニング時の身体検査で、頬部紅斑、脱毛症、滑膜炎、左手首の圧痛が明らかになった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、フルチカゾンとサルメテロール、モメタゾン、ノルトリプチリン、ブリモニジン、ラベプラゾール、ベンラファキシン、プロポキシフェン、レボチロキシン、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、トリアムテレンとヒドロクロロチアジドであった。

被験者は、2004 年 12 月 1 日、治験薬の 13 回目の投与から 21 日後に、胸痛のために入院したことを治験実施施設に伝えた。心エコー図は正常であったと述べた。被験者は、時前の 10 日間、背部に放散する胸骨後痛を訴えていた。本疼痛は通常労作時に生じた。2004 年 12 月 2 日、心臓負荷試験を行い、心筋虚血を示唆する重大な ST 及び T 変化は認められなかった。安静時の血圧は 130/84 mmHg で、140/90 mmHg に増加した。試験時に不整脈は認められず、胸痛、異常な息切れ、めまいはなかった。安静時心電図は、洞性頻脈を示し、正常であった。トロポニンは陰性（0.02）で、CPK は 50 であった。胸部 X 線写真は無気肺を示したが、それ以外は正常であった。CT スキャンで、肺塞栓症は陰性であった。2004 年 12 月 2 日の夕方退院した。胸痛は回復と判断された。

2004 年 12 月 29 日、被験者は 2004 年 12 月 26 日から胸痛があり、同日の夕方胸痛のために入院したと治験実施施設に報告した。顧問心臓病専門医の報告には、1 時間の息切れと発汗を伴う胸骨後中下領域の重苦しさを訴えて被験者が受診したとあった。症状は背部に放散し、その後徐々に軽減した。CPK 酵素は陰性であった。過去 4 ヵ月にわたってこれらの症状が発現し、1 日 1 回から 2 回ほど発現し、数分から数時間持続した。安静時、ストレスのある状況、あるいは身体的ストレス下で発現した。心電図は洞性頻脈を示したが、それ以外は正常であった。臨床検査結果は、クレアチニン 1.0 mg/dL、白血球数 6.8、赤血球数 4.58、ヘモグロビン 12.4 であった。多分急性冠不全だと思われた。2004 年 12 月 27 日、心臓カテーテルで右冠動脈の 20～50%の閉塞が明らかになった。駆出率は 70%であった。必要に応じてニトログリセリン、及びジルチアゼムを処方された。だが、治験責任医師は、この胸痛エピソードは被験者の併存症の胃食道逆流性疾患が原因だと判断した。胸痛のどちらのエピソ

ードに対しても治験薬に対して処置は取られなかった。治験責任医師は、胸痛エピソード（中等度）はどちらも治験薬と関連しておらず、併存症の胃食道逆流性疾患が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-0049
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US005-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳白人女性。2004 年 2 月 12 日、プラセボの初回静脈内投与を実施した。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与した。被験者は治療期及び延長期を完了し、延長期の最終来院は 2005 年 7 月 28 日であった。病歴は、胸膜炎、尿路感染症、子宮頚管拡張と掻爬、卵巣嚢胞、呼吸困難であった。合併症は、月経困難症、乾性角結膜炎、胃食道逆流性疾患、片頭痛、感覚鈍麻、知覚異常、霧視、皮膚弛緩症、眼乾燥、網膜色素脱失、めまい、口内乾燥、胸膜痛、体重増加、体液貯留、口渇、気管支炎、頻尿、背部痛、関節炎、脱毛症、月経不順、不眠症、疲労、血沈亢進、関節痛、筋肉痛、胃炎、肋軟骨炎、喫煙（1 箱/日を 20 年間）、薬物過敏症（サルファ剤）であった。スクリーニング時の身体検査で、顔面紅斑、手関節及び手首関節の関節痛、毛髪菲薄化が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、メフェナム、ジクロフェナク、フロセミド、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、総合ビタミン剤、人工涙液、ロペラミド、アセトアミノフェンとヒドロコドン、フェキソフェナジン、パントプラゾールが含まれていた。

2004 年 6 月 14 日、治験薬の 6 回目の投与から 11 日後、悪化する胸骨中線の胸痛が生じ、深呼吸によって悪化した。胸痛と関連して息切れが生じ、労作とは関連していなかった。左腕のピリピリ感と前頭部痛も訴えた。2004 年 6 月 15 日、被験者は治験実施施設に症状を伝え、心臓検査のために緊急治療室に移された。同日、入院した。X 線写真で胸部の急性プロセスのエビデンスは認められなかった。トロポニン値は陰性であった。心電図から、洞調律は正常で、虚血性変化はないことがわかった。造影剤を用いない脳 CT スキャンの結果は、正常範囲内であった。2004 年 6 月 16 日、安静時のマルチゲートスキャン（MUGA）から、心筋血流は正常、左室壁運動と収縮機能は正常、左室駆出率は 75%であることがわかった。2004 年 6 月 17 日、非心臓性胸痛は回復し、同日に被験者は退院した。2004 年 6 月 22 日、胸膜炎（非心臓病性胸の原因）が診断され、プレドニゾンで治療された。2004 年 6 月 29 日、胸膜炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、胸膜炎（中等度）は治験薬と多分関連がなく、SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00233
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝の変形性関節症増悪）

64 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 16 日から開始した。

被験者はプラセボ群に割付けられた。

延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 29 日であった。

病歴には、両側性手根管症候群、手根管除圧、子宮全摘、呼吸困難、多汗症、滑液包炎、脊椎症、脊柱管狭窄症、上気道感染、及び感覚鈍麻が含まれていた。

合併症には、変形性関節症、肥満、高血圧、高トリグリセリド血症、喘息、浮腫、インスリン非依存性糖尿病、滑膜炎、高血糖、変形性関節症、眼乾燥、光線過敏性反応、不眠症、発疹、粘膜潰瘍、甲状腺機能低下症、うつ病、疲労、下痢、頭痛、薬物過敏症（フェノバルビタール及びサルファ剤）、斑状出血、外骨腫、筋肉痛、多発性関節炎、皮膚血管炎、喘息、高脂血症、及び喘息が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両腕の発赤部、両膝の滑膜炎及び腫脹、及び爪囲紅斑が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、グルコサミン／コンドロイチン、メトトレキサート、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、prednisone、ニフェジピン、カリウム、ヒドロクロロチアジド、ビタミン C、オメガ 3、カンデサルタン、メトプロロール、レボチロキシン、イプラトロピウム／サルブタモール、総合ビタミン、カルシウム、葉酸、クロニジン、グリベンクラミド／メトホルミン、carisoprodal、及びヒドロキシジンが含まれていた。

7 回目の治験薬投与開始から 8 日後の 2004 年 7 月 9 日に、左膝の変形性関節症増悪が発現した。ひどい痛み、腫脹、こわばり感、ポッピング及びひっかかり感が認められた。検査にて、左膝が関節線に沿ってひどい圧痛があり、腫脹及び軋轢音を伴っていた。2004 年 10 月 18 日、被験者は、選択的左膝関節置換術のために入院した。理学療法を開始し、著しい改善が認められた。深部静脈血栓症予防のために、ワーファリンが投与された。置換関節の回復を助けるために持続受動運動装置が設置された。術後 4 日目に、被験者はバランスを崩して、後ろに転倒し、背部を傷めたが、重大な損傷は負わなかった。入院期間を通じて、創部は清潔で乾燥していた。ヘモグロビン値は安定していた。術後、左膝の変形関節症増悪は回復したとみなされた。2004 年 10 月 23 日、独立歩行にて動けるようになり、退院した。院時、INR 値は 1.6 であった。治験薬の投与は継続した。　治験責任医師は、左膝の変形関節症増悪（中等度）と治験薬との因果関係はなく、膝の変形性関節症によるものである可能性の方が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、変形性関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00066
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺機能検査値低下［一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の急で重大な低下］

23 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 3 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。

被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 5 日であった。病歴には、非心臓性胸痛、呼吸困難、咳嗽、頭痛、縦隔鏡検査正常、側腹部痛、ストレス症状、縦隔リンパ節腫脹、肺炎、及び血小板減少症が含まれていた。合併症には、リンパ節症、労作時呼吸困難、心嚢液貯留、疲労、シェーグレン症候群、クッシング様症状、関節痛、関節炎、発疹、末梢性浮腫、息切れ、心膜炎、胸膜炎、甲状腺機能低下症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、頬部皮疹、両側性鼻粘膜びらん、及び柔軟な可動性リンパ節（前頚三角）が認められた。

肺評価に関する報告：2003 年 4 月 25 日、造影剤使用/未使用胸部 CT にて、びまん性リンパ節症及び若干の両側性胸水が認められた。2003 年 5 月 9 日、胸部 X 線にて気胸は認められなかった。2003 年 8 月 7 日、息切れ及び SLE に対する肺の診断的評価にて重度の肺の拘束性障害及び中等度の拡散容量減少が認められ、労作時呼吸困難があることを示唆していた。安静時の呼吸困難はなかった。2003 年 9 月 16 日、造影剤使用/未使用胸部 CT にて、肺塞栓症、肺炎、及び気胸は認められなかったが、直径 3-10 mm の肺結節が 5 ヵ所及び不定型濃度の帯状影を示す無気肺が認められた。2004 年 3 月 2 日、造影剤を用いた胸部 CT にて、多発性肺結節は不変であり、感染後遺症である可能性が高くなった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、リセドロン酸、prednisone、及びアザチオプリンが含まれていた。

治験薬の 9 回目投与から 19 日後の 2004 年 7 月 5 日に、肺の診断検査が実施され、肺機能低下（肺拡散機能の急で重大な低下）が認められた。診断報告書には、労作時呼吸困難についても記載されていた。安静時の呼吸困難はなかった。2004 年 7 月 5 日、労作時酸素測定が実施された。座位時の心拍数は 74 回/分で酸素飽和度は 100%であった。トレッドミルで 10%の傾斜をつけて 2.0 マイル/時で 5 分間歩行した後の心拍数は 129 回/分で酸素飽和度は 94%であった。さらに 1 分間の座位の後、心拍数は 74 回/分に減少し、酸素飽和度は 98%であった。全般的にわずかに息切れが認められた。2004 年 7 月 9 日、肺の検査で肺容量の急激な減少、特に拡散容量が 2003 年 8 月と比較して減少していることが分かった。しかしながら、呼吸時の酸素飽和度は正常であり、歩行検査でも中止することなく実施できた。また、酸素飽和度が 94%未満になることなく、4 階分の階段を上がることができた。2004 年 7 月 6 日、心電図にて、左心室、右心室ともに大きさと機能は正常であったが、右房に軽度拡張が

認められた。推定肺動脈圧は正常であった。続発性肺高血圧症のエビデンスは認められなかった。2004 年 7 月 7 日、肺結節が認められた。これは既存のものではないか、又は既存のものが増大したもののどちらかであった。治験責任医師は、リンパ腫を懸念したが、1 回目の生検の結果は陰性であり、2 回目の生検の結果では結論は出なかった。2004 年 7 月 9 日、下肢の Duplex 法による検査では、深部静脈血栓症の明らかなエビデンスは認められなかった。治験薬の投与は継続した。肺機能検査値低下は未回復とみなされた。治験責任医師は肺機能検査値低下（重度）と治験薬とは多分関連がなく、既存の SLE によるものである可能性が高いとの見解を示した。

2005 年 4 月 13 日、呼吸器科医を再受診した。肺機能テストで、努力肺活量（FVC）2.40 L、37%、予測 FVC は 2.13 L、39%であることがわかった。1 秒間の予測努力呼気量（FEV1）/FVC は、0.89 であった。総肺容量は予測値で 3.70、67%であった。拡散容量は、予測値で 18.7 L、59%であった。2004 年 12 月 8 日の測定値と比較すると、FVC は 2.4 L と改善傾向にあった。2004 年 7 月 23 日の初回測定値（予測値 1.79 L、42%）と比較すると、FVC の有意な改善を表していた。しかしながら、拡散容量値は、元来安定しているものである。CT スキャンの結果を比較してみると、多数の小さな肺結節が両肺に散見されるが、縮小しているように見えた。線維性変化は認められなかった。その時点で、肺拡散能の低下は改善してきていることがわかった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺機能検査値低下と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00193
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脊椎症（L1-L2 の脊椎症増悪）

53 歳の白人男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2003 年 12 月 17 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 4 回受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、2005 年 7 月 18 日に、Week 8 の Follow-up のために受診した。病歴には、椎間板突出、帯状疱疹、鼠径ヘルニア及び鼠径部ヘルニア修復、脊椎手術（腰部 3 回）、外科手術（背部 2 回）、手根管除圧、椎間板修復、股関節手術、丘疹性皮疹、骨手術（左尺骨）、及び背部痛が含まれていた。合併症には、不眠症、疲労、倦怠感、抗リン脂質抗体症候群、睡眠時無呼吸症候群、筋炎、関節炎、血管炎、薬物過敏症（バンコマイシン、ニフェジピン、レボフロキサシン、シクロホスファミド、エリスロマイシン、及びメトトレキサート）、骨壊死、異栄養性石灰化、末梢性浮腫、筋骨格硬直、血栓性静脈炎、高血圧、糖尿病、うつ病、脊椎症、肺線維症、副腎機能不全、不安、高コレステロール血症、ニューロパチー、甲状腺機能低下症、背部痛、神経根障害、心膜炎、肥満、及び変形性関節症が含まれていた。スクリーニング時の検査では、石灰沈着症、粘膜乾燥、手関節部の可動域減少及び肥厚、爪囲梗塞、及び右下肢の感覚減退が認められた。併用薬には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、及びセファレキシンが含まれていた。

治験薬の第 8 回目投与 13 日後の 2004 年 6 月 14 日に、L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のために入院した。古い Steffee プレート及びスクリューは除去された。2004 年 6 月 23 日、創部周囲に軽微な感染症を発現し、セファレキシンによる治療を 1 週間受けた。2004 年 6 月 16 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。本事象は、後遺症を残して回復した。治験責任医師は、脊椎症（中等度）は合併症であり、治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00216 and HGS1006-SL-00338
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（術後腰部血腫）、漿液腫（術後腰部漿液腫）、椎間板変性症（L4-L5 椎間板変性増悪）、処置後ドレナージ（術後腰部漿液腫ドレナージ）、創傷感染（腰部創傷感染）

病歴に L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のための入院（報告書 No. HGS1006-SL-00193 参照）が追加された。これらの有害事象発現時に服用していた薬剤には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、セファレキシン、オキシコドン/アセトアミノフェン、及び cyclobenzaprine が含まれていた。2004 年 6 月 14 日に、1 回目の背部手術を受けた後、背部から下肢にかけての痛みが続いた。創部は腫れて赤くなっていた。ドレナージを実施したが、内容物には血液が含まれていた。治験薬の第 9 回目投与から 7 日後の 2004 年 7 月 8 日に、腰部 CT ミエログラフィーにて軽度の前方すべり症及び L1-L2 での完全閉塞が認められた。治験薬の第 9 回目投与から 22 日後の 2004 年 7 月 23 日に、L1-L2 に対する 2 回目の手術が実施され、皮下漿液腫を排出し、L1-L2 周囲の血腫を除去した。2004 年 7 月 25 日、被験者は、退院した。2004 年 7 月 27 日、術前の痛みはほぼ消失していた。術後腰部漿液腫及び術後血腫は、2004 年 7 月 25 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、術後腰部漿液腫（中等度）及び術後血腫（中等度）は、直近の L1-L2 へのプレート装着術によるものであり、治験薬とは関連なしと述べた。2004 年 8 月 9 日頃、再度下肢痛が発現し始めたが、メチルプレドニゾロン 2 パックにて対処された。

治験薬の第 14 回目投与から 26 日後の 2004 年 12 月 20 日に、椎間板変性増悪のため、L4-L5 の選択的腰椎椎弓切除を受けることになり、入院した。2004 年 12 月 22 日、被験者は、退院した。2005 年 1 月 3 日、漿液腫ドレナージ及び創傷感染のため入院した。2005 年 1 月 6 日、被験者は、退院した。漿液腫ドレナージは回復したとみなされた。創傷感染は未回復であり、外来で抗生剤投与にて対処された。腰部創傷感染は増悪し続け、緑膿菌によるものであると考えられた。外来にて、セファゾリン、セフェピム、及びダプトマイシンの静脈投与にて処置を受けた。治験責任医師は、椎弓切除に至った L4-L5 の椎間板疾患増悪（中等度）、腰部漿液腫ドレナージ（中等度）、及び腰部創傷感染（中等度）と治験薬とは関連なく、合併症の変性椎間板疾患によるものである可能性の方が高いと述べた。治験薬の投与は継続した。しかしながら、創傷感染のため、延長試験中に治験薬の投与は中止された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、処置後血腫、漿液腫、椎間板変性症、処置後ドレナージ、創傷感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00196
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

病歴に L1-L2 の脊椎骨に Steffee プレートを装着するための背部手術のための入院（報告書 No. HGS1006-SL-00193 参照）、術後ドレナージ及び創部感染（報告書 No. HGS1006-SL-00216 参照）、及び術後血腫及び漿液腫（報告書 No. HGS1006-SL-00338 参照）が追加された。本事象発現時に服用していた薬剤には、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、gemfibrozil、アレンドロン酸、アルプラゾラム、カルビドパ、レボドパ、レボチロキシン、ワーファリン、ガバペンチン、トラマドール、シタロプラム、rosiglitazone、フェノフィブラート、ロスバスタチン、hydrocodone、セファレキシン、オキシコドン/アセトアミノフェン、及び cyclobenzaprine が含まれていた。延長試験にてベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与から 21 日後の 2005 年 1 月 18 日に、労作時呼吸困難、息切れ、及び心窩部/胸骨下胸痛が発現し始めた。それまでの数日間に放散性ではない軽度のプレッシャーを胸骨後に認めていたが、痛みが長引くようになり、懸念するようになった。この不快感は、横たわると増悪した。2005 年 1 月 20 日、被験者は入院した。胃腸薬の混合剤の投与を受けたが、改善は認められなかった。酸素及びニトログリセリンの投与によっていくばくか和らいだ。心電図が 2 回実施され、多源性心房頻脈が認められた。胸部 X 線検査では急性期の変化は認められなかった。心酵素 6 時間値は、CK 724、CK-MB 10.7、トロポニン 0.1 ng/mL 未満であった。胸部 X 線及び心エコーは正常であった。2005 年 1 月 23 日、胸痛は、後遺症を残して回復したとみなされた。入院中、椎弓切除後の術後腰部創部感染に対して、セファゾリン、シプロフロキサシン、及びマキシピームの静脈投与を受けた。2005 年 1 月 23 日、被験者は、退院した。これらの事象により、治験薬の投与は中断されたが、後に再開され、現在は継続中である。

2005 年 4 月初旬に、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルは除去された。陰圧補助閉鎖治療装置が装着され、包帯交換が実施された。被験者は、右臀部周辺及び脚から膝にかけての側面に限局された右脚痛を訴え続けていた。起立時や歩行時には、疼痛は膝を超えて足部まで及んだ。被験者によると、痛みは、10/10 であった。被験者は外科医を受診したが、外科医は、硬膜外膿瘍や手術を要するようなその他の病態はないと考えた。骨スキャンが実施されたが、椎骨や股関節に限局性の所見は何も認められなかった。被験者は、右股関節部骨壊死のこれ以上の虚脱に耐えられなかった。担当の治験責任医師は、ループス再燃の症状はなく、再燃を示唆するものはないが、長期にわたるコルチコステロイド療法により背部の離開外科創傷の治癒が芳しくなく、メシチリン耐性黄色ブドウ球菌感染が続発していると述べた。慢性的な免疫抑制が、漿液腫や離開そのものの発現の主たる要因ではないが、創部感染再発の複雑要因となっていた。被験者は、軽度の後天性低ガンマグロブリン血症を有すると記録されており、これが創部感染の危険因子となっている可能性があった。

治験責任医師は、被験者と今後の治験参加中の様々な合併症について議論し、治験薬の投与を中止することで合意した。被験者は、Day532（主治医には 5 月 24 日、外科医には 5 月 25 日）で受診を中止し、最終検査は 2005 年 9 月であった。治験責任医師は、胸痛（心臓性）（重度）と治験薬とは関連なく、合併症の糖尿病、心膜炎、及び肥満と関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00044
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス感染（急性ウイルス症候群）

21 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 4 月 28 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 10 月 12 日であった。病歴については報告されていない。合併症には、腎炎、喘息、貧血、高血圧、胃食道逆流疾患、蛋白尿、脱毛症、関節炎、及びうつ病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両膝の滑膜炎が認められた。併用薬には、prednisone 及びミコフェノール酸が含まれていた。また、その他の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、サルブタモール、ランソプラゾール、リシノプリル、メドロキシプロゲステロン、ヒドロクロロチアジド、カルシウム、アセトアミノフェン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

2004 年 5 月 13 日、尿路感染症を発現し、2004 年 5 月 14 日よりスルファメトキサゾール/トリメトプリムによる治療を開始した。治験薬の初回投与から 17 日後の 2004 年 5 月 15 日に、関節痛増悪及び嘔吐を発現した。被験者は「食べたものは全て吐き戻すようになってしまった」。また、38.2 度の発熱を伴う悪心を発現した。2004 年 5 月 17 日、救急医療室にて、悪心、嘔吐、及び脱水が認められた。生理食塩水、プロクロルペラジン、メチルプレドニゾロン、及びセフトリアキソンにて治療を受けた。その後、被験者は、頭痛、悪心、及び嘔吐のため、入院した。筋肉痛、関節痛、及び頭痛は増悪した。頭痛が認められていたため、急性中枢神経感染も懸念された。脳脊髄液検査では、感染は認められなかった。尿検査で膀胱炎が認められたため、セフトリアキソンにて治療を受けた。脱水に対しては、生理食塩水が投与された。腎臓専門医は、被験者は、SLE の再燃というよりはウイルス感染に罹患しており、悪心、嘔吐、及び脱水は、ウイルス感染に続発しているように感じた。2004 年 5 月 18 日、ウイルス感染は回復したとみなされ、2004 年 5 月 19 日、被験者は退院し、自宅療養となった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス感染（中等度）と治験薬とは多分関連ないが、既存の SLE によって引き起こされた可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00270
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	小腸閉塞（部分的小腸閉塞）

44 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 3 月 24 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 12 日であった。病歴には、無菌性髄膜炎、筋炎、軟骨軟化症、腎不全、胆嚢切除、ジストニア、開胸（2 回）、副鼻腔手術、低マグネシウム血症、低カリウム血症、卵巣嚢胞、卵巣摘除、腸管穿孔、肩回旋筋腱板修復、肺炎、腓骨骨折、関節脱臼、腓骨骨折治療、副鼻腔炎に伴う頭痛、及び帯状疱疹が含まれていた。合併症には、慢性疲労症候群、クームス試験陽性、白血球減少症、多発性関節炎、胸膜炎、肺新生物（間欠性肺結節）、漿膜炎、粘膜潰瘍、脱毛症、薬物過敏症（ジフェンヒドラミン、麻酔剤、及びアンピシリン）、乾燥症候群、筋肉痛、耳下腺腫大、甲状腺機能低下症、高血圧、季節性アレルギー、心雑音、腹水、胃食道逆流性疾患、悪心、消化管運動障害、乾癬、レイノー現象、緊張性頭痛、血小板減少症、及び頭痛が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、鼻潰瘍、乾燥、収縮期性心雑音、腹水、指及び手首関節の腫脹、及び滑膜炎が認められた。併用薬には、グルコサミン、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、ミコフェノール酸、プロメタジン、カルシウム、スマトリプタン、アスピリン、butalbital/アセトアミノフェン/カフェイン、オロパタジン、レボチロキシン、cyclobenzaprine、ラミプリル、ヒドロクロロチアジド、モンテルカスト、及びオメプラゾールが含まれていた。治験薬の 10 回目投与から 12 日後の 2004 年 11 月 20 日に、腹痛が発現した。2004 年 11 月 22 日、腹部 X 線検査にて、非特定な腹部ガスパターンが認められたが、閉塞のエビデンスはなかった。治験薬の 10 回目投与から 15 日後の 2004 年 11 月 23 日、被験者は入院した。入院記録によると、部分小腸閉塞の可能性があった。被験者は、2 ヵ月前から断続的に便秘があったと報告した。胃腸科専門医は、ポリエチレングリコール及び温水浣腸を処方し、この治療は奏功しなかった。入院中、2004 年 11 月 26 日まで経鼻胃チューブが留置された。その後、食事は、清澄流動食から固形食になった。2004 年 11 月 27 日、被験者は退院した。部分的小腸閉塞は回復したとみなされたが、腹痛は続いており、被験者は、ポリエチレングリコールを 3 回/日服用し、軟便を促した。2004 年 12 月 30 日、尿路感染症治療のため、レボフロキサシン及び phenazopyridine が 2 日間投与された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、部分的小腸閉塞（重度）と治験薬とは多分関連なしとし、消化管運動障害によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、小腸閉塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00343
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	癒着（骨盤-腹部癒着）

38 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 5 月 21 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 7 日であった。病歴には、発熱、口腔内潰瘍形成、レイノー現象、胸膜炎、貧血、腹式子宮摘除、術後癒着剥離に対する腹腔鏡下手術及び試験開腹（2 回）が含まれていた。合併症には、光線過敏性反応、脱毛症、網状皮斑、関節痛、眼乾燥、子宮内膜症、抗リン脂質抗体症候群、うつ病、凝固因子異常、関節炎、不眠症、及びエストロゲン/テストステロン欠乏症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、セレコキシブ、prednisone、セルトラリン、クロピドグレル、ゾルピデム、人工涙液、カルシウム、セチリジン、及びヘパリンが含まれていた。

治験薬の 9 回目投与から 17 日後の 2005 年 2 月 7 日に、被験者は、骨盤-腹部癒着疾患及び可動部位が限定される骨盤部-腹部痛増悪のため受診した。2005 年 2 月 23 日、試験開腹、癒着剥離、及び大網切除のため入院した。2005 年 2 月 27 日、骨盤-腹部癒着は、回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 3 月 10 日、経過観察にて受診し、術後の検査結果は落ち着いていることが分かった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、骨盤-腹部癒着（中等度）と治験薬とは関連なく、過去の外科的処置によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、癒着と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US032-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00288
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（痙攣発作を伴うループス再燃）、腹痛［ループス再燃-疼痛増悪（全身性疼痛、腹部での増悪）］

41 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 4 月 26 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 10 日であった。病歴には、喘息、卵管結紮、白血球減少症、血小板減少症、脳炎、腎炎、胸膜炎、胸水、肺炎、せつ、クッシング症候群、痙攣、腎不全、溶血性貧血、汎血球減少症、心膜炎、低血糖症、及び子宮頚部スミアが含まれていた。合併症には、貧血、高血圧、甲状腺機能低下症、関節炎、疲労、関節痛、膝蓋大腿関節痛症候群、汗腺感染、皮下組織膿瘍、及び糸球体腎炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、クッシング様症状、手首関節及び指関節の滑膜炎、肩圧痛、及び両膝の圧痛及び浮腫が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、prednisone、エナラプリル、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ムピロシン、セファレキシン、hydrocodone、メトプロロール、エポエチンアルファ、及びフルコナゾールが含まれていた。

治験薬の 13 回目投与から 4 日後の 2005 年 3 月 7 日に、痙攣発作及び疼痛増悪を伴うループス再燃のため入院した。Prednisone が増加され、フェニトインでも治療を受けた。2005 年 3 月 11 日、痙攣発作及び疼痛増悪を伴うループス再燃は回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 3 月 12 日、疼痛増悪により再入院した。疼痛増悪は、「全身性、特に腹部」、「恐らくフェニトイン中毒によるものである」と評価された。肝機能検査（詳細不明）の結果、値の上昇が認められ、そのこともフェニトイン中毒によるものであると考えられた。フェニトインは中止された。2005 年 3 月 19 日、疼痛増悪（全身性、特に腹部）は回復し、同日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、痙攣発作を伴うループス再燃（重度）、疼痛増悪（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。また、痙攣発作は、SLE によるものである可能性が高く、疼痛増悪は、フェニトイン（中毒）によるものである可能性が高いとも述べた。治験責任医師は、被験者が入院しており、痙攣発作を伴うループス再燃は生命を脅かす事象であるため、重篤であると判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、痙攣及び腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US032-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00319
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	せつ（上唇のできもの）

病歴に、2005 年 3 月 7 日に痙攣及び腹痛にて入院（報告書 No. HGS1006-SL-00288 参照）が追加された。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、prednisone、エナラプリル、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ムピロシン、セファレキシン、hydrocodone、メトプロロール、エポエチンアルファ、及びレベチラセタムが含まれていた。

治験薬の 14 回目投与から 10 日後の 2005 年 5 月 20 日に、上唇の腫脹が発現し、その後、それはできものへと発展したため、入院した。バンコマイシン及びイミペネム/シラスタチンにて治療を受けた。腫脹は治まり、2005 年 5 月 23 日、できものは回復したとみなされた。同日、被験者は退院した。2005 年 5 月 28 日、ムピロシンにて治療を受けた。治験薬の投与は中断された。2005 年 6 月 23 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、上唇のできもの（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、せつと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00326
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増悪）

29 歳の白人男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 25 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 2 日であった。病歴には、ループス腎炎、深部静脈血栓症（下肢）、光線過敏性反応、及び関節痛が含まれていた。合併症には、関節炎、抗リン脂質抗体症候群、プロトロンビン時間延長、疲労、末梢性ニューロパチー、高血圧、及び指血管炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、ワーファリン、ベナゼプリル、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、及びナプロキサンが含まれていた。

治験薬投与開始日の 2004 年 2 月 25 日に、ベースラインにて 24 時間尿中蛋白増加が認められた（221 mg;正常範囲＜150/24 時間、下記の表参照）。24 時間尿中蛋白は増加し続け、2005 年 3 月 11 日までに 4944 mg となった。蛋白尿増悪により、治験薬の 15 回目投与は延期となった。同日、腎生検実施予定となり、被験者は入院した。腎生検は、実施されなかったが、高用量のメチルプレドニゾロンが静脈投与された。2005 年 3 月 23 日、prednisone 及びミコフェノール酸の経口剤の処方を受け、被験者は退院した。治験薬の投与は中断された。2005 年 4 月 8 日、蛋白尿増悪は回復したとみなされた。治験責任医師は、蛋白尿増悪（重度）と治験薬とは多分関連なく、基礎疾患の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

	2004/02/25	2004/03/26	2004/04/21	2004/07/19	2004/08/11	2004/10/13	2004/12/10
尿中蛋白	221	207	403	1678	535	1891	2424
CrCl	104	163	203	154	56	119	124
	2005/02/04	2005/03/11	2005/03/18	2005/03/20	2005/03/21		
尿中蛋白	3129	4944	≥ 300	≥ 300	≥ 300		
CrCl	150	137					
尿中蛋白正常範囲：=<150 mg/24 時間							
クレアチニンクリアランス（CrCl）正常範囲:86～125 mL/mn/1.73							

被験者番号	US044-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00134
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃十二指腸炎（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）

34 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 2 月 20 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期治療を終了し、延長期でベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2 回受けた後、薬効欠如により治験薬の投与を中止した。2005 年 7 月 14 日、被験者は、Week 8 にて受診した。病歴には、筋炎、関節炎、脱毛症、うつ病、帯状疱疹、レイノー現象、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、痔核、血便排泄、及び疲労が含まれていた。合併症には、健忘及び肥満が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、収縮期性心雑音、手掌及び指先の紅斑、足脈拍減少、軽微な記憶障害が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

2004 年 10 月 1 日、予定受診のため、クリニックを訪れた。被験者は、悪心、嘔吐、食欲不振、及びここ 10 日間以上で約 2.7 キロの体重減少（治験薬の 9 回目投与から 19 日後の 2004 年 9 月 22 日から）があったと訴えた。腹痛、発熱、及び悪寒はなかった。同日、10 回目の治験薬が投与された。この日までの 2 週間、時々血塊を伴う断続的で無痛性の血便排泄が続いていた。下痢はしていなかった。腹部検査では特筆すべき所見はなかった。2004 年 10 月 5 日、上部消化管内視鏡検査及び軟性 S 状結腸鏡が実施され、びまん性びらん性胃十二指腸炎が認められた。パントプラゾールにて対処した。病理学的検査では、炎症が認められたが、悪性ではなく、染色法にてヘリコバクターピロリ及びサイトメガロウイルスは検出されなかった。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、胃十二指腸炎（重度）は、併用薬のミコフェノール酸によって引き起こされた可能性が高い（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）が、治験薬との関連性も否定できないと述べた。ミコフェノール酸は中止され、症状は徐々に改善した。2004 年 11 月 12 日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）にて正常な食道、胃、及び十二指腸球部の粘膜が認められ、胃十二指腸炎は回復したとみなされた。2004 年 11 月 9 日、治験薬の投与が再開され、11 回目の投与が実施された。注入時反応はなく、被験者の状態は良好で、胃腸障害もなかった。ミコフェノール酸は再開されなかった。治験責任医師は、胃十二指腸炎（重度）は、併用薬のミコフェノール酸によって引き起こされた可能性が高い（ミコフェノール酸モフェチル誘発性胃十二指腸炎）が、治験薬との関連性も否定できないと述べ、関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃十二指腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00292
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜心膜炎（胸膜心膜炎）、非心臓性胸痛［胸痛（非心臓性）］

42 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 6 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 13 日であった。病歴には、脱毛症、卵管結紮、血尿、ループス腎炎、及び最近の喫煙中止が含まれていた。合併症には、糸球体腎炎、糖尿病、疲労、関節痛、関節炎、頭痛、胃食道逆流疾患、口内乾燥、ラテックスアレルギー、薬物過敏症（コデイン、オキシコドン／アセトアミノフェン）、喘息、皮膚病変、白血球破砕性血管炎、筋肉痛、及び不安が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頚部、背部、及び胸部の斑状丘疹状皮疹/蕁麻疹様皮疹、頬部皮疹、及び指の浮腫、熱感、発赤、及び疼痛が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、サリドマイド、ナプロキセン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、及びセチリジンが含まれていた。

治験薬の 11 回目投与から 10 日後の 2005 年 3 月 28 日に、息切れ及び胸痛（医学的に重要）を発現し、救急医療室を受診した。症状は増悪し、2005 年 4 月 5 日、被験者は入院した。SLE に続発する胸膜心膜炎と診断された。2005 年 4 月 7 日、被験者は退院した。2005 年 4 月 9 日、胸痛を訴え、入院した。2005 年 4 月 10 日、胸痛は回復し、同日、被験者は退院した。2005 年 4 月 22 日、胸膜心膜炎は回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、胸膜心膜炎（重度）及び胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なしと述べた。また、胸痛は、SLE に続発する胸膜心膜炎によるものである可能性が高いとも述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胸膜心膜炎、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00403
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ヘモグロビン減少（ヘモグロビン低値）、ヘマトクリット減少（ヘマトクリット低値）

病歴に、胸膜心膜炎及び非心臓性胸痛による入院（報告書 No. HGS-1006-SL-00292 参照）が追加された。　本事象発現時の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、サリドマイド、ナプロキセン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、セチリジン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

延長試験期間中のベリムマブ 10.0 mg/kg の 5 回目投与を受けた 2005 年 12 月 2 日、臨床検査結果にて、ヘモグロビンが 5.5 g/dL、ヘマトクリットが 17.2%であることがわかった。再検査によって確認されたが（臨検値未報告）、やはり結果は重篤であったため、治験コーディネーターに知らされた。2005 年 12 月 5 日、ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値のため、入院した。被験者からの訴えはなく、関連する臨床的な徴候や症状も認められなかったため、治療は実施されなかった。2005 年 12 月 6 日、臨床検査にて、ヘモグロビンが 13.5 g/dL、ヘマトクリットが 41.4%であった。ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値は回復したとみなされ、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、ヘモグロビン低値（重度）及びヘマトクリット低値（重度）と治験薬とは関連なしと述べ、当初の低値は臨床検査のエラーによるものであると考えた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00031
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	喘息（喘息性気管支炎）

被験者 US006-002 は 45 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 23 日から 2004 年 1 月 26 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 3 回受けた。病歴には、紅斑、口腔内潰瘍形成、喘息、胸膜炎、胆嚢切除、腎結石症、脱毛症、乳房切除、子宮摘出、及び月経過多が含まれていた。合併症には、眼乾燥、高血圧、心筋症、下痢、胃食道逆流性疾患、関節痛、甲状腺機能低下症、睡眠障害、皮膚血管炎、及びアレルギー性鼻炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、頬の紅斑、皮斑様、両足の紫斑、手指の圧痛結節、口腔粘膜乾燥、足関節の圧痛及び腫脹、及び脛骨前面の浮腫が認められた。併用薬にはセレコキシブ、プレドニゾン、レボチロキシン、抱合型エストロゲン、アレンドロン酸、トラマドール、albuterol/イプラトロピウム配合剤、ベナゼプリル、ゾルピデム、及びフロセミドが含まれていた。

2004 年 1 月 6 日から 2004 年 1 月 20 日まで、有害事象である肺炎球菌性肺炎が認められた。治験薬の 3 回目の投与から 11 日後の 2004 年 2 月 6 日に、被験者は発熱を伴わない軽度の咳嗽を発現した。被験者は gatifloxacin の経口投与を受けた。2004 年 2 月 17 日までに、咳嗽の増悪及び労作性呼吸困難が認められたが、その時点で発熱は認められなかった。呼吸器科医に相談し、呼吸器科医が気管支炎に対して 1 クールのレボフロキサシンを処方した。その時点で、胸部 X 線検査の結果は正常であった。その後数日間、被験者の咳嗽は持続し、呼吸困難が増悪した。2004 年 2 月 27 日に被験者は救急部を受診し、喘鳴及び気管支痙攣が認められた。同日、被験者は喘息性気管支炎のため入院した。被験者はセフタジジムの静脈内投与、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、メチルプレドニゾロンの投与、及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤の吸入を受けた。胸部画像検査では、浸潤及び急性疾患は認められなかった。2004 年 3 月 2 日に、肺動脈の CT 血管造影が行われた。2003 年 10 月に行われた CT と比較して、最新の CT では軽度肺底気管支の拡張に変化は認められず、肺塞栓のエビデンスも認められず、右肺上葉に小結節が認められた。肺結節は過去の感染による良性の石灰化であった。2004 年 3 月 3 日、被験者の気管支痙攣は改善したが、ステロイド依存性喘息及び息切れは持続していた。胸部画像検査では急性疾患は認められなかった。感染症は記録されず、被験者の症状は、結局は喘息に起因していた。コルチコステロイドの効果が認められ、2004 年 3 月 5 日に被験者は退院した。被験者の喘息性気管支炎は同日に回復とみなされた。治験薬は重篤な有害事象により投与を中断された。2004 年 3 月 18 日に被験者の要望により本治験を中止した。治験責任医師は、喘息性気管支炎（中等度）は治験薬とは多分関連なく、被験者の基礎疾患である喘息による可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00191
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	錯感覚（錯感覚）

被験者 US013-013 は 30 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 13 日から 2004 年 9 月 7 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 4 回受けた。2005 年 4 月 11 日に、被験者は 24 週目の追跡調査のために来院した。病歴には甲状腺機能亢進症、薬物毒性（カルバマゼピンにより血球減少症が引き起こされた）、帯状疱疹、発熱、脳血管発作、胸膜心膜炎、及び大発作痙攣が含まれていた。合併症には、抗リン脂質抗体症候群、消化不良、腎嚢胞、レイノー現象、青藍色状態、脱毛症、及び関節炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、指に網状皮斑及び腫脹が認められた。併用薬には、プレドニゾン、フェノバルビタール、カルシウム、ワルファリン、pantoprazole、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ビタミン B12、及びエンキサパリンが含まれていた。

治験薬の 4 回目かつ最終投与から 9 日後の 2004 年 9 月 16 日に、錯感覚が発現した。被験者は救急治療室を受診し、一過性脳虚血性発作又は脳卒中を除外するために入院した。CT スキャンでは、軽度萎縮、右頭頂部の陳旧性梗塞が認められ、出血は認められなかった。被験者の錯感覚は治療を行わずに回復した。2004 年 9 月 20 日に被験者は退院した。治験薬に関して講じられた措置はなかった（被験者は被験者の要望により投与を完了しなかった）。治験責任医師は、錯感覚（中等度）は治験薬と関連なく、被験者の抗リン脂質抗体症候群による可能性が最も高いとした。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、錯感覚と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00057
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	蜂巣炎（蜂巣炎、左の前腕及び手）、腱鞘炎（屈筋腱鞘炎）

被験者 US026-004 は 41 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 13 日から 2005 年 1 月 18 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 9 回受けた。病歴には、自然流産、毛包炎、及び霧視が含まれていた。合併症には、線維筋痛、末梢性浮腫、レイノー現象、変形性関節症、脱毛症、疲労、及び不眠症が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、過体重、及び腕の蝶型紅斑、並びに指の滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、トラマドール、エトドラク、トピラマート、アレンドロン酸、カルシウム、及びアミトリプチリンが含まれていた。

2004 年 7 月 16 日ごろ、被験者は予防接種をしていない猫に左手を噛まれた。治験薬の初回投与から 4 日後の 2004 年 7 月 17 日ごろ、手に紅斑及び浮腫が発現した。2004 年 7 月 19 日、紅斑予及び浮腫が悪化したため、被験者は救急治療室を受診した。被験者は蜂巣炎、及び腱鞘炎（屈筋）の可能性と診断され、入院した。罹患した手を挙上させて副木を装着した。被験者は抗菌薬（アンピシリン/スルバクタム配合剤を 4 日間、その後アモキシリン）の投与を受けた。被験者の症状は着実に回復し、2004 年 7 月 23 日に当該事象は回復とみなされた。同日に被験者は退院した（以下の臨床検査データ参照）。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）及び屈筋腱鞘炎（中等度）は、猫に噛まれたことが原因である可能性が最も高く、治験薬とは多分関連なしと判断した。

	2004 年 7 月 19 日	2004 年 7 月 20 日	2004 年 7 月 23 日	2004 年 7 月 24 日
血液培養	菌なし	菌なし	-	菌なし
創傷培養	菌なし	可能性あり、グラム陰性桿菌陽性、グラム陽性球菌陽性	1 種類以上の菌、おそらく汚染	1 種類以上の菌、おそらく汚染
白血球（$\times 10^3$）	6.1	5.2	-	-
ヘモグロビン（g/dL）	13.0	11.4	-	-
ヘマトクリット（%）	37.4	34.0	-	-
赤血球（$\times 10^6$）	4.05	3.64	-	-
好中球（%）	66.1	75.9	-	-
リンパ球（%）	26.5	16.5	-	-

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎及び腱鞘炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00128
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	レンサ桿菌性化膿性関節炎（B 群レンサ球菌による敗血症性関節炎）

被験者 US026-004 は 2004 年 7 月 19 日に蜂巣炎及び腱鞘炎のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00057 参照）。レンサ桿菌性化膿性関節炎発現時の併用薬には、プレドニゾン、ミコフェノール酸、エトドラク、イブプロフェン、quinicrine、トピラマート、アミトリプチリン、トラマドール、ヒドロキシクロロキン、アレンドロン酸、及びカルシウム/ビタミン D 配合剤が含まれていた。治験薬の 9 回目かつ最終投与から 33 日後の 2005 年 2 月 16 日、悪寒及び発熱が発現した。また被験者は発熱後の関節痛の悪化及び発疹を訴えた。2005 年 2 月 21 日、発疹、関節炎、浮腫、クレアチニン増加（3.3 mg/dL）、血中尿素窒素増加（46 mg/dL）、及び好中球数増加が認められ、入院した。被験者のベースライン（Day 0）のクレアチニン及び血中尿素窒素の値はそれぞれ 0.9 mg/dL 及び 14 mg/dL であった。クレアチニン及び血中尿素窒素の増加は脱水が原因であると考えられた。静脈内輸液による水分補給後、被験者のクレアチニンは 1.1 mg/dL に減少した。腎臓専門医はループス腎炎及び腎前性急性腎不全を疑った。腎臓の超音波検査で腎臓の腫大が認められた。

血液専門医が、左股関節から採取した滑液において顆粒球核形の左方移動及び有核赤血球の散在が認められ、これは末梢血液の汚染を示す可能性がある、と報告した。骨髄性細胞に中毒性顆粒形成が認められた。2005 年 2 月 22 日に関節液のグラム染色塗抹検査を実施し、2005 年 2 月 23 日に B 群 β レンサ球菌の代表であるグラム陽性球菌及び多形核白血球が認められた。末梢血液スライドでは、赤血球の意味のある形態変化は認められず、血小板容積の平均値は正常範囲内であった。D ダイマー値は 11.8 mg/L（正常範囲 0.4～2.5 mg/L）で高値であった。尿検査は、赤血球、白血球陰性で、細菌はほとんど検出されなかった。複数の関節穿刺の結果、B 群レンサ球菌陽性であった。2005 年 2 月 23 日に、右膝の関節液の分析で関節液は赤い不透明な液体で、赤血球は 377,500/mm^3 及び白血球は 225,000/mm^3 であった。左股関節液の分析では関節液はピンク色のかすんだ色で、赤血球は 94,000/mm^3 及び白血球は 97,000/mm^3 であった。右母指関節の関節液分析では関節液は不透明の黄褐色の液体で、赤血球数は 70,000/mm^3 及び白血球数は 445,000/mm^3 であった。両膝のドレナージ手術が行われ、コルチコステロイドはベースラインまで漸減された。

被験者の下肢の発疹は最初増悪し、水疱性となった。その後胸膜痛及び肺浸潤が発現し、院内肺炎と考えられた。被験者は、レンサ桿菌性化膿性関節炎の治療及び疼痛管理としてモルヒネ、リファンピシン、hydromorphone、バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤、nafcillin、スルファジアジン銀、ゲンタマイシン、アンピシリン、及びアモキシシリン/クラブラン酸配合剤の投与を受けた。また被験者は入院中に以下の薬剤の投与を受けた：プレドニゾン、albuterol、エノキサパリン、ヘパリン、ミコナゾールクリーム、アセチ

ルシステイン、albuterol/イプラトロピウム配合剤、イプラトロピウム、オキシコドン、ロラゼパム、マグネシウム、カリウム、メチレンブルー、pantoprazole、インスリン、バシトラシン、フロセミド、及び硫酸鉄。臨床検査結果は以下の通りである。

被験者の肥満及び歩行障害の原因である膝関節痛により、被験者はさらに調整を行うために退院してリハビリテーション施設に入所した。リハビリテーション病院の記録では、2005年3月21日、被験者は動作時に左ふくらはぎ下部に疼痛を認めたとのことであった。左ふくらはぎの赤く、硬くて圧痛のある領域は、硬結又は膿瘍[1]のいずれかを伴う蜂巣炎であると考えられた。2005年3月24日に、左腓腹筋の膿瘍の切開及びドレナージを行い、セフォタキシムの静脈内投与が開始された。培養は陰性であった。感染性疾患についての診察では、感染は以前のレンサ桿菌性化膿性関節炎の残存合併症であるということが示唆された。呼吸、直腸、カテーテル先端の培養ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性腸球菌種は依然として陰性であった。2005年3月29日に軽度の発熱が2回（100.2° F及び99.4° F）認められた。切開縫合に損傷はなかったが、縫合部位は依然として腫れており、熱を帯びていた。感染性疾患についての診察では、呼吸、胃腸、泌尿生殖器の症状は報告されなかった。被験者はさらにフルチカゾン/サルメテロール配合剤、pantoprazole、ヒドロコルチゾン、ダルテパリン、albuterol、ジフェンヒドラミン、イプラトロピウム、トラマドール、及びオキシコドンの投与を受けた。セフォタキシムの投与を継続された。2005年4月4日に被験者はリハビリテーション病院から自宅へと退院し、レンサ桿菌性化膿性関節炎は回復とみなされた。治験薬は中止された。2005年5月17日に被験者は治療を中止し、2005年11月22日に24週目の追跡調査を完了した。治験責任医師は、レンサ桿菌性化膿性関節炎（重度）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験責任医師は、左ふくらはぎの蜂巣炎／膿瘍は入院を延長させなかったと判断し、当該事象を重篤な有害事象とはみなさなかった。治験責任医師は左ふくらはぎの蜂巣炎／膿瘍はB群レンサ球菌による敗血症性関節炎と関連ありと判断した。

検査	2005年2月21日	2005年2月22日	2005年2月23日	2005年2月24日	2005年2月25日	2005年2月26日	2005年2月27日	2005年2月28日	2005年3月2日
WBC（K/mm^3）	10.7	14.4	31.0	35.2	29.6	23.0	34.1	17.7	10.6
HGB（g/dL）	11.5	11.5	10.5	11.8	10.0	10.1	10.2	9.9	8.5
HCT（%）	33.5	32.6	39.6	34.2	28.5	29.5	29.3	28.2	23.9
RBC（M/mm^3）	3.52	3.5	3.16	3.64	3.09	3.18	3.14	3.01	2.58
MCH（%）	32.5	32.8	33.2	32.5	32.4	31.8	32.6	32.9	32.8

HCT＝ヘマトクリット、HGB＝ヘモグロビン、RBC＝赤血球数、WBC＝白血球数
正常範囲：WBC（4.0～10.0 K/mm^3）、HGB（12～16.0 g/dL）、HCT（35.0～48.0%）、RBC（3.9～5.30 M/mm^3）、MCH（30～37%）

治験依頼者の見解：

レンサ桿菌性化膿性関節炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US027-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00486
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	妊娠（妊娠）

被験者 US027-015 は 28 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 23 日から 2005 年 5 月 4 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 11 回受けた。合併症には、高血圧、甲状腺機能低下症、脱毛症、滑膜炎、光線過敏性反応、蛋白尿、ループス腎炎、関節痛、季節性アレルギーが含まれていた。スクリーニング時の身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、pimecrolimus クリーム、clocortolone クリーム、levoxythrine、アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、アテノロール、マルチビタミン、ロラタジン、及びドキシサイクリンが含まれていた。

治験薬の 11 回目の投与から 20 日後の 2005 年 5 月 24 日に被験者の妊娠が確認された。治験責任医師は妊娠を医学的に重要な事象と評価した。被験者は定期的に行われる治験来院のため来院し、「月経が遅れている」と報告した。被験者の最終月経日は 2005 年 4 月 25 日であった。また被験者は 2004 年 9 月 1 日に避妊注射（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）を中止していたことを報告しなかった。予定されていた投与前に行った尿妊娠検査の結果は陽性で、治験薬は投与されなかった。被験者は、出生異常についての不明のリスクを含むリスクについて説明を受けた。また、被験者は SLE が再燃する可能性があるとの助言を受けた。ヒドロキシクロロキンの投与中止及び産科医と追跡調査を行うことが推奨された。受領した医療記録から、妊娠は継続中であり、2005 年 8 月 8 日に胎動があったということが確認された。複数回電話で被験者と連絡を取ろうとしたが連絡を取ることができなかったため、その後の妊娠の追跡調査結果は得られなかった。被験者は追跡不能とみなされた。治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、妊娠（中等度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、妊娠と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00227
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US031-014 は 38 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 23 日から 2004 年 12 月 14 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 7 回受けた。病歴には、指切断、顎関節手術、脱毛症、関節痛、関節炎、胸膜炎、蛋白尿、血沈亢進、気管支炎、及び肺炎が含まれていた。合併症には、てんかん、壊疽性膿皮症、高血圧、喘息、うつ病、レイノー現象、胃食道逆流性疾患、網状皮斑、貧血、疲労、感覚鈍麻、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、節足動物咬傷、痙攣発作、及び皮膚乳頭腫が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両腕及び両脚の網状皮斑、蝶型紅斑、両頬の毛細血管拡張、ざ瘡、指及び頸部の紅斑、両つま先のレイノー現象、及び右手中指及び薬指の遠位切断が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ミコフェノール酸、フルチカゾン/サルメテロール配合剤、エチニルエストラジオール/norethindrone 配合剤、フルボキサミン、アレンドロン酸、fosinopril、カルシウム、pantoprazole、dapsone、Living Energy ハーブ系サプリメント、バルプロ酸、トラマドール、ガバペンチン、補酵素 Q10、イチョウ葉、オメガ 3-6-9、スーパーB コンプレックス、アスピリン、セファレキシン、シプロフロキサシン、リドカインパッチ、パパイン/尿素配合剤、モキシフロキサシン点眼液が含まれていた。

実施医療機関は、治験薬の 7 回目の投与から 20 日後の 2005 年 1 月 3 日に被験者が呼吸器感染のために入院したとの通知を受けた。被験者は息切れ、喘鳴、黄色い痰を伴う咳嗽を 2～3 日間呈していた。入院時、被験者は悪寒及び 102.7° F の発熱を呈していた。胸部 X 線検査にて、両側に両肺門部から星のように放射状に広がる縞様の浸潤が認められ、浸潤は右側より左側の方が大きかった。胸水は認められなかった。被験者は左肋骨、おそらく第 7 肋骨後方を骨折しており、軽度皮膚硬結の形成が認められ、中葉の虚脱が示唆された。光ファイバー気管支鏡検査にて、末梢気道がやや炎症を起こしているのが認められ、気管支内病変、化膿性分泌物、気道における出血は認められなかった。被験者は呼吸困難[1]のため重症管理室にて 100%酸素の吸入を受けた。抗酸菌培養及び真菌培養を行ったが陰性であった。被験者の IgA 濃度は 109 mg/dL であった。被験者の白血球数は 12,400 で、大幅な左方移動が認められた。喀痰培養は、黄色ブドウ球菌陽性であった。被験者は黄色ブドウ球菌による肺炎と診断された。被験者は、アジスロマイシン、セフトリアキソン、フルチカゾン、albuterol の投与を受けた。2005 年 1 月 14 日に被験者は退院し、肺炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。しかし 2005 年 1 月 21 日に、壊疽性膿皮症の治療のため、本治験で使用が禁止されている薬剤である免疫グロブリンの静脈内投与が計画されていたため、治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、肺炎（重度）は治験薬と関連なく、被験者の SLE 及び併用薬であるプレドニゾン及びミコフェノール酸が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00020
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の増悪）、自殺既遂（自殺）

被験者 US034-002 は 43 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 10 月 23 日から 2003 年 11 月 7 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 2 回受けた。病歴には、消化性潰瘍、カンジダ症、レイノー現象、イレウス、皮膚血管炎、子宮出血、骨盤痛、片頭痛、子宮平滑筋腫、肝臓血管腫、振戦、悪心、神経系障害、肝嚢胞、低カリウム血症、耳鳴、複視、視力低下、回転性めまい、胃食道逆流性疾患、発熱、脱水、食欲不振、関節脱臼、結合組織傷害、卵巣嚢胞、タバコ乱用、家庭内ストレス、鼻骨骨折、骨盤骨折、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、及び口内炎が含まれていた。被験者の内科的及び外科的処置には、腹式子宮摘除、両側卵管卵巣摘除、筋腫核出術、虫垂切除、扁桃摘出、及びアデノイド切除が含まれていた。合併症には、線維筋痛、骨粗鬆症、慢性副鼻腔炎、高血圧、食道ジスキネジア、うつ病、慢性疲労症候群、唾液欠乏、滑膜炎、不眠症、シェーグレン症候群、椎間板変性症、挫傷、健忘、不安、椎間板突出、関節炎、脱毛症、及び大脳障害が含まれていた。2003 年 10 月 1 日に行ったスクリーニング時の身体診察にて、顔面頬部の皮疹、薄毛、両腕の円盤状斑点、両手の滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、シタロプラム、アセトアミノフェン/hydrocodone 配合剤、dextroamphetamine、carisoprodol、ジアゼパム、メトクロプラミド、スクラルファート、ラベプラゾール、propanolol、アレンドロン酸、セレコキシブ、及びエソメプラゾールが含まれていた。

2003 年 11 月 27 日に、被験者はうつ病が増悪し、自らの発砲により自殺したとみなされた。自殺前に治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、うつ病の増悪（生命を脅かす）及び自殺（生命を脅かす）は治験薬と関連なく、SLE が原因であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病及び自殺既遂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00333
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	急性冠動脈症候群（急性冠動脈症候群の増悪）

被験者 US034-002 は 48 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 2 日から 2004 年 7 月 29 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 3 回受けた。Day 159（2004 年 12 月 8 日）に、被験者の要望により治験中止となった。病歴には、心筋梗塞、気管支炎、痔核、下肢静止不能症候群、片頭痛、関節痛、及び左冠動脈前下行枝の血管形成並びにステント留置を伴う冠動脈閉塞が含まれていた。合併症には、関節痛、頚部痛、変形性関節症、筋膜疼痛症候群、陰嚢皮脂嚢胞、ざ瘡、多汗症、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、浮動性めまい、下肢静止不能症候群、筋力低下、感覚鈍麻（下肢）、感情の平板化、うつ病、季節性アレルギー、頭痛、趾変形、潮紅、紅斑、片頭痛、狭心症、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈ステント挿入、筋痙直、呼吸困難、ゆるい便、食道炎、胃食道逆流性疾患、バレット食道、勃起不全、高血糖、体重変動、肥満、発熱、肝機能検査異常、高脂血症、側弯症、滑膜障害、背部痛、関節炎、疲労、不眠症、タバコ使用者が含まれていた。スクリーニング時の身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ナプロキセン、ヒドロキシクロロキン、クロベタゾール、アスピリン、ニトログリセリン、リシノプリル、メトプロロール、クロピドグレル、アトルバスタチン、オメプラゾール、及びロラゼパムが含まれていた。

安全性の追跡調査のために実施医療機関と連絡を取るための文書を受領後、被験者は、治験薬の 3 回目かつ最終投与から 41 日後の 2004 年 9 月 8 日に重度の胸痛が発現して受診したと報告した。被験者は心筋梗塞を除外するために入院した。心電図検査にて、陳旧性の前壁中隔心筋梗塞が認められた。トロポニンは 0.96 ng/mL とボーダーラインで、その他の心筋酵素は陰性であった。被験者の総コレステロールは 229 mg/dL、トリグリセリドは 129 mg/dL、高比重リポ蛋白は 41 mg/dL、低比重リポ蛋白は 162 mg/dL であった。被験者は心筋梗塞ではなかった。被験者の胸骨下の胸痛はニトログリセリンで緩和したが、息切れ及び発汗も認められていた。被験者はステント留置を伴う血管形成を行った。2004 年 9 月 9 日に被験者は退院し、急性冠動脈症候群の増悪は回復とみなされた。被験者は服用中の薬剤を継続するとともに、アスピリン 325 mg/日を開始することとなった。当該事象が報告された際に被験者は治験薬の投与を中止したため、治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性冠動脈症候群の増悪（中等度）は治験薬と関連なく、冠動脈疾患の増悪が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00304
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US040-015 は 54 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 22 日から 2004 年 10 月 13 日まで、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 5 回受けた。病歴には、上室性頻脈、心房粗動、結核、タバコ使用者、呼吸音減弱、肩回旋筋腱板症候群、リウマチ因子陽性、胸膜炎、関節脱臼、乳房嚢胞、鼻漏、咽頭紅斑、痔核、発熱、肺炎、人工的閉経、及び乳房腫瘤摘除が含まれていた。合併症には、体重減少、片頭痛、片頭痛を伴う顔面のしびれ感、顔面攣縮、どもり、錯乱状態、レイノー現象、シェーグレン症候群、口内乾燥、脱毛症、呼吸困難、不安、眼乾燥、眼の発赤、悪心、食道炎、嚥下障害、健忘、便秘、うつ病、関節リウマチ、背部痛、筋骨格硬直、薬物過敏症（コデイン）、ラテックスアレルギー、カフェイン消費、アルコール使用者、視力補正用レンズ使用者、不眠症、ほてり、寝汗、滑膜炎、関節硬直、関節痛、疲労、末梢性浮腫、胸膜痛、胃潰瘍、動悸、疼痛、消化不良、腹痛、手根管症候群、強皮症、皮膚肥厚、皮膚色素過剰、皮膚変色、よだれ、口腔内潰瘍形成、咳嗽、萎縮性外陰膣炎、無力症、食欲不振、失語症、失見当識、多発性関節炎、筋肉痛、石灰沈着症、レイノー現象、手指硬化、毛細血管拡張（CREST）症候群、乾燥症、四肢痛（手）、単純ヘルペス、胃食道逆流性疾患、筋膜疼痛症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、脱毛症及び滑膜炎が認められた。併用薬には rofecoxib、ナプロキセン、メロキシカム、グリセリン、ニトログリセリン、トラマドール、人口涙液、pantoprazole、ランソプラゾール、アセトアミノフェン片頭痛薬、及びスマトリプタンが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与から 6 日後の 2004 年 10 月 19 日に、重度片頭痛が発現した。治験薬の 5 回目の投与から 7 日後の 2004 年 10 月 21 日に、被験者は顔面のしびれ感及び頭痛があり、救急部を受診した。右顔面の下垂、どもり、不明瞭発語、及び顔面の錯感覚が認められた。被験者は脱力及びその他の麻痺は否定した。脳の磁気共鳴画像検査では、異常は認められなかった。被験者は虚血性脳卒中を除外するために入院した。頭部 CT スキャンの結果は正常であった。ウィリス輪の磁気共鳴血管造影（MRA）では、動脈瘤又は大血管の閉塞のエビデンスは認められなかった。複式スキャン（頸動脈）では、血管径が 0～15%減少しており、ほぼ正常な結果であった。ドップラーエコー検査の結果は正常であった。被験者の一過性脳虚血発作は、症状が断続的であったが、継続中であるとみなされた。被験者は、トピラマート、ゾニサミド、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、アルプラゾラム、ロラゼパム、ベラパミル、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、セレコキシブ、及びバクロフェンの投与を受けた。2 週間の間に、被験者は同じ主訴で 4 つの病院を受診した。来院の正確な日付は不明である。これらの入院のうち 2 回は救急治療室への来院のみであった。被験者は治験実施医療機関に対して医療記録を公開することを拒否し、2 回の来院が行われなかった後、被験者は実施医療機関により治験中止とされた。実施医療機関が被験者と何度も連絡を取ろうとしたが、被験者は応答しなかった。実施医療機関はこれ以上の情報は得られ

ないと予測し、この重篤な有害事象の最終的な転帰は得られないまま、この被験者を追跡不能とみなす。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00272
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	単純部分発作（焦点性発作）

被験者 US040-0152 は 2004 年 10 月 21 日に一過性脳虚血発作のため入院した（SAE 報告番号 HGS10060-SL-00304 参照）。その他の病歴には、線維筋痛及び不安障害（不安神経症）が含まれていた。それまでの磁気共鳴画像検査、CT スキャン、脳波図の結果では、特に所見はなかった。併用薬には、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、アルプラゾラム、ランソプラゾール、セレコキシブ、グリセリン坐剤、ニトログリセリン、トラマドール、人工涙液、pantoprazole、スマトリプタン、バクロフェン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、トピラマート、ベラパミル、ロラゼパム、ゾニサミド、マグネシウム、マグネシア乳が含まれていた。ベリムマブ 1.0 mg/kg の 5 回目の投与から 17 日後の 2004 年 10 月 30 日に、被験者は顔面左側に断続的な攣縮が 10 日間継続したため、入院した。2004 年 11 月 1 日に、脳波図にて「両側頭骨部に棘波及びてんかん型徐波放電が認められ、これらは同期性であり、右側より左側のほうが大きかった」。被験者は焦点性発作（全般化を伴う複雑部分発作）と診断され、フェニトインの投与を受けた。その後そう痒症が認められ、フェニトインの投与は中止された。divalproex の投与を開始し、忍容性は良好であった。また被験者はジフェンヒドラミン、ナイスタチン、及びカルバマゼピンの投与を受けた。顔面左側の断続的な攣縮は回復した。2004 年 11 月 4 日に、被験者は divalproex の投与継続にて退院となった。被験者は、2004 年 11 月 10 日に「発作」（単純部分発作）のため入院したと報告した。この入院は記録されていなかった。治験薬の投与は中断された（被験者は 2 回投与を受けなかった）。2 回の来院が行われなかった後に、治験責任医師により被験者の治験は中止された。被験者は実施医療機関に対して医療記録を公開することを拒否し、実施医療機関が何度も被験者と連絡を取ろうとしたが被験者は応答しなかった。実施医療機関はこれ以上情報は得られないと予測しており、被験者を追跡不能とみなす。この重篤な有害事象の転帰は不明である。治験責任医師は、単純部分発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、被験者の本治験組み入れ前から存在していた「継続中の神経学的問題の一部」であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、単純部分発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00045
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）、急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸窮迫症候群）

被験者 US048-001 は 49 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 12 日に、ベリムマブ 1.0 mg/kg の静脈内投与を 1 回のみ受けた。2005 年 1 月 4 日に被験者は 24 週目の追跡調査来院を完了した。病歴には、肺炎、子宮内膜症、子宮摘出、卵管結紮、及び慢性腎機能不全が含まれていた。合併症には、視力補正用レンズ使用者、聴力低下、鼻乾燥、耳鳴、失禁、関節腫脹、内出血発生の増加傾向、動悸、無力症、薬物過敏症（パロキセチン及びスルファ）、呼吸困難、咳嗽、慢性閉塞性気道疾患、片頭痛、不安、うつ病、消化不良、裂孔ヘルニア、便秘、腹痛、線維筋痛、寝汗、発熱、真菌アレルギー、疲労、潮紅、毛細血管拡張症、関節障害、腱炎、レイノー現象、胸膜炎、嘔吐、及び喫煙（2 箱/日）が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、左肩の過敏性及び圧痛、並びに僧帽筋の圧痛が認められた。併用薬には、albuterol、サルメテロール、メトクロプラミド、ヒドロキシクロロキン、ジクロフェナク、アスピリン、アルプラゾラム、トラゾドン、及びスマトリプタンが含まれていた。

治験薬の初回投与から 8 日後の 2004 年 5 月 20 日に、被験者は発熱が数日間持続し（最大 102° F）、また悪寒、咽頭痛、筋肉痛、及び耳痛が発現した。また右上部の胸膜炎性胸痛も認められた。3 日前の 2004 年 5 月 17 日に、被験者は孫たちの面倒を見た；そのうち 1 名は胸部うっ血、嘔吐及び下痢が認められて健康状態が悪く、もう 1 名は呼吸器合胞体ウイルスを保有していた。2004 年 5 月 22 日に嘔吐が始まった。2004 年 5 月 24 日に、被験者は主治医の診察を受け、主治医は被験者がウイルス症候群であると考えた。2004 年 5 月 25 日に行った胸部 X 線検査では、軽度の空気トラッピング及び浸潤を伴わない肥厚した気管支周囲の圧痕 が認められた。2004 年 5 月 26 日に嘔吐が増悪し、下痢が始まった。被験者は外来クリニックを受診し、プロメタジンの投与及び脱水に対して静脈内輸液の投与を受けた。2004 年 5 月 27 日の朝に浮動性めまいが発現し、依然として体調が優れなかった。被験者はプライマリー医を受診し、プライマリー医は脱水のため被験者を入院させた。被験者の状態は増悪し、集中治療室に移動となり、人工呼吸器が装着された。入院時の胸部 X 線検査では、右肺上葉全体に及ぶ広範な大葉性肺炎が認められた。被験者は最初レボフロキサシンの投与を受けた。この後に、セフェピム、ゲンタマイシン、セフォタキシム、クリンダマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤、アジスロマイシン、及びバンコマイシンを含む抗菌薬の様々な併用投与が行われた。抗真菌薬、アトバコン、ガンマグロブリン、及びメチルプレドニゾロンも投与された。入院時、臨床検査にて、白血球数は 20,200 で、好中球は 73%、桿状核球は 25%、リンパ球は 2%であった。連続血球数測定にて、白血球数の変動が認められたが、リンパ球数はやや改善した。血中尿素窒素は 42 で、クレアチニンは 3.2 であった。尿ナトリウムは 20 未満であった。2004 年 5 月 31 日に気管支鏡検査にて広範な肺

炎が認められ、気管支洗浄では悪性腫瘍は陰性であった。2004 年 6 月 1 日、血中尿素窒素は 22、及びクレアチニンは 1.0 であった。最初の血液ガス分析にて、代謝性アシドーシスが認められた。2004 年 6 月 2 日に右肺上葉の肺生検が行われた。この生検の結果はびまん性肺胞障害と一致しており、呼吸器科医は肺炎に続発したと考えた。診断は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を伴う肺炎であった。2004 年 6 月 2 日時点で、血液培養は陰性であった。気管支洗浄では抗酸菌は陰性であった。塗抹検査では、グラム陽性球菌が少数検出されたが、培養では、正常細菌叢が認められた。ニューモシスチスの塗抹検査は陰性であった。レジオネラ菌の尿培養は陰性であった。被験者の状態は改善し、抜管となった。2004 年 6 月 11 日に被験者は退院し、肺炎及び ARDS は回復とみなされた。入院中、「腎不全が発現したが、静脈内輸液で改善した」。2004 年 5 月 29 日に治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、肺炎（生命を脅かす）及び ARDS（生命を脅かす）は治験薬と多分関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び急性呼吸窮迫症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US045-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00265
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（症候性胆石症）

被験者 US045-001 は 50 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 3 月 8 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 8 月 29 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、子宮摘出、湿疹、ヘルニア、帝王切開、及び扁桃摘出が含まれていた。合併症には、大動脈弁閉鎖不全症、慢性閉塞性気道疾患、骨粗鬆症、高血圧、関節痛、心拡大、関節炎、胃食道逆流性疾患、片頭痛、頭痛、肥満、脱毛症、筋痛、落ち着きのなさ、ストレス症状、背部痛、背部の右上腹部痛、気道うっ血、両手首、右膝及び左足首の圧痛が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、手首、右膝及び左足首の圧痛が認められた。併用薬には、プレドニゾン、エストロゲン、ラニチジン、ヒドロクロロチアジド、ベラパミル、アセトアミノフェン/コデイン配合剤、アスピリン、アレンドロン酸、アテノロール、ドキサゾシン、マルチビタミン、ラベプラゾール、及びゾルピデムが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与日である 2004 年 6 月 7 日に、被験者は中等度の右上腹部背部痛を発症した。2004 年 7 月 1 日に超音波検査が行われ、2.2 cm の胆石が認められ、胆道系の肥厚及び拡張は認められなかった。2004 年 12 月 1 日に被験者はロボット支援腹腔鏡下胆嚢摘出術のため入院した。この処置に対する被験者の忍容性は良好であった。2004 年 12 月 2 日に被験者は退院した。症候性胆石症は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、症候性胆石症（中等度）は治験薬と関連なく、合併症の肥満が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00234
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（急性ウイルス性胃腸炎）

被験者 US004-002 は 49 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 1 月 6 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 6 月 24 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、神経系障害、左股関節形成、脳血管発作、一過性脳虚血発作、左股関節手術、良性乳房腫瘤除去、子宮全摘、ストレス骨折、無菌性骨壊死、（左股関節）、肋骨骨折、足骨折、錯感覚、高血圧、難聴、子宮平滑筋腫、及び変形性関節症が含まれていた。合併症には、レイノー現象、不眠症、関節痛、頭痛、便秘、胃食道逆流性疾患、認知障害、疲労、脱毛症、骨減少症、骨粗鬆症、光線過敏性反応、口腔内潰瘍、発疹、頭皮病変、筋肉痛、臍ヘルニア、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、結膜出血、体重増加、関節炎、視覚障害、鼻潰瘍、末梢性浮腫、顔面の赤い発疹、中手指節関節及び近位指節間関節の圧痛、及び両足首の圧痕浮腫が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、顔面の発疹、手指の圧痛及び腫脹、並びに両足首の浮腫が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、triamcinolone（局所）、アセトアミノフェン、アスピリン、オメプラゾール、エストラジオール、temazepam、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤、及びマルチビタミンが含まれていた。

治験薬の 14 回目の投与翌日の 2004 年 12 月 15 日に倦怠感及び疲労が発現した。被験者は最近家族及び同じ病気を有する介護施設入所者と連絡を取り合っていたということが確認されている。2004 年 12 月 15 日の夕方に、被験者は悪心を訴え、腹部痙攣、嘔吐、出血を伴わない爆発性の水性下痢に進行した。2004 年 12 月 16 日に、被験者は救急治療室を受診し、悪心及び嘔吐のため入院した。被験者はモルヒネ、ロペラミド、メトクロプラミド、オンダンセトロン、カリウム、プロメタジン、及びゾルピデムが含まれていた。悪心及び嘔吐は改善したが、依然として腹部痙攣は認められた。腹部及び胸部の X 線検査は陰性であった。急性の悪心、嘔吐及び痙攣は急性ウイルス性胃腸炎とほぼ一致していた。臨床検査値を下表に示す。2004 年 12 月 18 日に被験者は退院した。2004 年 12 月 20 日に、治験責任医師が、依然としてやや悪心があり、腹痛が認められた被験者の評価を行った。被験者のアミラーゼ値及びリパーゼ値はそれぞれ 88 U/L 及び 155 U/L と正常となっていた。2004 年 12 月 23 日、被験者にさらなる悪心、嘔吐、下痢は認められず、急性ウイルス性胃腸炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性ウイルス性胃腸炎（重度）は治験薬と多分関連なく、ウイルス性疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

	正常範囲	2004 年 12 月 14 日	2004 年 12 月 16 日	2004 年 12 月 17 日	2004 年 12 月 18 日
WBC	4.5～11.0 × 10^3	6.3	10.9		5.0
カリウム	3.5～5.1 mEq/L	3.9	3.6		3.3
グルコース	70～110 mg/dL	95	154		92
クレアチニン	0.6～1.0 mg/dL	0.9	1.2		0.7
アミラーゼ	25～115 U/L	-	323	88	
リパーゼ	114～286 U/L	-	178	155	
AST	15～37 U/L	15	15		
ALT	30～65 U/L	18	39		

ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、WBC＝白血球数

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00021
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

被験者 US006-001 は 47 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 17 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受け、計 15 回の投与を受けて、52 週間の治療期を完了した。その後被験者は延長期に移行し、2005 年 2 月 1 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受け、2005 年 6 月 30 日に延長期の 6 回の投与を完了した。病歴には、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、白血球減少症、及びパニック発作が含まれていた。過去の内科的及び外科的処置には、子宮摘出が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、関節痛、対麻痺、労作性呼吸困難、青藍色状態、及び過敏性腸症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、顔面紅斑、上腕及び胴体の丘疹、口腔粘膜乾燥、両手首、手指及び左膝の圧痛を伴う腫脹が認められた。併用薬には、valdecoxib、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、ヒドロキシジン、ロラタジン、ラニチジン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

治験薬の 2 回目の投与から 2 日後の 2004 年 1 月 7 日に、被験者は軽度胸痛のため入院した。被験者はニトログリセリンの局所投与を受けた。心臓評価では急性心筋障害は陰性であった。治験責任医師は、胸痛は非心臓性であると判断した。2004 年 1 月 8 日に被験者は「胸壁痛」の診断にて退院し、当該事象は回復とみなされた。治験責任医師は「胸壁痛」の診断は胸水によるものではないと判断した。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（軽度）は治験薬とは多分関連なく、肋軟骨炎が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00162
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性気管支炎（急性気管支炎）、アレルギー性皮膚炎（セフォタキシムに対するアレルギー反応［発疹］）、気管支痙攣（反応性気道疾患）

被験者 US006-008 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 27 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。本治験の延長期にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 1 月 10 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、脊椎椎弓切除、トリコモナス性外陰部膣炎、関節痛、虫垂切除、口腔内潰瘍形成、及び卵巣摘除が含まれていた。合併症には、高血圧、うつ病、高コレステロール血症、腎炎、背部痛、腰髄神経根障害、椎間板変性症、舞踏病アテトーゼ、ざ瘡、乾燥症症候群、光線過敏性反応、蛋白尿、血尿、閉経、レイノー現象、及び喫煙が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、腋窩の蝶型紅斑及び胴体のせつが認められた。併用薬には、プレドニゾン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、ベンラファキシン、プロメタジン、ロサルタン、アムロジピン、アセチルサリチル酸、プラバスタチン、アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、及びオメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 11 回目の投与から 29 日後の 2005 年 5 月 4 日、咳嗽及び息切れが発現した。被験者は急性気管支炎で入院した。蛋白尿及び気管支痙攣が認められた。被験者は、胸痛、発熱、悪心、嘔吐、悪寒は否定した。被験者は、息切れは労作時及び横になった際に増悪すると述べた。副鼻腔からの排膿がやや認められたが、咽頭痛はなかった。身体診察にて、誤嚥の延長、及び肺底部の複数のいびき音並びにラ音を伴う急性呼吸窮迫症候群が認められた。被験者は、感染性気管支炎、尿路感染、及び喘息に対して、セフォタキシム及びセフトリアキソンの投与、並びにレボフロキサシンの静脈内投与を受けた。また、咳嗽に対して levalbuterol 及びトリアムシノロンの吸入、及び Endal の投与も受けた。胸部 X 線検査では浸潤及び滲出液は認められなかった。肺は清明であった。2005 年 5 月 6 日に、被験者の呼吸は改善した。しかし、顔面に紅斑が出現し、セフォタキシムに対するアレルギー反応であると考えられた。被験者は発疹に対してジフェンヒドラミンの投与を受けた。セフォタキシムの投与は中止された。培養は行われなかったため、尿路感染の疑いについて確認はなされなかった。本被験者は過去に尿路感染の徴候を伴わない蛋白尿が認められ、これは腎炎又は膣炎による汚染のいずれかに起因していた。2005 年 5 月 7 日に被験者は退院した。2005 年 5 月 6 日にセフォタキシムに対するアレルギー性皮膚炎は回復とみなされた。2005 年 5 月 10 日に気管支痙攣は回復とみなされ、2005 年 5 月 14 日に急性気管支炎は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性気管支炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、アレルギー性皮膚炎（重度）は治験薬と関連なく、気管支痙攣（重度）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験責任医師は、気管支痙攣は被験者の喫煙及び感染症が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性気管支炎及びアレルギー性皮膚炎と本剤との関連性は否定できると考える。

気管支痙攣は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00315
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大葉性肺炎（左下肺葉の肺炎）

被験者のその他の病歴には、2005 年 5 月の急性気管支炎、気管支痙攣、及びアレルギー性皮膚炎（セフォタキシムに対する）が含まれていた（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00162 参照）。併用薬には、プレドニゾン、dehydroepiandrosterone、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、アムロジピン、ベンラファキシン、アセチルサリチル酸、プロメタジン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド、プラバスタチン、アセトアミノフェン、及びオメプラゾールが含まれていた。

本治験の二重盲検期におけるベリムマブ 1.0 mg/kg の最終投与から 5 日後の 2005 年 7 月 31 日、被験者は咳嗽、呼吸困難、悪寒、及び発熱のため入院した。被験者は大葉性肺炎（左下肺葉）と診断され、セフトリアキソンの投与を 1 回受け、その後レボフロキサシンの投与が開始された。胸部 X 線検査では、左下肺葉の肺炎が認められ、CT スキャンでは左下肺葉の浸潤影及び左付属器腫瘤、並びに非閉塞性の腎結石が認められた。2005 年 8 月 4 日に、レボフロキサシンはモキシフロキサシンに変更となった。被験者は、咳嗽、呼吸困難、及び発熱が回復し、改善した。2005 年 8 月 5 日に、被験者は経口モキシフロキサシン 1 クール処方にて退院となった。2005 年 8 月 30 日に、治験責任医師は、大葉性肺炎は回復とみなした。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、大葉性肺炎（重度）は治験薬と多分関連なく、被験者の併存疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大葉性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00238
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（骨壊死の増悪）

被験者 US010-003 は 31 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 3 月 9 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 8 月 30 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、ガングリオン、心膜炎、尿路感染、脊髄除圧、線維筋痛、関節脱臼、蕁麻疹、及びレイノー現象が含まれていた。合併症には、骨壊死、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患、関節痛、多発性関節炎、疲労、倦怠感、変形性関節症、片頭痛、肥満、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両手指の軟部組織の滑膜炎が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、rofecoxib、プレドニゾン、メドロキシプロゲステロン、マルチビタミン、カルシウム、pantoprazole、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤が含まれていた。

2003 年 8 月に被験者は磁気共鳴画像検査を受け、両側大腿骨頭の骨壊死が確認された。治験薬の 5 回目の投与から 14 日後の 2004 年 6 月 16 日、整形外科的評価にて左股関節の圧潰が確認され、左人工股関節全置換術が必要であった。被験者は疼痛に対しフェンタニルパッチを使用していた。投与量は 2004 年 8 月 27 日までに 50 µg から 100 µg に徐々に増加し、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤も追加された。2004 年 12 月 6 日に被験者は骨壊死の増悪後の左人工股関節全置換術のため入院した。被験者に手術又は術後の合併症は認められなかった。2004 年 12 月 10 日に被験者は退院して、リハビリテーション施設に入院した。被験者の骨壊死の増悪は回復とみなされた。2004 年 12 月 14 日（Day 280）、被験者の回復期のため治験薬は投与されなかった。2004 年 12 月 17 日に被験者はリハビリテーション施設を退院した。治験薬の投与は中断された。2005 年 1 月 17 日（Day 308）に被験者は治験薬の投与を再開した。治験責任医師は、骨壊死の増悪（重度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00306
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肝毒性（アセトアミノフェン中毒に続発した急性肝毒性障害）

被験者 US028-008 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 9 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 11 月 21 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、胸膜炎、子宮摘出、出血時間延長、肺臓炎、帝王切開（2 回）、アデノイド口蓋扁桃摘出、子宮頚部癌、基底細胞癌、皮膚新生物切除、リンパ節症、副鼻腔うっ血、咽喉頭疼痛、及び顎関節手術が含まれていた。合併症には、自己免疫性甲状腺炎、炎症、粘膜潰瘍、乾燥症候群、疲労、レイノー現象、発熱、季節性アレルギー、薬物過敏症（ペニシリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及びスルファ）、網状皮斑、頭痛、筋肉痛、うつ病、腋窩カンジダ症、抗リン脂質抗体症候群、咳嗽、不眠症、足底筋膜炎、多発性関節炎、シェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体診察にて、両腕の活動性の発疹及び病変、乾性咳嗽、鼻閉、頚部のリンパ節腫大、多関節型関節炎、及び筋肉痛が含まれていた。併用薬には、イブプロフェン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、azathioprine、ketorolac、フルオシノニド、プレドニゾン、レボチロキシン、エストロゲン、hydrocodone/アセトアミノフェン配合剤、cyclobenzaprine、アミトリプチリン、トリアムテレン/ヒドロクロロチアジド配合剤、エスシタロプラム、エソメプラゾール、ガバペンチン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の 9 回目の投与日である 2005 年 1 月 25 日に被験者は頭痛を訴えた。治験薬の 9 回目の投与から 5 日後の 2005 年 1 月 30 日に被験者はアセトアミノフェンの使用を開始した。被験者は 16 時間でアセトアミノフェン 500 mg を 20 錠服用した。被験者は自殺意図は否定した。2005 年 1 月 31 日に被験者はリウマチ専門医の診察を受け、食欲減退、悪心、及び液体摂取から 15 分未満に発生する嘔吐を訴えた。被験者に不随意的痙攣、息切れ、胸痛、発作、黒色便、吐血は認められなかった。2005 年 1 月 31 日に、被験者のアセトアミノフェン濃度は 45.9 mg/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 96 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 57 U/L であった。被験者は、プロメタジン坐薬を処方され、帰宅した。被験者は、さらに主訴があった場合には主治医に連絡するよう助言された。2005 年 2 月 1 日に被験者は治験クリニックに電話連絡し、頭痛、悪心、及び嘔吐を訴えた。被験者は救急治療室を受診するよう助言され、救急治療室でアセチルシステイン療法、疼痛管理のための meperidine、及びプロメタジンの投与を受けた。被験者は同日入院した。被験者はアセトアミノフェン中毒と診断された。被験者は右上腹部に圧痛が認められた。2005 年 2 月 1 日、アセトアミノフェン毒性のため、予測された通り、被験者の ALT は 2360 U/L、AST は 2247 U/L であった（下表参照）。被験者に発作又は発作様動作は認められなかった。2005 年 2 月 6 日までに、被験者は安定し、肝酵素値は正常となり始め、悪心

及び嘔吐の発現は減少した。被験者は退院した。最終的な診断は 24 時間でのアセトアミノフェン摂取に続発した急性肝毒性障害であった。2005 年 2 月 17 日、肝酵素値が「臨床的に重要でないレベル」であり、急性肝毒性障害は回復とみなされた。胃腸科専門医及びリウマチ専門医と追跡調査を継続する。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肝毒性（生命を脅かす）は治験薬と関連なしと判断した。

	正常範囲	2005 年 1 月 31 日	2005 年 2 月 1 日	2005 年 2 月 2 日 5：00
アセトアミノフェン	10～20 mg/L	45.9	-	＜5.0
ALT	7～37 U/L	96	2360	2025
AST	7～40 U/L	57	2247	1156
		2005 年 2 月 2 日 10：45	2005 年 2 月 5 日 6：50	2005 年 2 月 17 日 15：50
アセトアミノフェン		＜5.0	-	-
ALT		1829	687	98
AST		818	90	30

ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肝毒性と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00178
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

被験者 US037-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 45 歳白人女性。2003 年 12 月 3 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期を終了し、被験者の依頼によって治験薬の投与を中止する前に、延長期にベリムマブを 2 回投与。2005 年 8 月 10 日、24 週追跡調査来院を実施。病歴は、喘息、肺炎、ヘリコバクター感染、めまい、細菌性膣炎、血尿であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、不安、パニック発作、高脂血症、うつ病、洞性頻脈、過体重、片頭痛、悪心、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、脱毛症、光線過敏反応、単純ヘルペス、白血球減少症、胸膜痛、便秘、疲労、関節痛、関節炎、末梢性浮腫、喫煙、早発性冠疾患の家族歴（兄弟が 30 代後半に心発作を発現し、バイパス手術を受けた）、及びレイノー現象であった。スクリーニング時の身体検査で、肥満、手首及び足首の腫脹と圧痛、両側性足部浮腫が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ジアゼパム、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、バルデコキシブ、アルプラゾラム、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、プロクロルペラジンが含まれていた。

2004 年 8 月 30 日、治験薬の 11 回目の投与から 19 日後に、被験者は重い重度の胸骨下不快感[1]が 1 時間続いた後、緊急治療室を受診した。心電図で急性下壁心筋梗塞と一致する ST 変化が明らかになった。被験者は最近の胸痛又は労作性症状を否定した。アスピリン、ヘパリンの静脈内投与、ニトログリセリン、モルヒネ、ドパミン、β 遮断薬療法による治療が行われた。診断血管造影で、左回旋／主要辺縁冠動脈の完全閉塞が明らかになった。被験者はステント留置を伴う血管形成術を受け、本処置に良好な耐容性を示した。入院 4 日目と 5 日目に、被験者は漠然とした不快感を覚え、胸膜炎のようであった。心電図は正常で、ST 異常や虚血性異常のエビデンスはなかった。うまく歩行できていた。歩行運動後のルームエアの酸素飽和度は 97%であった。狭心症の症状がなく、心電図が正常であることから、被験者は 2004 年 9 月 3 日に退院した。その時点で心筋梗塞は回復と判断された。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、心筋梗塞（重度）は治験薬と多分関連しておらず、高脂血症とタバコ乱用が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00332
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	冠動脈疾患（冠動脈疾患の悪化）

病歴に心筋梗塞のための入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00178 を参照）。当該事象発現時の併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ジアゼパム、プロポキシフェンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、バルデコキシブ、アルプラゾラム、ヒドロコドンとアセトアミノフェン、プロクロルペラジン、シタロプラム、ニトログリセリン、メトプロロールが含まれていた。2004 年 8 月 30 日のカテーテル留置で、近位左冠動脈前下行枝が 70%閉塞し、軽度から中等度の右冠動脈／下行後動脈疾患があることが明らかになった。2004 年 10 月 4 日、治験薬の 11 回目の投与から 54 日後に、近位左冠動脈前下行枝の待機的血管形成術のために入院した。2004 年 10 月 5 日被験者は退院し、アスピリンとクロピドグレルによる長期抗血小板療法、及び被験者の血圧が耐えられるようならば、β 遮断薬 [1]、スタチン、ACE 阻害薬による抗虚血療法を受けた。2004 年 10 月 5 日、冠動脈疾患の悪化は回復と判断された。本事象のために治験薬の投与が中断された。治験責任医師は、冠動脈疾患の悪化（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の高脂血症及びタバコ乱用が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00275
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	動脈硬化症（動脈硬化症悪化）

被験者 US040-012 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 75 歳白人女性。2004 年 6 月 29 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、治験薬の最終投与は 2005 年 12 月 13 日であった。病歴は、駆出率（70%）、気管支炎、虫垂切除、胆嚢切除、子宮全摘、腱鞘病変部切除、膝関節置換術（両側）、乳房嚢胞切除、転倒、灼熱間（両足）、感覚鈍麻、口腔内潰瘍形成、仮面状顔貌、一過性脳虚血発作、下痢、むち打ち損傷、めまい、扁桃摘出であった。合併症は、聴力低下、口内乾燥、眼乾燥、眼発赤、体液貯留、心エコー像、狭心症、動脈硬化症、僧帽弁閉鎖不全、睡眠時無呼吸、労作性呼吸困難症候群、胃食道逆流性疾患、排尿困難、甲状腺機能低下症、ほてり、寝汗、疲労、体重増加、血沈亢進、C－反応性蛋白増加、高脂血症、高コレステロール血症、筋痙攣、非心臓性胸痛、背部痛、筋骨格硬直、睡眠障害、リウマチ性多発筋痛症、関節痛、関節腫脹、変形性関節症、過剰可動性症候群、関節可動域低下（両側膝関節と肩関節）、関節炎、筋痛、光線過敏反応、下肢静止不能症候群、手根管症候群、片頭痛、健忘症、化学物質アレルギー、薬物過敏症（コデインとモルヒネ）、季節性アレルギー、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、うつ病、末梢性浮腫、高血圧、白内障、筋痙攣、血管炎、光線性皮膚症、呼吸困難、冠動脈疾患であった。スクリーニング時の身体検査で、運動亢進及び膝関節可動域低下が認められた。併用薬に、グルコサミンとコンドロイチン、ヒドロキシクロロキン、ジクロフェナクとミソプロストール、プレドニゾン、結合型エストロゲン、アテノロール、レボチロキシン、ラベプラゾール、サリチル酸、ニトログリセリン、トラセミド、アミトリプチリン、総合ビタミン剤と鉄、カリウム、アセチルサリチル酸、カルシウムとビタミン D、ビタミン B6、アモキシシリン、イソソルビドが含まれていた。

2004 年 10 月 25 日、治験薬の 6 回目の投与から 10 日後に、脱力と疲労が悪化した。2004 年 10 月 27 日、狭心症が悪化し、2 回の胸骨下胸痛エピソードとして発現し、1 回は夜間（安静時）に発現した。発汗や息切れはなかった。ニトログリセリン舌下錠によって本胸痛は回復した。2004 年 11 月 10 日、心エコー像から軽度の僧帽弁逆流、中等度の左心房拡張、拡張機能障害、駆出率 55%が認められた。2004 年 11 月 12 日、心電図から、左脚前枝ブロックを伴う正常な洞調律、1 度の AV ブロック、非特異的 ST 変化が明らかになった。2004 年 11 月 16 日、ECG から、1 度の AV ブロックと下位虚血変化が明らかになった。2004 年 11 月 16 日、心臓カテーテルのために入院した。カテーテルの結果、左主幹冠動脈の入口部の 35～40%の狭窄が明らかになり、動脈硬化症悪化が確証された。被験者に右鼠径部血腫があることが認められ、これはその後の血管造影で実施した動脈穿刺の結果であった。2005 年 7 月 1 日、動脈硬化症の悪化は回復（後遺症あり）。治験薬に対する処置は取られなかっ

た。治験責任医師は、動脈硬化症悪化（重度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の冠動脈疾患が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、動脈硬化症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00198
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US041-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 21 歳アジア人女性。2004 年 4 月 14 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2006 年 2 月 17 日、24 週追跡調査のために来院した。病歴は、関節炎、血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、うつ病、脳炎、血管炎、薬物過敏症（シクロスポリン、ミコフェノール酸、アザチオプリン）であった。合併症は、脱毛症、糸球体腎炎、レイノー現象、白血球減少症、慢性疾患の貧血であった。スクリーニング時の身体検査で、脱毛症と右股関節の回旋に伴う疼痛が明らかになった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、ベナゼプリル、硫酸鉄、トラマドールが含まれていた。

2005 年 1 月 4 日、治験薬の 11 回目の投与から 13 日後に、右側のしびれ感とピリピリ感が急性発症した。まず上肢及び顔面で発現し、続いて下肢に発現した。被験者は構音障害を自覚した。被験者は病院に運ばれた。4～5 時間後に症状は回復した。頭部の CT スキャン及び磁気共鳴画像で、右側の小ラクナ梗塞が明らかになった。病変は左半球にあると予測されたため、これは偶発病変だと考えられた。2005 年 1 月 6 日、被験者は退院し、投薬レジメンにアスピリンが追加された。一過性脳虚血発作は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-019
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00098
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折）

被験者 US046-019 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 27 歳白人女性。2004 年 4 月 26 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、治験薬の最終投与は 2005 年 10 月 10 日であった。病歴は、関節炎、発熱、肺浸潤、間質性肺疾患、ループス肺臓炎、尿路感染症、白血球減少症、レイノー現象、脱毛症、皮膚血管炎、ざ瘡、水痘、呼吸困難、胸水、胸膜痛、紅斑、接触性皮膚炎、神経節、蕁麻疹、増殖性糸球体腎炎、虫垂炎、気管支炎、上室性期外収縮、洞性不整脈、貧血であった。合併症は、疲労、蛋白尿、薬物過敏症（セフロキシムとフェノチアジン系）、血小板減少症、光線過敏反応、弱視、不安、高血圧、うつ病、手掌紅斑であった。スクリーニング時の身体検査で、頬部皮疹が認められた。併用薬に、プレドニゾン、リセドロン酸、セルトラリン、アルプラゾラム、ドロスピレノンとエチニルエストラジオールが含まれていた。

2004 年 7 月 28 日、治験薬の 5 回目の投与から 9 日後、被験者は自動車事故後に膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折）のために入院した。バイタルサインは安定しており、病状は安定していた。被験者は右膝関節の激痛を訴えた。触診で膝蓋骨に顕著な圧痛があり、軟部組織がかなり腫脹していた。知覚異常はなかった。右膝関節の X 線写真は、手術を必要とする二分膝蓋骨骨を示した。事故時に右手を打っており、右手背に疼痛と不快感があった。擦過傷もあり、左鎖骨領域の前胸壁に疼痛と不快感があった。頭部、頸部、腹部の疼痛は否定した。疼痛管理のためにモルヒネを投与された。2004 年 7 月 29 日、右膝蓋骨骨折修復（観血的整復内固定法）が実施された。感染予防のためにセファゾリン、疼痛に対してアセトアミノフェンとオキシコドンが投与された。2004 年 8 月 1 日、疼痛管理のためにアセトアミノフェンとオキシコドンを処方されて退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。本事象は 2004 年 7 月 29 日に回復と判断された。治験責任医師は、膝蓋骨骨折（中等度）は治験薬と関連がなく、自動車事故が原因であったとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膝蓋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-019
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00336
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折（右膝蓋骨転位骨折）

病歴に膝蓋骨骨折（右二分膝蓋骨骨折、2004 年 7 月 29 以降修復及び治癒）（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00098 を参照）。当該事象時の併用薬に、プレドニゾン、リセドロン酸、セルトラリン、アルプラゾラム、アセトアミノフェンとオキシコドン、トラマドールとアセトアミノフェンが含まれた。2004 年 9 月 13 日、治験薬の 6 回目の投与から 28 日後に、濡れた床の上で松葉杖が滑って外れた。被験者は転倒し、再び右脚に損傷を負った。緊急治療室に運ばれ、膝蓋骨骨折修復のために入院した（右膝蓋骨転位骨折）。2004 年 9 月 14 日、観血的整復・内固定法が実施された。セファゾリンで治療し、トラマドール及びアセトアミノフェンとオキシコドンを継続した。2004 年 9 月 14 日、右膝蓋骨転位骨折は回復と判断された。2004 年 9 月 15 日、退院。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、膝蓋骨骨折（中等度）は治験薬と関連しておらず、転倒が原因であったとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膝蓋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00303
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性肺炎（細菌性肺炎）

被験者 US052-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳黒人女性。2004 年 7 月 16 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2005 年 12 月 19 日に治験薬の最終投与を実施した。病歴は口腔内不快感、四肢手術、白血球減少症であった。合併症は、頭痛、粘膜乾燥、斑状丘疹状皮疹、関節痛、胃食道逆流性疾患、肺高血圧症、間質性肺疾患、筋痛、レイノー現象、過敏性腸症候群、裂孔ヘルニア、貧血、血中鉄減少、発熱、不眠症、関節腫脹であった。スクリーニング時の身体検査で、顔面の頬部皮疹、胸部と腕の皮疹、肺底部のラ音が認められた。併用薬に、プレドニゾンとフルチカゾン・サルメテロール吸入剤、アセトアミノフェン、ニフェジピン、ラニチジン、ジフェンヒドラミンとアセトアミノフェン、ランソプラゾール、酸素、サルメテロール、アルミニウムとマグネシウム、アムロジピン、ピロカルピン、プソイドエフェドリンとアセトアミノフェンが含まれていた。

2005 年 4 月 1 日、治験薬の 9 回目の投与から 24 日後に、被験者は咽喉痛、喉頭炎、咳嗽、発汗、及び「胸部のガラガラ音」のために入院した。体温は 37.2℃未満であった。胸部 X 線検査は陰性であった。喀痰培養の結果は未入手。肺炎と診断され、レボフロキサシンの静脈内投与、フルチカゾン・サルメテロール吸入剤、グアイフェネシンシロップで細菌感染症の治療が行われた。病院の診断は肺炎と急性気管支炎であった。治験責任医者は急性気管支炎を重篤だと判断しなかった。2005 年 4 月 6 日、被験者は退院し、経口レボフロキサシンとフルチカゾン・サルメテロール吸入剤を継続した。2005 年 4 月 14 日、細菌性肺炎は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、細菌性肺炎（重度）は治験薬と関連があるかもしれないとの見解を示した。肺炎は被験者の合併症である間質性肺疾患が原因であった可能性が高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

細菌性肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US054-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00147
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（蜂巣炎―右下肢）

被験者 US054-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2004 年 6 月 3 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の初回静脈内投与を実施。本治験の延長期に、ベリムマブ 10.0 mg/kg を投与。被験者は治療期と延長期を終了し、2006 年 5 月 22 日に 24 週追跡調査のために来院。病歴は、貧血、左前脛骨の壊死性レンサ球菌感染、末梢血管障害、特発性血小板減少性紫斑病、脾摘、アテローム硬化性心疾患、心筋梗塞、血管バイパスグラフト、胆嚢摘出術、肝酵素増加、副鼻腔炎に伴う頭痛、レンサ球菌性咽頭炎、結膜炎、滑液包炎、光線性皮膚症、網状皮斑、斑状丘疹状皮疹であった。合併症は、線維筋痛、血小板減少症、高血圧、過敏性腸症候群、痔核、羞明、卵管結紮、高コレステロール血症、骨減少症、関節痛、手根管症候群、背部痛、異常感覚、疲労、不眠症、うつ病、胃食道逆流性疾患であった。スクリーニング時の身体検査で、被験者が過体重であることがわかった。併用薬に、プレドニゾン、カルシウムとビタミン D、アスコルビン酸、メトプロロール、ビタミン E、パントプラゾール、アトルバスタチン、ドキセピン、エゼチミブ、ラミプリル、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2004 年 11 月 30 日、治験薬の 8 回目の投与から 12 日後に、被験者は右大腿内側及び右足首の腫脹と発赤に気付いた。38.2° C の熱があった。下肢の超音波検査は正常であった。プライマリケアの医師が被験者を評価し、蜂巣炎に対してレボフロキサシンを開始した。レボフロキサシンによる治療にもかかわらず、浮腫及び紅斑の領域が大きくなった。2004 年 12 月 3 日、8 回目の治験薬の投与から 15 日後に、被験者は疼痛、浮腫、発赤の増加を訴えて緊急治療室を受診した。被験者は入院し、セファゾリンの静脈内投与とクリンダマイシンによる治療を受けた。抗生物質の静脈内投与によって右脚病変が改善した。被験者はこれらの領域に水泡、膿ドレナージ、外傷又は損傷はないと述べた。2004 年 12 月 4 日、身体検査で、蜂巣炎領域に波動、捻髪音又は壊死、水疱性病変、小水疱はないことがわかった。大腿内側の触診で、硬化や圧痛は認められなかった。足首領域に圧痛やわずかな腫脹が見られた。臨床検査結果から、白血球数が 5000、D-ダイマーが 731 であることがわかった。血液培養は増殖を示さなかった。右足首の X 線写真は正常であった。2004 年 12 月 6 日、被験者は経口セファレキシンとクリンダマイシンを開始した。2004 年 12 月 7 日、被験者は退院した。経口クリンダマイシンとセファレキシンによって持続的に改善した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）は治験薬と関連があるかもしれず、ブドウ球菌が原因であったことが疑われる（被験者がセファゾリンとクリンダマイシンに反応したため、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の可能性は低い）との見解を示した。レボフロキサシンに対して反応しなかったためレンサ球菌は除外された。2004 年 12 月 17 日、被験者は経口クリンダマイシン療法を終え、同日に蜂巣炎は回復と判断された。2005 年 1 月 17 日、被験者は治験薬の投与を再開し、発生はなかった。

治験依頼者の見解：

蜂巣炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00023
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

54 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 12 月 29 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。2004 年 12 月 2 日、被験者は 14 回目の投与にて治療期の治療を終了した。2005 年 6 月 16 日、Week 24 追跡調査のために受診した。被験者は、延長試験には参加しなかった。病歴には、腹膜炎、筋炎、血管炎、頭痛、胸膜炎、レイノー現象、疲労、発熱、体重減少、乳頭浮腫、腱手術、感音性難聴、腸閉塞、ウイルス性心筋炎、髄膜腫、開頭、腱断裂、腱手術、胃食道逆流疾患、振戦、白血球減少症、口腔内潰瘍形成、心膜炎、不眠症、薬物過敏症、及び高血圧が含まれていた。合併症には、関節痛、脱毛症、関節障害、慢性副鼻腔炎、嗄声、骨粗鬆症、光線過敏症反応、及び閉経が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、軽度の両側性脱毛症、左膝、左手首関節、及び手指の圧痛及び腫脹、左足の振戦、両手のジャクー関節症、及び両側性難聴が認められた。併用薬には、レフルノミド、フロセミド、リセドロン酸、ガバペンチン、プロプラノロール、ランソプラゾール、prednisone、オキシメタゾリン、及びフルニソリドが含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 7 日後の 2004 年 2 月 5 日に、被験者は数階分を上った後、胸痛を発現した。医療センターでの受診で、心電図で新たな変化が認められたため、同日、胸痛のため入院となった。クロピドグレル及びアスピリンによる治療が実施された。同日の心電図は、技術的に限られた内容で実施されたが、推定駆出率 20%伴う中等度の左室拡張が認められた。2003 年 1 月 22 日の結果と比較すると、左室の拡張終期径及び収縮末期径が増加し、収縮期機能が増悪し、前回認められていた心嚢液貯留は減少していた。2004 年 2 月 6 日、心カテーテルが実施された。血管造影で正常な両冠動脈及び正常な左室の拡張終期圧が認められた。2004 年 2 月 7 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。2004 年 2 月 9 日、心疾患に対して、カンデサルタン・シレキセチル、ジゴキシン、及びスピロノラクトンが追加された。2004 年 2 月 26 日、心臓性胸痛は、後遺症を残して回復したとみなされた。治験責任医師は、心臓性胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なく、合併症のウイルス性心筋炎によるものであると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00037
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（膵炎）、治療薬毒性（ジギタリス毒性）

病歴に、2004 年 2 月 5 日に狭心症にて入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00023 参照）が追加された。膵炎にて入院時の併用薬には、レフルノミド、リセドロン酸、ガバペンチン、カンデサルタン、ジゴキシン、スピロノラクトン、ランソプラゾール、prednisone、フロセミド、及びフルニソリドが含まれていた。

ベリムマブ 4.0 mg/kg の 5 回目投与 22 日後の 2004 年 4 月 16 日に、膵炎のため入院した。被験者は、それまでの 3 日間、嘔吐、悪心、及び疲労を訴えていた。さらに、上腹部から背部へ放射状に広がる圧痛も訴えていた。これまでに膵炎に罹患したことはなかった。身体検査で、左上腹部圧痛、動悸、及び全体的な腹部膨満感が認められた。被験者によれば、嘔吐物に血液は認められず、発熱はなかったとのことであった。静注点滴による治療が実施された。2004 年 4 月 19 日、入院中、恐らく脱水によると思われるジギタリス中毒（3.2 ng/mL）が発現した。ジゴキシンの投与は中止された。臨床検査結果については下記の表参照。不整脈は認められなかった。2004 年 4 月 20 日、ジギタリス中毒は回復したとみなされた。2004 年 4 月 24 日、被験者は退院し、同日、膵炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。2004 年 4 月 30 日、ジゴキシンは再開され、Week 24 追跡調査の再来院時には継続中であった。治験責任医師は、膵炎（重度）と治験薬とは多分関連なし、ジギタリス中毒（軽度）と治験薬とは関連なく、併用薬のジゴキシン及び脱水によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膵炎及びジギタリス中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

検査（正常範囲）	2004/04/19 1:38PM	2004/04/19 7:59PM	2004/04/20 1:10PM	2004/04/21 7:00AM
ジゴキシン（0.8-2.0 ng/mL）	3.2	-	1.5	-
アミラーゼ（～53-123 U/L)	227	162	111	109
リパーゼ（血清）（～3-19 U/dL)	840	477	503	444

被験者番号	US023-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00277
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（胆石性膵炎）、胆石症（胆石症）

37 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 4 月 27 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 8 回受け、最終投与日は 2004 年 10 月 26 日であった。病歴には、妊娠中の腎障害、自律神経ニューロパチー、多汗症、口腔内潰瘍形成、及び胸膜炎が含まれていた。合併症には、シェーグレン症候群、起立性頻脈症候群、早発閉経、椎間板突出、頸部痛、薬物過敏症（ガバペンチン及びフルオキセチン）、節足動物刺傷アレルギー、季節性アレルギー、頭痛、うつ病、疼痛、浮腫、網状皮斑、リンパ節症、関節炎、脱毛症、発熱、疲労、悪心、末梢性浮腫、筋肉痛、呼吸困難、関節痛、滑膜炎、甲状腺機能低下症、斑状丘疹状皮疹、断続性高血圧、腎石が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部発疹、両腕の網状皮斑、顎下リンパ節肥大、手首関節及び手指の関節炎及び滑膜炎が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン（点眼薬）、オキシコドン、アスピリン／コデイン、カリウム、チザニジン、エストロゲン、ベンラファキシン、プロゲステロン、レボチロキシン、及び葉酸が含まれていた。

治験薬の 8 回目投与から 10 日後の 2004 年 11 月 5 日に、背部へ放射状に広がる急性心窩部痛を訴えて、救急科を受診した。悪心及び嘔吐も発現していたが、発熱や悪寒はなかった。被験者は、急性膵炎のため、入院した。静注点滴、プロメタジン、混合胃腸薬の投与を受け、患者管理鎮痛法にてヒドロモルフォンの投与を開始した。また、深部静脈血栓症予防のため、ダルテパリンの投与を受けた。胆石関連膵炎及び胆石症と診断された。胆管性膵炎がわかり、完全静脈栄養を与えられた。臨床検査結果では、白血球数 16,000、リパーゼ 4,155 U/L、アミラーゼ 1,010 U/L であった（下記の表参照）。2004 年 11 月 12 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施され、胆石性膵炎及び胆石症は回復したとみなされた。2004 年 11 月 15 日、被験者は、退院した。有害事象の症例報告書（CRF）によると、本事象により、治験薬の投与は中止された。しかしながら、最終版の CRF によると、患者の希望により、治験薬の投与は中止されたことになっていた。2004 年 11 月 12 日、胆石性膵炎及び胆石症は回復したとみなされた。治験責任医師は、胆石性膵炎（重度）と治験薬とは多分関連なく、胆石症によるものである可能性が高いと述べた。また、胆石症（中等度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膵炎及び胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

	正常範囲	2004/11/05	2004/11/08	2004/11/09	2004/11/10	2004/11/11
アミラーゼ	25-115 U/L	1010	170	86	-	-
リパーゼ	114-286 U/L	4155	473	420	-	-
		2004/11/12	2004/11/13	2004/11/14	2004/11/15	
アミラーゼ		86	94	64	48	
リパーゼ		462	467	384	307	

被験者番号	US023-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00308
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	蜂巣炎（右臀部の蜂巣炎）

44 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 15 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、4 回投与を受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 9 月 7 日であった。病歴には、拘束性肺疾患、脊椎圧迫骨折、脊椎椎弓切除、無菌性骨壊死（両股関節）、両側股関節形成、A 型肝炎、心膜炎、及び便秘が含まれていた。合併症には、ループス肺臓炎、胸膜炎、滑液包炎、坐骨神経痛、うつ病、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、薬物過敏症（ペニシリン、バンコマイシン、セファレキシン、及びアモキシシリン）、薬剤（prednisone）性骨粗鬆症、バレット食道、背部痛、肥満、変形性骨炎、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、関節炎、脱毛症、疲労、末梢性浮腫、関節痛、筋肉痛、胸膜痛、呼吸困難、貧血、高血糖症、椎間板突出、クレアチニン・クリアランス減少、滑膜炎、睡眠時無呼吸症候群、ループスによる実質性疾患、長期ステロイド使用及び鼻カニューラ使用での酸素吸入が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部皮疹、手指及び手首関節の肥厚が認められた。併用薬には、ピロキシカム、ミコフェノール酸、prednisone、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム、鉄、metochlopromide、マルチビタミン、セルトラリン、オキシコドン、トラゾドン、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、酸素、トラゾドン、オメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 4 回目投与（最終投与）から 31 日後の 2004 年 10 月 8 日に、被験者は、右臀部をクモに噛まれた。痛みが増し、2004 年 10 月 12 日、壊死性筋膜炎（蜂巣炎）にて入院した。クリンダマイシン及びレボフロキサシンの投与を開始し、感染症専門医を受診した。体温は、37.2～40.0℃であった。培養検査にて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたため、バンコマイシンが追加された。2004 年 10 月 14 日、その後、バンコマイシンに対する「レッドマン症候群」反応（紅斑性皮疹を伴う掻痒症が顔面、頚部、及び上部胴体一帯に発現）が発現した。2004 年 10 月 16 日、デブリードマン切除及びドレナージが実施された。2004 年 10 月 18 日、臨床検査にて、白血球数が入院時の 44,000 から 27,000 に減少した。2004 年 10 月 26 日、創傷の治療継続及びリハビリテーションのため他院へ移送された。抗生剤の静注投与、疼痛管理、包帯交換や陰圧補助閉鎖治療を含む創傷ケアは継続された。2004 年 12 月 1 日、専門の看護施設へ移動し、創傷への治療が続けられた。2004 年 12 月 15 日、損傷が完治し、被験者は退院した。治験責任医師は、蜂巣炎（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US023-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00297
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	細菌性肺炎（タイプ不明の細菌性肺炎）

病歴に、蜂巣炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00308 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬には、ピロキシカム、ミコフェノール酸、prednisone、メチルプレドニゾロン、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム、鉄、metochlopromide、マルチビタミン、セルトラリン、オキシコドン、トラゾドン、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、酸素、トラゾドン、オメプラゾール、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ランソプラゾール、カルシウム／ビタミン D、ナイスタチン、pseudoephedrine、及び docustae が含まれていた。治験薬の 4 回目投与（最終投与）の 114 日後の 2004 年 12 月 20 日に、細菌性肺炎にて入院した。アジスロマイシン及びセフトリアキソンの静注投与、及びサルブタモールを吸入にて受けた。2004 年 12 月 23 日、被験者は、退院した。被験者は、回復した。被験者の要望により、治験薬の投与は中止され、その後、被験者が受診することはなかった。治験薬は、すでに中止されていた。治験責任医師は、肺炎（中等度）と治験薬とは関連なく、合併症に続発するものであると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00324
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）、心房細動（心房細動）

55 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 12 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 11 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 9 月 16 日であった。2005 年 6 月 8 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、うつ病、十二指腸潰瘍、気管支炎、肋骨骨折、胆石症、胆嚢切除、扁桃摘出、卵管結紮、足底筋膜炎、胸水、及びプロトロンビン時間延長が含まれていた。合併症には、レイノー現象、関節リウマチ、関節炎、甲状腺機能低下症、鉄欠乏症、貧血、喘息、慢性副鼻腔炎、気管支炎、季節アレルギー、薬物過敏症（レボフロキサシン）、心電図異常（左軸偏位）、心電図異常 T 波、心室肥大、高コレステロール血症、腹圧性失禁、裂孔ヘルニア、湿疹、過敏性腸症候群、肥満、夜間痙攣、乳房微細石灰化、高血圧、末梢性浮腫、胃食道逆流疾患、脂質異常症、骨粗鬆症、及び胆嚢疾患が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、肥満、左前腕の円盤状病変、手指の腫脹、手指のボタン穴変形、末梢性浮腫、及び静脈瘤が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、トリアムシノロン、レボチロキシン、カリウム、フロセミド、マルチビタミン、イルベサルタン、カルシウム／ビタミン D、エソメプラゾール、トラマドール、サルブタモール／イプラトロピウム、鉄、シンバスタチン、テオフィリン、デスロラタジン、ビタミン C、及びアゼラスチンが含まれていた。

治験薬の 11 回投与から 15 日後の 2004 年 10 月 1 日に、息切れ、約 38.3℃の発熱、湿性咳嗽が発現し、それらは増悪していった。2004 年 10 月 4 日、主治医が被験者を入院させ、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの静脈投与が実施された。胸部 X 線検査で、左下葉に浸潤が認められた。白血球数は、15.2 であった。2004 年 10 月 6 日、喘鳴及び息切れ増悪が認められた。デキサメタゾンの静脈投与が実施された。酸素飽和度は 94.9%であった。2004 年 10 月 8 日、白血球数は 18 であった。2004 年 10 月 9 日、肺基底部にいびき音及び捻髪音が認められた。2004 年 10 月 10 日、胸部 X 線検査で、前回認められた肺浸潤の消失がわかった。喘鳴、いびき音、及び捻髪音も改善した。ステロイドは減量された。2004 年 10 月 11 日、ステロイドの静注投与は、経口 prednisone の漸減投与に変更された。同日、被験者は退院し、肺炎は回復したとみなされた。治験薬の 11 回目投与から 28 日後の 2004 年 10 月 14 日、肺炎のフォローのため受診した。心拍数増加が認められた。被験者は、救急医療室に行くように指示され、ジルチアゼム及びジゴキシンの静注投与が開始された。被験者は、心房細動のため入院した。心電図テレメトリーの波形より、加速した心室応答を伴う心房細動が確認された。心拍は不規則で、120 回/分であった。被験者は、動悸、浮動性めまいや頭部ふらつき感はなかったが、ここ数日間全身性脱力があったとのべた。胸部 X 線検査では、活動性疾患は認められなかった。甲状腺機能検査で、遊離 T4 が 13.1 と上昇していることが

わかった。被験者の血行動態は安定しており、代償されていた。心房細動の継続時間が不明であるため、積極的に早期電気的除細動を試みることはしてはいけなかった。2004 年 10 月 17 日、被験者は退院し、心房細動は回復したとみなされた。退院時処方は、ジルチアゼム、ワーファリン、アスピリン、及びジゴキシンであった。治験薬の投与は中断された。次回は 2004 年 11 月 11 日に予定された。治験責任医師は、肺炎（重度）と治験薬とは多分関連なしとし、病歴の喘息によるものである可能性が高いと述べた。また、心房細動（重度）と治験薬とは関連なしとし、直近に罹患した肺炎か、或いは甲状腺機能増加によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び心房細動と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00281
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患増悪（COPD 増悪）、喘息（急性喘息性気管支炎）

病歴に、肺炎及び心房細動による入院が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00324 参照）。これらの事象発現時の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フルチカゾン／サルメテロール、トリアムシノロン、レボチロキシン、カリウム、フロセミド、マルチビタミン、イルベサルタン、カルシウム／ビタミン D、トラマドール、サルブタモール／イプラトロピウム、鉄、シンバスタチン、テオフィリン、デスロラタジン、ビタミン C、アゼラスチン、アスピリン、ジゴキシン、ジルチアゼム、ワルファリン、及びエソメプラゾールが含まれていた。

治験薬の 11 回投与から 56 日後の 2004 年 11 月 11 日、被験者は、点滴のため施設にいた。しかしながら、身体検査後、両側ラ音のため点滴は中止し、主治医を受診した。2004 年 11 月 13 日、胸部 X 線検査では、急性期の心肺疾患は認められなかった。経口抗生剤（製品名不明）が投与された。同日、被験者の夫が、被験者が胸部右側の痛みと息切れで夜中に目が覚めたと施設に報告した。夫は、被験者を救急医療室に連れて行った。肺塞栓症は否定された。その時の酸素飽和度は 99%であった。被験者は、ここ 2 日間、数回嘔吐があったと訴えた。治験薬の投与は継続した。血圧は 94/77 mmHg、呼吸数は 18 回／分であった。肺基底部に捻髪音が認められた。前回の退院時（2004 年 10 月 17 日）から息切れがあった。2004 年 11 月 14 日、被験者は、息切れ及び頻呼吸のため入院した。前回のエピソードから肺臓炎が続いているのではないかと推測され、急性喘息性気管支炎が発現していた。入院時の体温は、約 35.4℃であった。咳嗽や痰はなかった。セフトリアキソンの静注点滴が開始された。静脈デュプレックス超音波検査にて、両総大腿静脈、両浅大腿静脈、及び両膝窩静脈に深部静脈血栓症は認められなかった。2004 年 11 月 16 日、胸部 X 線検査にて、軽度の肺血管異常が認められた。2004 年 11 月 13 日の胸部 X 線像と比較すると隙間があり、それはほんのわずかな右胸水であった。2004 年 11 月 17 日、レボフロキサシン投与下に被験者は退院した。最終診断は、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎であった。2004 年 11 月 18 日、主治医は、もう一度抗生剤（製品名不明）の静脈投与を実施した。フルチカゾンの投与量が減量された。胸部 X 線検査では浸潤も滲出も認められなかった。慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎は、回復したとみなされた。治験薬は、連続して 2 回中断された。治験薬投与の許可は下りていたが、被験者は治験から脱落することに決めた。2004 年 12 月 22 日、最終診察を受けた。治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎と治験薬とは多分関連なしとし、基礎疾患の喘息及び肺炎の病歴によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、慢性閉塞性肺疾患の増悪及び急性喘息性気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00032
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	レンサ球菌性菌血症（D 群連鎖球菌性菌血症）

47 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 9 日から開始し、これが最終投与となった。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。

2004 年 4 月 19 日、治験終了時診察を受けた。2004 年 6 月 16 日、Week 8 追跡調査のために来院した。病歴には、無菌性髄膜炎、腹式子宮摘除、血小板減少症、脾摘、腓骨骨折、脊椎椎弓切除、浮動性めまい、会話障害、単ニューロパチー、心膜炎、帝王切開、血管炎、眼瞼下垂、網膜障害、子宮平滑筋腫、及び脳血管炎が含まれていた。合併症には、ヨウ素アレルギー、lamisol に対する薬物過敏症、接触性皮膚炎、静脈性腎盂造影造影剤へのアレルギー、蜂刺されアレルギー、高血圧、骨粗鬆症、異常腸音、貧血、関節炎、心雑音、変形性関節症、骨嚢腫、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、光線過敏症反応、口腔内潰瘍形成、滑膜炎、レイノー現象、及び三尖弁閉鎖不全症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、valdecoxib、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、総合ビタミン、カルシウム、ジアゼパム、アセトアミノフェン／hydrocodone、ラベプラゾール、スクラルファート、ポリエチレングリコール、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

治験薬初回投与から 11 日後の 2004 年 2 月 20 日に、腰痛を発現し、非ステロイド性抗炎症薬にて治療を受けた。被験者は、腰椎屈曲に不快感を認め、腰部及び仙腸関節に圧痛を認めた。2004 年 2 月 24 日、腰痛は急性期となった。同日、経静脈造影剤を用いた骨盤磁気共鳴画像（MRI）が実施された結果、L5 及び S1 内に異常な浮腫及び増強画像を認め、椎間板腔に水分貯留が認められた。骨スキャンでは、L5 域での代謝活動の増加が認められた。背部単純 X 線検査では、L4-L5 間が狭くなっていることが分かった。鑑別診断では、重度の骨盤部変性及び感染の疑いとされた。背部には結節も認められ、これは吸引された。培養検査では異常所見はなかったが、血液培養検査（実施日不明）では、D 群連鎖球菌を含む連鎖球菌が検出され、これにより、被験者は、2004 年 2 月 26 日に入院することとなった。腹部 CT スキャンでは、菌血症の原因を突き止めることはできなかった。経食道心エコーが実施され、弁感染からの心臓弁疣贅か、或いはリブマン・サックス心内膜炎である可能性がある心病変の存在が認められたため、ゲンタマイシン及びペニシリンが 4 週間投与された。ヒドロモルフォンでも治療を受けた。菌血症の原因は、2003 年 9 月に埋め込まれた埋込型カテーテルが汚染されていたことによる可能性が高かった。2004 年 2 月 27 日か、或いは 2004 年 2 月 28 日、埋込型カテーテルは除去された。その後、血液培養検査で異常が認められなくなり（実施日不明）、発熱は回復した。2004 年 2 月 26 日の入院時に、治験薬は投与中止

されることとなった。2004 年 4 月 2 日、D 群連鎖球菌性菌血症は、回復したとみなされた。治験責任医師は、D 群連鎖球菌性菌血症（中等度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レンサ球菌性菌血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US035-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00112
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	尿路感染症（尿路感染症） 急性気管支炎（急性気管支炎） 非感染性胃腸炎（非感染性胃腸炎）

55 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 20 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 11 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 11 月 17 日であった。病歴には、ヘルニア、臍ヘルニア修復、股関節部骨折（右）、大腿骨骨折（左）、手骨折、股関節形成、湿疹、異形成（頸管部）、血小板減少症、腹壁形成、冠動脈手術、帯状疱疹（帯状疱疹）、深部静脈血栓症、ループス腎炎、及びクッシング症候群が含まれていた。合併症には、疲労、眼乾燥、口内乾燥、光線過敏症反応、ループス肺臓炎、発熱、心雑音、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、脂肪織炎（両脚）、蜂巣炎、体重減少、慢性末梢性ニューロパチー、断続性高血圧、関節リウマチ、関節障害、閉経、口腔内潰瘍形成、頭痛、貧血、薬物過敏症（イブプロフェン）、慢性副鼻腔炎、子宮頚部上皮異形成、高ガンマグロブリン血症、関節炎、多発性関節炎、関節痛、鉄欠乏性貧血、腎不全（機能不全）、脱毛症、肥満、骨粗鬆症、及びレイノー現象が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両下肢の脂肪織炎、肥満、ジャクー関節症、及び末梢性感覚運動ニューロパチーが認められた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、カルシウム、アセトアミノフェン／グアイフェネシン、フェニレフリン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、アモキシシリン（歯科的予防）、ラミプリル、及びアレンドロン酸が含まれていた。

治験薬の 11 回目投与から 63 日後の 2005 年 1 月 19 日に、急性気管支炎（重度）のため入院した。同時に、尿路感染症（UTI）及び非感染性胃腸炎も発現しており、両事象とも「医学的に重要」であるとされた。尿検査では、硝酸陽性、白血球（1+）、白血球 20/HPF、及び中等度の細菌が認められた。尿培養検査では、UTI（大腸菌：>100,000/mL）が認められ、ガチフロキサシンによる治療が実施された。便、喀痰、及び血液培養検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査では、有意なコンソリデーションや浸潤は認められなかった。微熱があったため、抗生剤（セフトリアキソン及びアジスロマイシン）の静注投与を受け、呼吸療法が実施された。病状が比較的に急性であるにもかかわらず、コルチゾール値が低かったため、prednisone が 10 mg/日から 20 mg/日に増加された。ヘパリン、アトロベント、ゾルピデム、プロメタジン、ヒドロクロロチアジド、及びアセトアミノフェンも投与された。被験者は、治験での受診時に胃腸炎を訴えたが、これは入院中には重要視されず、2005 年 1 月 19 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、胃腸炎の原因となりうる可能性が高いものは不明であると述べた。喀痰中抗酸菌（AFB）染色検査は陰性であり、3 週間後でも増

殖は認められなかった。2 回目の喀痰中抗酸菌検査も陰性であったが、2005 年 2 月 14 日、培養にて、抗酸菌はマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ複合体と同定された。

入院中、白血球減少症（2.93-6.05）及び血小板減少症（血小板数：82-122）が発現した。治験開始前は、白血球数は 5.8 x10^3、血小板数は 207 であった。ヘパリンは中止され、血液内科医を受診した。外来でのフォローのみ勧められた。2005 年 1 月 21 日、完全血算の再検査にて、白血球数が 3.07 x10^3 であった。2005 年 1 月 22 日、白血球数は、3.35 x10^3、好中球 73%、杆状核好中球 3%、リンパ球 10%、及び単球 4%であった。2005 年 1 月 23 日、白血球数は、2.93 x10^3 であった。2005 年 1 月 24 日、白血球数は、4.85 x10^3 であった。同日、熱はなく、改善が認められたため、被験者は退院した。prednisone 20 mg/日は 4 日間継続され、その後、10 mg/日に戻された。2005 年 1 月 28 日、尿路感染症及び急性気管支炎は、回復したとみなされた。感染症、特に、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ複合体が喀痰検査で増殖したことから、治験を継続させるのは安全ではないと判断し、治験責任医師は、被験者を治験から脱落させた。外来にて血液内科及び腫瘍科にて評価を受けた。

2005 年 2 月 14 日、白血球数は 4.65 x10^3、好酸球 81%、杆状核球 3%、リンパ球 9%、及び単球 7%であった。被験者の貧血は、慢性疾患によるものであると考えられたが、治験薬との因果関係は否定できなかった。慢性疾患による貧血に対して、エリスロポエチンによる治療を受け、今後も続けることとなった。白血球減少症及び血小板減少症は、「併発性ウイルス感染」と関連している可能性がある。2005 年 2 月 16 日、両肩、両膝、脚、頚部の関節痛と全身の朝のこわばりの増悪以外は、被験者の状態は非常に良好であった。熱も悪寒もなく、食欲は正常にであった。脂肪織炎及び蜂巣炎の疑いは回復し、新たな脂肪織炎はなかった。治験責任医師は、尿路感染症（中等度）、急性気管支炎（重度）、及び胃腸炎（中等度）と治験薬とは関連あるかもしれないとし、尿路感染症と重度の急性気管支炎は SLE によるものである可能性が高く、胃腸炎は、「気管支炎」によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

尿路感染症、急性気管支炎、及び胃腸炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US035-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00039
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	交通事故（自動車事故）

48 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 11 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を 3 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 4 月 8 日であった。病歴には、蜂巣炎、低カリウム血症、腟カンジダ症、静脈不全、黄斑変性、慢性副鼻腔炎、喘息、血尿、胸膜炎、貧血、漿膜炎、白血球減少症、足底筋膜炎、坐骨神経痛、閉経、尿路感染症、蛋白尿、尿円柱、腎炎、線維嚢胞性乳腺疾患、及び皮膚筋炎が含まれていた。合併症には、高血圧、胃食道逆流疾患、骨粗鬆症、肥満、脊椎症、気管支炎、腹圧性失禁、ウイルス血症、網膜炎、黄斑症、関節炎、線維筋痛、疲労、関節痛、緊張性頭痛、滑膜炎、精神病性障害、血管炎、多発性関節炎、片頭痛、うつ病、不安、呼吸困難、皮膚炎、薬物過敏症、網状皮斑、毛細血管拡張症、変形性関節症、及びレイノー現象が含まれていた。薬物アレルギーには、シプロフロキサシン、コデイン、スリンダク、ナプロキセン、チメロサール、マーキュロクロム、及びヨードが含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、ふくらはぎの発疹、右手首関節及び両足首の圧痛及び浮腫が認められた。併用薬には、リシノプリル、フロセミド、ナイスタチン、スルファジアジン銀、スピロノラクトン、フルチカゾン、サルメテロール、ジルチアゼム、metaxalone、エソメプラゾール、オキシブチニン、アセチルサリチル酸、prednisone、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、イブプロフェン、及び dapsone が含まれていた。これらの薬剤は、事故当日の 2004 年 5 月 10 日に全て中止された。

治験薬の 3 回目投与（最終投与）から 32 日後の 2004 年 5 月 10 日に、自動車事故で損傷を負い、入院した。同日の事故より前の時間に、被験者は、Day 56（2004 年 5 月 10 日）の治験薬投与の予定を変更してほしいと施設に連絡を入れていた。被験者は用事を済ませて街へ車で戻っている途中であったため、予定受診が出来なくなりそうになっていた。被験者は、携帯電話で再度誰かに電話し、疲れていると話していた。被験者は、眠り込んでしまった。被験者が運転者で、姪と孫が同乗していた。被験者は、車から投げ出され、以下の様な損傷を負った：頭皮、顔面、背部、両腕、両膝、及び左下肢の裂傷、左臀部の深い裂傷、左鎖骨、右大腿骨、右股関節部、右足の第一趾及び第二趾、推骨の骨折、左手の脱手袋損傷。被験者は、頭部がふらついていたのか失神していたのか思い出せなかった。被験者は、集中治療室で様々な治療を受けた。入院中、多種類の抗生剤が投与された。2004 年 5 月 28 日、被験者は退院し、リハビリテーション棟へ入院した。2004 年 6 月 14 日、左臀部の創傷が増悪したため、急性期棟へ再度入院となった。2004 年 6 月 15 日、左臀部創傷のデブリードマンが実施され、同日、予防として、スルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。2004 年 6 月 22 日、リハビリテーション棟へ戻った。2004 年 6 月 26 日、L2 の圧迫骨折が増悪し

たため、椎体形成術が実施され、同日、リハビリテーション棟から退院した。被験者は外来で集中治療をうけ、自宅療養となった。2004 年 6 月 29 日、自動車事故による後遺症を残して、回復した。2004 年 7 月 15 日、SLE に対して、prednisone 頓用、及びヒドロコルチゾンが再開された。2004 年 8 月 15 日、SLE に対して、ヒドロキシクロロキンが再開された。不明日、頭部 CT スキャン、頸椎 X 線検査、及び顔面 CT は全て正常であった。2005 年 3 月 30 日、整形外科医を受診した。経過は良好で、多発骨折に対しては身体のリハビリテーションが続けられた。事故後の手術関連創は治癒していた。整形外科的リハビリテーション及び再建手術が必要であるとされた。生涯にわたる後遺症が残ることになった。損傷によって引き起こされた炎症（中等度）、関節痛（中等度）、及び神経痛（中等度）が続いた。その後、被験者は受診していない。治験責任医師は、自動車事故（重度）と治験薬とは関連なしと述べ、被験者が居眠りをした結果、自動車事故を招いたのではないかと推測した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00344
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	血管炎（血管炎）

26 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。治験薬の最終投与日は 2005 年 2 月 11 日であった。2005 年 8 月 25 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、心膜炎、胸膜炎、腎炎、深部静脈血栓症、脳症、帝王切開、脊椎圧迫骨折（L2）、血管炎、下痢、蛋白尿、気管支炎、及び蕁麻疹が含まれていた。合併症には、関節炎、抗カルジオリピン抗体陽性、脱毛症、骨粗鬆症、慢性疾患の貧血、肺障害、口腔内潰瘍形成、疲労、尿路感染症、膣出血、皮膚血管炎、滑膜炎、及び抗リン脂質抗体陽性が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、カルシウム、ランソプラゾール、ワルファリン、アレンドロ酸、硫酸鉄、ビタミン D、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、及びレボフロキサシンが含まれていた。

治験薬の 10 回目投与（最終投与）から 6 日後の 2005 年 2 月 17 日に、指血管炎増悪のため入院した。被験者は、疲労[1]、脱毛症増悪[1]、断続的な頭痛[1]、及び複視[1]も訴えていた。左手の第 4 指及び第 5 指の血管炎及び梗塞部に滲出部分を認めた。メチルプレドニゾロン及びシクロホスファミドの静注投与が実施された。メチルプレドニゾロンは漸減後、経口 prednisone に変更された。2005 年 2 月 25 日、血管炎は回復し、被験者は退院した。血管炎にシクロホスファミド（プロトコールにより禁忌）による治療を要したため、治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、血管炎（重度）と治験薬とは関連なく、基礎疾患の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00293
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	肋軟骨炎（肋軟骨炎）

被験者 US008-008 は 38 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 4 月 15 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 9 月 29 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、裂毛、発熱、肺塞栓症、悪寒、側腹部痛、混合性結合組織病、貧血、糸球体腎炎、腎障害、リンパ節症、下痢、喘鳴、上気道感染、嘔吐、便秘、蛋白尿、浮動性めまい、ざ瘡、クッシング様症状、バニオン、子宮頚部スミア異常、外陰膣炎、トリコモナス、筋炎、発疹、レイノー現象、鼻出血、細菌性心内膜炎、炎症性腸疾患、胸痛、口内乾燥、ほてり、背部痛、健忘、失神、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、霧視、寝汗、接触性皮膚炎、羞明、妊娠糖尿病、季節性アレルギー、心雑音、結腸内視鏡検査、夜間頻尿、錯感覚、うつ病、クリプトスポリジウム性胃腸炎、腱鞘炎、クラミジア感染、筋骨格硬直、単純ヘルペスが含まれていた。合併症には、関節過伸展、高血圧、多発性関節炎、脱毛症、頭痛、疲労、鼻潰瘍、消化不良、甲状腺機能低下症、喘息、消化不良、関節痛、鼻中隔潰瘍が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、側頭部の折れやすいループスヘア、両側中隔潰瘍 、及び関節の過伸展が認められた。併用薬には、レフルノミド、イブプロフェン、アセトアミノフェン、カルシウム、メトプロロール、albuterol、鉄を含むマルチビタミン、アスピリン、propoxyphene、アレンドロン酸、鉄、カキ殻、ゾルピデム、及びナトリウムが含まれていた。

治験薬の 13 回目の投与から 28 日後の 2005 年 3 月 15 日に、被験者は病院を受診して、胸痛を報告した。複数の検査が実施され、肺塞栓症及び心原性が除外された。疼痛は肋軟骨炎によるものであると判定された。2005 年 3 月 16 日に被験者は退院した。被験者は、プレドニゾン、アセトアミノフェン・コデイン配合剤、及びニトログリセリンの投与を受けた。2005 年 3 月 21 日に被験者は肋軟骨炎から回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。2005 年 3 月 17 日に被験者はクリニックを再び受診し、治験薬の 14 回目の投与を受けた。治験責任医師は、肋軟骨炎（中等度）は治験薬と関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肋軟骨炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US044-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00302
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス感染（ウイルス感染）

被験者 US044-004 は 40 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 21 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 5 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には肺炎が含まれていた。合併症には、ループス腎炎、爪真菌症、高血圧、及び胃炎が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、ファモチジン、マルチビタミン、カキ殻カルシウム、ciclopirox、リシノプリル、アセトアミノフェン、ヒドロコルチゾン・尿素配合剤が含まれていた。

2004 年 10 月 11 日に、被験者は定期的な治験来院にて治験薬の注入を受けた。治験責任医師によれば、その時点では被験者は体調が良かったが、それまでの 2 週間で、発熱、脱力、及び足首の痛みが 2～3 時間認められたことが 2 回あったと被験者が訴えたとのことであった。治験薬の 6 回目の投与から 5 日後の 2004 年 10 月 16 日に、悪心、嘔吐、下痢、発熱、及び頭痛が発現した。2004 年 10 月 19 日に、被験者はこれらの症状を呈して緊急治療室を受診し、プライマリケア医によって入院となった。身体診察では特に所見はなかった。被験者の白血球数は 4300 であった。2004 年 10 月 11 日の治験来院時の白血球数は 8100 であった。被験者に単球増加症（単球が 16.4%から 18.3%に増加）が認められた。被験者は静脈内輸液及びアセトアミノフェンの投与を受けた。また、感染症の可能性があったため、セフトリアキソン及びシプロフロキサシンの投与も受けた。2004 年 10 月 21 日、病院の記録では、培養（詳細不明）が行われ、結果は陰性であったとのことであった。2004 年 10 月 23 日に被験者は退院した。2004 年 11 月 9 日に、被験者の悪心、嘔吐、下痢、及び頭痛は回復した。被験者は、非特異性で自己限定性の症状を伴うウイルス感染であったと考えられた。その他の明らかな診断はなかった。ウイルス感染は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ウイルス感染（中等度）は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00305
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウエストナイルウイルス感染（ウエストナイルウイルス）

被験者 US058-004 は 60 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 26 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 11 月 9 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、卵巣摘除を伴う子宮摘出、悪性腫瘍摘除（脚の腫瘍）、胆嚢切除、腸管癒着部剥離、副鼻腔炎、尿路感染、筋肉痛、頭痛、シェーグレン症候群、及び嚢胞が含まれていた。合併症には、関節炎、坐骨神経痛、季節性アレルギー、非悪性のリンパ増殖性障害、薬物過敏症（ペニシリン）、関節痛、疲労、骨粗鬆症、及び左手首の腫脹が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、valdecoxib、プレドニゾン、フルチカゾン、アスピリン、マルチビタミン、ビタミン E、及びノルフロキサシンが含まれていた。

治験薬の 6 回目の投与日である 2004 年 9 月 15 日に、被験者は尿路感染を発現したが、疼痛の訴えはなかった。尿検査では、白血球数が「数え切れないほど」で、細菌及び非結晶質の沈殿物が認められた。2004 年 9 月 24 日、尿培養にて大腸菌が 100,000 cfu/mL 以上であった。被験者はノルフロキサシンの投与を 1 週間受け、2004 年 10 月 11 日に当該事象は回復とみなされた。しかし、治験薬の 6 回目の投与から 21 日後の 2004 年 10 月 6 日に、被験者の娘が、被験者に「悪寒／震え」が認められ、「温かくなることができない」と報告した。治験責任医師は、（ノルフロキサシンに対する）キノロン反応を疑った。2004 年 10 月 21 日に被験者は治験来院の予約が入っていたが来院しなかった。治験コーディネーターが被験者に電話し、被験者が 2004 年 10 月 8 日に高熱（40.5℃）のため入院していたことが明らかとなった。多くの検査を行ったが、発熱の原因は不明であった。被験者は、レボフロキサシン、プロポキシフェンナプシラート・アセトアミノフェン配合剤、バンコマイシン、及び pantoprazole の投与を受けた。2004 年 10 月 14 日に被験者は退院した。被験者は自宅にいたが、依然として非常に弱っていた。2004 年 10 月 28 日に、被験者は米国疾病対策センターの代表者から連絡を受け、被験者がウエストナイルウイルスに接触していたと通知された。ウエストナイルウイルス感染は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ウエストナイルウイルス感染（重度）は治験薬と多分関連なく、節足動物媒介性の感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウエストナイルウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00311
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	足関節部骨折（右足首の骨折）

被験者 US014-006 は 40 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 3 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 1 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には錯感覚、皮膚色素過剰（顔面）、結膜障害、及び手根管症候群（両側）が含まれていた。合併症には、関節炎、関節痛、疲労、ストレス症候群、紅斑、滑膜炎、及び脱毛症が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、プレドニゾン、ビタミン E、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の 12 回目の投与から 15 日後の 2005 年 3 月 25 日に、被験者は階段を駆け下りていた際に転倒し、右足首を骨折した。被験者に転倒を引き起こす内科的症状はなかった。被験者は骨折の修復手術のために入院した。2005 年 3 月 30 日に被験者は退院した。治験薬に関する措置は講じられなかった。2005 年 10 月 3 日に被験者は整形外科の追跡調査を完了した。治験責任医師は、右足首の骨折（中等度）は治験薬と関連なく、被験者の転倒によるものであると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、足関節部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00099
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

被験者 US016-016 は 54 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 5 月 6 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 10 月 26 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、心室肥大、肺炎、排尿困難、下肢骨折、悪寒、発疹、卵巣嚢腫摘出術、体重増加、便秘、子宮摘出、低血圧、脱毛症、口腔内潰瘍形成、眼乾燥、白血球減少症、貧血、光線過敏性反応、ざ瘡、及び心嚢液貯留が含まれていた。継続中の疾患には、感覚鈍麻、坐骨神経痛、筋肉痛、痙攣、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、不眠症、パニック発作、動悸、錯乱状態、呼吸困難、手根管症候群、健忘、気道うっ血、不安、うつ病、頭痛、感覚鈍麻、乾癬、口内乾燥、背部痛、四肢痛、高血圧、肥満、閉経、関節炎、回転性めまい、末梢性浮腫、A 型肝炎抗体陽性、高コレステロール血症、嗜眠、視覚障害、耳鳴、頚部痛、失禁、胸膜痛、喘息、胃食道逆流性疾患、レイノー現象、頻脈、肝機能検査異常、蛋白尿、関節痛、及び振戦が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、手指の関節リウマチが認められた。併用薬には、ニフェジピン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド・イルベサルタン配合剤、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、モンテルカスト、エソメプラゾール、phentermine、フェニトイン、アセトアミノフェン・hydrocodone 配合剤、フルチカゾン・サルメテロール配合剤、マリアアザミ、ニンニク、カリウム、及びタラ肝油が含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与から 3 日後の 2004 年 7 月 24 日に、被験者は悪寒及び脱力のため入院した。被験者は胸痛及び腹痛は否定した。被験者の血圧は 94/53 mmHg で、静脈内輸液の投与後におよそ 140/80 mmHg まで回復した。胸部 X 線検査では急性疾患のエビデンスは認められなかった。右上腹部の超音波検査では、軽度から中等度の胆嚢壁肥厚を伴う胆石症が認められた。臨床検査報告にて、わずかな白血球減少（白血球数 2.9×10^{3}）及び肝酵素値の軽度上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ 77 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 63 U/L）が報告された。血液培養は陰性であった。入院中、被験者の体温は 38.8℃に達した。ヒドロキシクロロキン及びフロセミドの投与は、それぞれ副作用の可能性及び低血圧のため、入院中に投与を一時的に中止した。また、入院中及び退院後 1 週間、セファレキシンの投与も受けた。2004 年 9 月 3 日に被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、合併症は認められなかった。2004 年 9 月 4 日に胆石症は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胆石症（中等度）は治験薬と関連なく、原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00314
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）、動脈硬化症（動脈硬化症の増悪）

被験者 US040-013 は 72 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 9 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 23 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、脱毛症、冠動脈手術（2 回）、末梢動脈閉塞性疾患、血栓除去、低血圧、単枝血管バイパス移植、心室機能不全、胸水、移植片合併症、心雑音、末梢動脈閉塞性疾患、血小板減少症、四肢痛（脚）、子宮摘出、脳血管発作、心筋虚血（薬剤誘発性）、斑状丘疹状皮疹、蛋白尿、皮膚炎、貧血、及び結核が含まれていた。合併症には、リンパ球減少症、尿中赤血球（円柱）、尿中血陽性（潜在性）、変形性関節症、限局性変形性関節症（膝関節及び遠位指節間関節）、内出血発生の増加傾向、点状出血、黄斑変性、発熱、狭心症、上室性期外収縮、高コレステロール血症、気管支炎、末梢冷感（手足の指）、薬物過敏症（ストレプトマイシン）、疲労、冠動脈疾患、大動脈瘤、大動脈閉塞、レイノー現象、末梢血管障害、上質性頻脈、関節腫脹（足首）、高脂血症、慢性閉塞性気道疾患、喫煙、高血圧、徐脈、頭痛、進行性かつ無症候性の頚動脈狭窄[1]及び回転性めまい[1]が含まれていた。スクリーニングの身体診察では特に所見はなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、カルシウム・ビタミン D 配合剤、メントール・サリチル酸メチル配合剤、risedronate、アテノロール、クロピドグレル、エゼチミブ、及び trolamine[1]が含まれていた。

治験薬の 7 回目の投与から 23 日後の 2004 年 12 月 22 日に、被験者は浮動性めまい発作を発現し、プライマリケア医を受診した。被験者はさらに評価を行うために、心臓専門医に紹介となった。2004 年 12 月 29 日に CT 血管造影を行い、右頚動脈の 60～80%の狭窄が認められた。2005 年 1 月 19 日に入院前の胸部 X 線検査が行われ、著明な慢性閉塞性肺疾患が認められたが、2004 年 9 月 14 日に行われた最後の検査以降、意味のある変化は認められなかった。2005 年 1 月 20 日に、被験者は入院し、パッチ移植を伴う頚動脈血管内膜剥離術が行われ、成功した。この時、術中デュプレックススキャン及び術中脳波図検査も実施され、いずれも結果は正常であった。2005 年 1 月 22 日に被験者は退院した。2005 年 1 月 20 日時点で被験者は回復とみなされた。当該事象により治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（重度）及び動脈硬化症の増悪（重度）は治験薬と関連なく、動脈硬化症の増悪が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作及び動脈硬化症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00187
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎（急性腎盂腎炎）

被験者 US041-018 は 29 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 2 日にベリムマブ 4.0 mg/kg の 1 回目の静脈内投与を受けた。試験の延長期間にはベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 16 日に治験薬の最終投与を受けた。病歴には、光線過敏性反応、脱毛症、帝王切開（2 回）、糸球体腎炎、胸痛、眼乾燥、無月経、副鼻腔炎が含まれていた。合併症には、高血圧、糸球体腎炎、関節炎、口腔内潰瘍形成、緊張性頭痛、皮膚血管炎、胃食道逆流性疾患、口腔カンジダ症、疲労、関節痛、滑膜炎、不眠症、うつ病、尿路感染、及び蛋白尿が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、左前腕の斑状出血、口内潰瘍、及び両手首の両側性滑膜炎が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、イブプロフェン、フロセミド、ベナゼプリル、アムロジピン、ランソプラゾール、カルシウム、ビタミン D、アセトアミノフェン、及びロラゼパムが含まれていた。

治験薬の 4 回目の投与から 5 日後の 2004 年 9 月 1 日頃、被験者に発熱、右側腹部痛、及び尿意切迫並びに頻尿が認められた。治験薬の 4 回目の投与から 19 日後の 2004 年 9 月 15 日に、被験者は発熱、右側腹部痛、及び尿意切迫並びに頻尿という同じ主訴で来院した。その時点で被験者は入院となった。身体診察にて、脈拍 130 bpm の頻脈、体温 38.6℃、及び右側腹部の圧痛が認められた。被験者の白血球数は 15.6 に増加しており、クレアチニンは 1.3 に増加していた。尿検査にて、白血球数が「多すぎて数えられず」、尿培養では複数のグラム陽性菌及びグラム陰性菌が陽性であった。血液培養は陰性で、腎臓超音波検査は陰性であった。被験者は急性腎盂腎炎と診断され、レボフロキサシン、meperidine、及びプロメタジンの投与を受けた。2004 年 9 月 19 日に被験者は症状が回復して退院した。被験者の白血球数は 7.1 に、クレアチニンは 0.9 に減少し、膿尿は回復していた。退院時、被験者はレボフロキサシンを 10 日間継続となった。2004 年 9 月 30 日、尿培養では病原体陰性であった。被験者は気分が優れており、回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、急性腎盂腎炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、尿路感染の再発歴が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎盂腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US002-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00062
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	帯状疱疹（播種性帯状疱疹）

被験者 US002-010 は 34 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 7 月 28 日から 2004 年 12 月 16 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 6 回受けた。病歴には、リンパ節腫脹、血栓性静脈炎、肺水腫、うつ病、尿路感染、無月経、視力低下、頭痛、脱毛症、関節炎、乳房膿瘍、皮下組織膿瘍、SLE 皮疹、血小板減少症、神経系障害、体重減少、口腔内潰瘍形成、無力症、疲労、薬物過敏症（シクロホスファミド／メトトレキサート）、蛋白尿、咳嗽、粘膜出血、光線過敏性反応、汎血球減少症、及び不眠症が含まれていた。合併症には、背部痛、錯感覚、皮膚エリテマトーデス、胃食道逆流性疾患、斑状丘疹状皮疹、及び深部静脈血栓症が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、皮膚の円板状病変、及び頭部、両眼、両耳、鼻、喉（HEENT）の紅斑が認められた。併用薬には、ミコフェノール酸、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン（ループス皮疹用クリーム）、エソメプラゾール、リセドロン酸、トラゾドン、ワルファリン、アセトアミノフェン・コデイン配合剤、カルシウム、及びマルチビタミンが含まれていた。

2004 年 10 月 25 日（Day 84 の来院）に、被験者は治験薬の 5 回目の投与を受け、問題はなかった。しかし、顔面の炎症性の紅斑性皮疹、口内及び鼻の潰瘍、並びに左膝の滑膜炎が認められ、SLE は活動性であった。2004 年 10 月 25 日に、ミコフェノール酸の投与が開始された。4 日後、紅斑性の基部に痛みのある水疱性病変が併発し、両足、両脚、殿部、及び頚部の複数の皮節に認められた。2004 年 10 月 31 日に、紅斑性の血管性発疹が増悪し、被験者は入院した。皮膚科医が帯状疱疹（播種性帯状疱疹）感染と診断し、アシクロビルの静脈内投与が開始された。ミコフェノール酸の投与は中止され、プレドニゾン 15 mg/日は継続された。また、深部静脈血栓症の予防のためダルテパリン及びエノキサパリンの投与も受けた。臨床検査の結果で、リンパ球減少症（絶対数 882、Day 84 では 550）が認められた。当該病変のウイルス培養では、水疱帯状ヘルペス陽性であった。入院中、アシクロビルの静脈内投与継続中に、新たな病変が出現したが、入院 6 日目までに、新たな病変は認められなかった。被験者にアシクロビル中毒が認められ、被験者は腎機能不全を呈した（クレアチニンは 2004 年 10 月 31 日に 0.9 mg/dL であったが、2004 年 11 月 3 日には 1.9 mg/dL に増加した）。腎機能不全は水分補給及びアシクロビルの用量調整によって回復した。2004 年 11 月 6 日に被験者のクレアチニンは 1.1 mg/dL であった。被験者は入院中及び入院後数週間、ガバペンチンの投与も受けた。2004 年 11 月 8 日に被験者の腎機能不全は回復し、被験者はバラシクロビル 2 週間分処方にて、安定した状態で退院した。2004 年 11 月 14 日、帯状疱疹は回復とみなされた。治験薬に関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）は治験薬と関連あるかもしれず、免疫抑制が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00030
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者 US005-005 は 43 歳のヒスパニック系又はラテンアメリカ系女性の SLE 患者であった。被験者は 2003 年 12 月 29 日から 2004 年 8 月 9 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 9 回受けた。病歴には胆嚢切除、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬、卵管結紮、血小板減少症、及び月経過多が含まれていた。合併症には、抗リン脂質抗体症候群、関節リウマチ、甲状腺機能低下症、片頭痛、関節痛、背部痛、疲労、睡眠障害が含まれていた。被験者に一過性脳虚血発作の既往歴はなかった。スクリーニングの身体診察にて、蝶型紅斑及び背部領域の圧痛が認められた。併用薬には、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン及びイブプロフェンが含まれていた。

2004 年 2 月 23 日（Day 56 の来院）に、被験者は、2004 年 2 月 20 日に顔面右側にピリピリ感があり、右腕及び右脚に重さがあって、これが 1 日持続したと報告した。治験薬の 3 回目の投与から 28 日後の 2004 年 2 月 23 日に、被験者はプライマリー医から救急治療室に紹介となり、脳血管発作（CVA）を除外するために入院となった。脳 CT 検査では、局所的な頭蓋内の異常は認められなかった。CVA のエビデンスはなく、2004 年 2 月 24 日に被験者は退院した。臨床検査の結果にて、カルジオリピン抗体陽性[1]（2003 年 12 月 29 日）、頻回な血小板凝集[1]（2004 年 1 月 26 日）が認められ、プロトロンビン時間は 20.5 秒であった[1]。被験者は顔面右側のピリピリ感が断続的に継続していた。治験薬の 3 回目の投与から 38 日後の 2004 年 3 月 5 日に、被験者は神経専門医を受診し、一過性脳虚血発作の診断を受け、クロピドグレルの投与が開始された。2004 年 3 月 12 日に、被験者は血液専門医の診察を受け、凝固亢進及び抗リン脂質抗体症候群が確認された。2004 年 4 月 28 日に経食道心エコー図検査が行われ、正常範囲内の所見であった。Day 56 の来院では治験薬は投与されなかった（中断された）。2004 年 3 月 22 日（Day 84 の来院）に、投与は継続され、被験者は 4 回目の治験薬投与を受けた。2004 年 3 月 12 日に一過性脳虚血発作は回復とみなされた。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（軽度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00171
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者のその他の病歴には、2004 年 2 月 20 日の一過性脳虚血発作が含まれていた（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-0030 参照）。併用薬には、クロピドグレル、レボチロキシン、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、イブプロフェン、及びロペラミドが含まれていた。

治験薬の 9 回目の投与から 10 日後の 2004 年 8 月 19 日に、被験者は左側の錯感覚増悪が認められ、入院した。脳の CT スキャンでは、左大脳半球で吸収低下が認められ、虚血性変化と関連していた可能性があった。クロピドグレルの投与は中止され（2004 年 8 月 19 日）、ワルファリンの投与が開始された（2004 年 8 月 20 日）。2004 年 8 月 21 日に脳の磁気共鳴映像法は正常で、当該事象は別の一過性脳虚血発作に起因していた。2004 年 8 月 25 日に被験者は退院し、一過性脳虚血発作は回復とみなされた。治験薬の投与は中止され、Day 364 の治験終了来院は 2004 年 9 月 13 日であった。2005 年 4 月 11 日に被験者は 24 週間の追跡調査を完了し、一過性脳虚血発作のさらなる報告はなかった。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（中等度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因であった可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00284
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	自然流産（流産）

被験者 US011-001 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 2 月 25 日から 2004 年 8 月 13 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 8 回受けた。2005 年 3 月 11 日に被験者は 24 週間の追跡調査来院を完了した。この最終来院では妊娠検査は陰性であった。病歴には、貧血、脾腫、頻脈、不安、高血圧、末梢性ニューロパチー、脱毛症、尿路感染、及び瞳孔浮動が含まれていた。合併症には、片頭痛、本態性振戦、胃食道逆流性疾患、脂漏性皮膚炎、レイノー現象、滑膜炎、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、広場恐怖症、線維筋痛、疲労、悪心、睡眠障害、関節痛、僧帽弁逸脱、青藍色状態、皮膚小結節、うつ病、及び鼻潰瘍が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、両腕及び両脚の皮斑様発疹、蝶型紅斑、及び斑状丘疹状皮疹、口腔内潰瘍形成、僧帽弁逸脱、手指及び両膝の多発性関節痛、及び両腕並びに両脚のレイノー現象が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、プレドニゾン、benadryl・アルミニウム・マグネシウム・スクラルファート配合剤、葉酸、アセトアミノフェン、シメチジン、及び妊婦用ビタミン剤が含まれていた。

治験薬の 8 回目かつ最終投与から 25 日後の 2004 年 9 月 7 日に、被験者は治験実施施設に電話連絡し、2004 年 9 月 3 日に自宅で行った妊娠検査が陽性であったと報告した。被験者の最終月経は 2004 年 7 月 26 日であった。2004 年 9 月 7 日に被験者は近医を受診し、血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン定量的検査を受けた。2004 年 9 月 8 日、検査結果は 5220 mIU/mL で、受胎後 2～4 週間と一致している。2004 年 9 月 8 日に、被験者は妊娠のため治験薬の投与を中止した。治験薬の 8 回目かつ最終投与から 58 日後の 2004 年 10 月 10 日に被験者は婦人科医に電話連絡し、膣出血があったと報告した。被験者は、出血が続くようであれば次の日の朝に婦人科医を受診するよう指示された。しかし、出血は増加し、被験者はその日の夕方に近くの救急治療室を受診した。超音波検査が行われ、「心拍がなく」、「流産している」と告げられた。2004 年 10 月 12 日に被験者は婦人科医を（指示通り）受診した。膣の超音波検査が行われた。被験者は、流産は不完全であると告げられ、その日の遅くに、外来手術として子宮内膜掻爬術及び子宮内容除去術が行われた。被験者は妊娠約 7 週であった。2004 年 10 月 12 日に当該事象は回復とみなされた。治験責任医師は、流産（中等度）は医学的に重要で、治験薬と関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00284 及び HGS1006-SL-00448
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	妊娠（妊娠）

被験者には重篤な有害事象である自然流産の既往歴があった（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00284 参照）。2005 年 1 月 27 日に、被験者は 2004 年 10 月 10 日の流産後、計画的に妊娠し、妊娠およそ 10～12 週であると報告した。妊娠は、ベリムマブの最終投与から約 4 ヵ月後の 2004 年 12 月に確認された。被験者の最終月経は 2004 年 7 月 26 日で、推定受胎日は不明であった。胎児の在胎週数は約 17 週であった。2005 年 3 月 1 日、超音波検査で異常が認められた。2005 年 3 月 11 日、羊水穿刺にて、胎児の 11 番及び 13 番染色体の不均衡型転座が認められた。2005 年 7 月 23 日に被験者は妊娠 36 週で帝王切開により女児を出産した。新生児は染色体異常、小頭症、及び房室管欠損と診断された。2005 年 8 月 2 日に女児は死亡した。治験責任医師は、胎児異常が死亡の原因であり、治験薬と関連なく、染色体異常が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、妊娠と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00097
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	副腎機能不全（副腎機能不全）

被験者 US031-002 は 34 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 4 月 27 日から 2004 年 11 月 9 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 8 回受けた。病歴には、ヘリコバクター性胃炎、子宮内膜症、胆嚢切除、虫垂切除、光線過敏性反応、脱毛症、レイノー現象、網状皮斑、蛋白尿、白血球減少症、低補体血症、眼乾燥、肝機能検査異常、リンパ球減少症、及び子宮・卵管・卵巣切除術、及びうつ病が含まれていた。合併症には、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、慢性疼痛症候群、線維筋痛、鉄欠乏性貧血、片頭痛、骨粗鬆症、口腔内潰瘍形成、関節炎、貧血、斑状皮疹、薬物過敏症（ペニシリン及びトラマドール）、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫、便秘、低カリウム血症、悪心、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、両足首及び両膝の関節痛、脛骨及び足の浮腫、両手の指先から肘にかけて両側性のしびれ感及びピリピリ感が認められた。併用薬には、プレドニゾン、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、エストラジオール、オキシコドン、エソメプラゾール、フェンタニル、オンダンセトロン、スマトリプタン、ガバペンチン、カリウム、マルチビタミン、サケカルシトニン、cyclobenzaprine、メトクロプラミド、カルシウム・ビタミン D 配合剤、フロセミド、チザニジン、及びポリエチレングリコールが含まれていた。

治験薬の 5 回目の投与翌日の 2004 年 7 月 21 日に、被験者は嘔吐、左側腹痛、目まい感を伴う全身脱力を発現した。これは 3 日間続き、2004 年 7 月 24 日に被験者は入院した。入院期間中、発熱は認められなかった。2004 年 7 月 25 日に嘔吐は消失した。主治医は、被験者は軽度の左上腹部／心窩部不快感及び断続的な悪心が継続していると報告した。2004 年 7 月 27 日に嘔吐が再発した。脳 CT スキャン、腎盂造影、腹部連続断層画像検査、腹部超音波検査を含む複数の検査を行ったが、異常は認められなかった。臨床検査では、全血算値は正常で、白血球数は 4.6、ヘモグロビンは 9.8、ヘマトクリットは 30.5%であった（ヘモグロビン及びヘマトクリットは低値であり、ベースラインから変化はなかった）。入院時の静脈内輸液の投与、疼痛管理、及び「標準的薬剤の投与」が継続された。2004 年 8 月 2 日に被験者は副腎機能不全と診断され、フルドロコルチゾン及びコルチゾンの投与が開始された。2004 年 6 月 2 日にプレドニゾンの用量は 2.5 mg に減量された。被験者は、医学的監督がなく、自分でこの用量に漸減したようであった。2004 年 8 月 2 日にプレドニゾンは 10 mg/日に増量された。副腎機能不全が腹痛及び嘔吐の症状の原因である可能性があった。胃排出検査にて、中等度の胃排出不全（胃不全麻痺）が認められ、長期間の睡眠薬使用に続発した可能性があった。2004 年 8 月 5 日に被験者は退院した。2004 年 8 月 11 日に上部内視鏡検査にて胃洞の軽度非びらん性胃炎が認められ、慢性の逆流性疾患に続発した可能性があった。生検の結果は陰性であった。メトトレキサートは経口投与から筋肉内投与に変更された。被験者は嘔吐及び腹痛が毎日断続的に継続していると報告した。被験者は腹痛及び嘔吐の発症以

来、およそ 4 キロ体重が減少した。被験者は入院期間中に重度の口内潰瘍を発症し、2004 年 8 月 17 日時点で持続していた。被験者は、simethicone、ジフェンヒドラミン、及びリドカインを同量ずつ含有した洗口液の投与を受けた。内分泌専門医による追跡調査で、副腎機能不全を治療するために、プレドニゾン及びフルドロコルチゾンの維持投与が生涯必要であるということが確認された。2004 年 9 月 3 日、被験者の体重は 41.7 キロであった。被験者は悪心及び嘔吐が継続していた。胃腸科専門医と、栄養チューブの留置に関する協議が開始された。同日、被験者は SLE に関連した関節痛及び口内並びに鼻の潰瘍を治療するために、トリアムシノロンの筋注投与を受けた。2004 年 9 月 17 日（Week 20 の来院）では、被験者は 1.3 キロ増量して 43 キロとなっていた。被験者は、悪心は徐々に改善しており、嘔吐は減少したと報告した。被験者はこれまで低血圧発作及び低血糖を断続的に発現しており、フルドロコルチゾンの投与以来、頻度は減少した。被験者のメトトレキサート及びヒドロキシクロロキンの用量は体重減少を考慮して減量された。被験者は引き続き経口摂取に忍容性があり、体重が増加していたため、栄養チューブの計画は保留とされた。エソメプラゾールは保険の補償範囲により pantoprazole に変更された。治験薬に関する措置は講じられなかった。退院日である 2004 年 8 月 5 日に、被験者の副腎機能不全は生涯の投薬という後遺症があるものの、回復とみなされた。治験責任医師は、副腎機能不全（重度）は治験薬と関連なく、併存疾患であったと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、副腎機能不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00286
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	体重減少（体重減少の増悪）

被験者のその他の病歴には、2004 年 7 月 21 日の副腎機能不全による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00097）が含まれていた。併用薬には、メトトレキサート、メトクロプラミド、及びフルドロコルチゾンが含まれていた。被験者は入院期間中及び入院以降、体重減少が継続していた。2004 年 11 月 9 日（Week 28 の来院）、被験者の体重は 41 キロであった。治験責任医師は注意喚起摂食障害を疑った。被験者は積極的な嘔吐は報告せず、ベースラインで認められた最小限の断続的悪心は報告した。しかし、被験者の体重減少は継続した。被験者は栄養チューブ又は完全静脈栄養（TPN）が必要である可能性があるかどうか評価するために、内分泌専門医による副腎機能不全の診察を受けた。被験者の体重が 40 キロ以下に減少した場合、治験責任医師は被験者の治験を中止する計画であった。2004 年 11 月 22 日に被験者は胃腸科専門医による追跡調査のため来院した。その時点で、被験者の体重は 39.8 キロに減少しており、被験者は生命を脅かす体重減少のため入院した。被験者は疲労、栄養障害、及び悪液質を呈していた。完全静脈栄養が開始された。被験者は依然として悪心及び嘔吐があると述べた。しかし主観的主訴の真の経過を聴取することは困難であった。2004 年 11 月 23 日、胸部 CT スキャンでは特に所見はなかった。骨盤 CT スキャンでは、閉塞又は膿瘍のエビデンスは認められなかった。2004 年 11 月 26 日に胃排出検査にて、2004 年 8 月の最初の検査時の中等度の胃不全麻痺と比較して、重度の胃不全麻痺が認められた。治験責任医師は、これはループスが一因である可能性があるが、慢性疼痛症候群及び線維筋痛を治療するためのフェンタニルパッチの長期使用により増悪したと考えた。睡眠薬は胃不全麻痺を改善させる取り組みにおいて、ゆっくりと漸減された。被験者は、摂食障害、うつ病、及び不安の可能性について、入院中に精神科医の評価を受けることを拒否した。被験者は入院期間中にリウマチ専門医の評価を受け、レイノー症候群及び両手の滑膜炎が認められた（新しい所見ではない）。強皮症の重複の可能性があった。2005 年 5 月 2 日に被験者は定期的な来院で診察を受けた。その時点で、被験者の体重は 47.1 キロであり、体重減少の増悪は回復とみなされた。被験者は依然とした悪心と断続的な嘔吐が交互に起こった。重度の胃不全麻痺は継続中であったが、体重増加を妨げてはいなかった。被験者の睡眠薬の長期使用は胃不全麻痺の原因である。被験者は、睡眠薬の使用を断ち切るために引き続き疼痛管理クリニックを受診していた。被験者は、体重減少の増悪により治験薬の投与を中止し、2005 年 8 月 8 日に 24 週間の追跡調査来院が実施された。その他の懸念には、感染のリスク増加の可能性、TPN 時の血栓、及び重度の栄養障害が含まれていた。治験責任医師は、体重減少の増悪（生命を脅かす）は治験薬と関連なく、摂食障害の可能性が原因であった可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、体重減少と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-002
SAE 報告番号	非該当
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	頭痛（重度の頭痛）

当該事象の時点での併用薬には、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、サケカルシトニン、カルシウム・ビタミン D 配合剤、葉酸、硫酸鉄、マルチビタミン、エストラジオール、オキシコドン、ポリエチレングリコール、ガバペンチン、cyclobenzaprine、フェンタニル、カリウム、メトクロプラミド、pantoprazole、スマトリプタン、クロニジン、エソメプラゾール、dolasetron、オンダンセトロン、docusate、及びプロメタジンが含まれていた。本被験者は重篤な有害事象である副腎機能不全（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00097）及び体重減少（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00286）の既往歴があった。

ベリムマブ 10.0 mg/kg の 8 回目の投与から 67 日後の 2005 年 1 月 16 日に、被験者は重度頭痛を発現した。被験者は当該事象により入院した。被験者は回復し、当該事象は 2005 年 1 月 21 日までに回復とみなされた。被験者は体重減少により治験薬の投与をすでに中止していたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）はベリムマブと関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US035-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00151
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	ループス腎炎（膜性及び限局性の増殖性ループス腎炎）、高血圧クリーゼ（高血圧クリーゼ）

被験者 US035-005 は 46 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2004 年 6 月 30 日から 2004 年 8 月 2 日まで、ベリムマブ 10.0 mg/kg の静脈内投与を 3 回受けた。病歴には、乳房美容外科手術、腹壁形成、ヘルニア修復、帝王切開、膝半月板切除、腹式子宮摘除、子宮内膜症、胆嚢切除、鼻中隔形成、膜性増殖性糸球体腎炎、及び唾液線切除が含まれていた。合併症には、高血圧、多発性関節炎、ループス腎炎、胸痛、光線過敏性反応、頭痛、不眠症、白内障、鼻炎、うつ病、貧血、薬物過敏症（アンジオテンシン変換酵素阻害剤）、下痢、足骨折、骨折観血的整復（足）、非急性ポルフィリン症、尿路感染、蛋白尿、急性腎不全、紅斑、緊張性頭痛、疲労、レイノー現象、シェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニングの身体診察にて、クッシング症候群が認められた。併用薬には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、トリアムシノロン、エストラジオール、ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン配合剤、テルミサルタン、セチリジン、ラベタロール、ミドリン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、及びラニチジンが含まれていた。

治験薬の 3 回目の投与から 14 日後の 2004 年 8 月 16 日に、被験者は蛋白尿が増加したため、外来で腎生検を実施し、クラス III 及び V のループス腎炎が認められた。2004 年 8 月 20 日に、被験者は、プロメタジン、セファゾリン、ジアゼパム、及び hydrocodone による腎炎の治療を開始し、2004 年 8 月 27 日にプレドニゾンを 10 mg/日から 60 mg/日に増量した。2004 年 8 月 31 日に、被験者は benicar 及びトラセミドによる高血圧の治療を開始した。治験薬の 3 回目かつ最終投与から 38 日後の 2004 年 9 月 9 日に、「腎炎再燃」（腎炎）が認められ、入院した。被験者は高血圧クリーゼ、尿路感染、及び左心カテーテル法後の胸痛状態の二次診断を受けた。被験者の血圧を病院にてモニタリングし、クロニジン[1]を頓用した。2004 年 9 月 9 日に、ループス腎炎に対してシクロホスファミドの投与も開始された。2004 年 9 月 10 日、被験者の血圧は 132/74 mmHg であった。被験者は負荷試験陽性で、心臓専門医の診察を受けた。被験者の心電図で、心尖部下壁の虚血反応[1]が認められた。2004 年 9 月 12 日、被験者の血圧は 121/63 mmHg と安定しており、ループス腎炎は、シクロホスファミド及びプレドニゾンで治療中であった。メトプロロールが追加され、benicar は減量された。2004 年 9 月 13 日、心臓カテーテル後にクロピドグレル及びアセチルサリチル酸の投与を受けた。2004 年 9 月 14 日に被験者は状態が安定しており、自宅に退院となった。被験者は腎生検後に治験中止となった。2004 年 9 月 14 日に高血圧クリーゼは回復とみなされた。ループス腎炎は本報告時点では未回復とみなされた。治験責任医師は、高血圧クリーゼ（中等度）及びループス腎炎（中等度）は治験薬と多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及び高血圧クリーゼと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00046
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（胸痛―非心臓性）

40 歳黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈投与を 2004 年 4 月 30 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。被験者は、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 10 回受け、治験薬の最終投与日は 2004 年 12 月 10 日であった。病歴は、糖尿病、深部静脈血栓症（左下肢）、白血球減少症、血管炎、股関節形成（両側）、帝王切開（2 回）、僧帽弁閉鎖不全、脳炎、一過性脳虚血発作であった。合併症は、抗リン脂質抗体症候群、拘束性肺疾患、レイノー現象、脱毛症、関節炎、腱断裂、膜性増殖性糸球体腎炎、関節炎、薬物過敏症（アセトアミノフェン、サルファ剤、ペニシリン、デキストロメトルファン）、貧血、関節痛、左下肢潰瘍、ループス脳炎であった。スクリーニング時の身体検査で、ジャクー関節症、手の尺骨偏位、指の滑膜炎、両側性下肢浮腫（膝まで）、左右の手のスワンネック変形、右手首の滑膜炎であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D が含まれていた。

治験薬の 2 回目の投与から 3 日後の 2004 年 5 月 17 日に、被験者は 1 晩の右側胸痛を訴えて緊急治療室を受診した。胸膜炎性の鋭痛であったが、悪心、嘔吐、息切れはなかった。心筋酵素は陰性で、胸部 CT スキャンで肺塞栓症は陰性であった。ニトログリセリンを 3 回舌下投与して治療した。アスピリン、エノキサパリン、ワルファリン、メトプロロールも投与した。2004 年 5 月 18 日、非心臓性胸痛は回復。同日、被験者は安定した状態で退院し、予後はまずまずであった。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（軽度）は治験薬と関連しておらず、肋軟骨炎が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00291
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	鼻出血（鼻出血）

非心臓性胸痛による入院の病歴が追加された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D であった。2004 年 10 月 5 日、治験薬の 7 回目の投与から 18 日後に、かなりの鼻出血が生じた。被験者は緊急治療室に連れていかれ、国際標準比（INR）が 3.68 に上昇していることがわかった。被験者は鼻タンポンを詰めて帰宅した。2004 年 10 月 8 日、被験者は耳鼻咽喉科を受診し、鼻タンポンを取り出した。出血が続いていた。その時点で INR は 2.49 であった。その後また鼻タンポンを詰められ、入院した。2004 年 10 月 9 日、鼻タンポンが取り出され、出血は止まっていた。2004 年 10 月 10 日まで経過観察され、10 月 10 日に低用量のワルファリンを処方されて退院した。INR は 1.54 まで下がり、退院前の最終測定値は 2.21 であった。鼻出血は回復したと判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、鼻出血（軽度）は治験薬と関連がなく、併用薬のワルファリンが原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、鼻出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00313
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛（筋骨格系胸痛）

病歴に非心臓性胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）と鼻出血による入院（SAE 番号 HGS1006-SL-00291 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D、硫酸鉄、ジフェンヒドラミン、レボフロキサシンであった。2004 年 12 月 19 日、治験薬の 10 回目の投与から 9 日後、被験者は息切れ[1]と胸痛[1]を訴えて入院した。肺塞栓症と心筋梗塞の可能性について評価を受けた。胸部 CT スキャンの結果は陰性であった。換気血流スキャンは、塞栓の可能性が低いことを示した。3 セットの心筋酵素は陰性であった。心電図と胸部 X 線検査は陰性であった。両側下肢の超音波検査は陰性であった。筋骨格系胸痛が診断され、ニトログリセリン経皮吸収パッチ製剤による治療を受けた。2014 年 12 月 21 日、被験者は退院し、筋骨格系胸痛は回復と判断された。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任医師は、筋骨格系胸痛（中等度）は治験薬と多分関連なしとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00212
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	大発作痙攣（強直性間代性痙攣発作） 誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎） 敗血症（敗血症） 呼吸不全（呼吸不全）

病歴に非心臓性胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00046 参照）、鼻出血による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00291 参照）、及び筋骨格系胸痛による入院（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00313 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、メトトレキサート、prednisone、カルシウム、葉酸、アレンドロン酸、ワルファリン、ビタミン D、硫酸鉄であった。2005 年 1 月 5 日、治験薬の 10 回目の投与から 26 日後に、被験者は治験実施施設を訪れ、「非常に体調が悪い」と報告した。すぐに緊急治療室に行くように指示されたが、待ち時間が長すぎたため被験者は行くことを拒んだ。被験者は 2005 年 1 月 7 日に診療所に行く方が良いと言った。受診の約束を守ることが重要であることが強調された。だが、2005 年 1 月 5 日、被験者は痙攣発作のために入院した。磁気共鳴画像法でいくつかの小動脈瘤が明らかになった。脳外科は介入しないことを推奨した。頭部／脳 CT スキャンで、急性頭蓋内出血、病巣腫瘤は認められず、大脳基底核に軽度から中等度の石灰化が見られた。2005 年 1 月 6 日、痙攣発作は回復と判断された。被験者に尿路感染症と中耳炎もあることがわかり、トブラマイシンによる治療を受けた。尿培養で緑膿菌が増殖した。血液培養は陰性であった。2005 年 1 月 10 日、胸部 X 線写真で、胸水と境界域心拡大が明らかになった。2005 年 1 月 12 日、嘔吐のエピソード中に被験者は誤嚥した。無応答になり血圧が低下し、ドパミンによる血圧上昇サポートが必要であった。換気サポートを必要とする呼吸窮迫状態に陥った。瞳孔が固定して散大し、脳への血流がないことがわかった。被験者は脳死状態だと判断された。2005 年 1 月 13 日、機械的換気が外され、被験者は死亡した。医療記録は、被験者に死亡前の誤嚥及びその後の事象の原因となったループス脳炎又は中枢神経系（CNS）感染症があったかどうかは不明であることを示している。入院中に腰椎穿刺は実施されず、CNS ループス又は CNS 感染を除外することはできなかった。最終的に、被験者の医療提供者は、誤嚥性肺炎から敗血症と呼吸不全が生じ、それが死亡原因となったと考えた。利用可能な医療記録が限られており、施設はさらなる情報を入手することができない。誤嚥性肺炎と敗血症は死亡前に回復しなかった。呼吸不全が死亡原因だと考えられた。治験責任医師は、痙攣発作（生命を脅かす）、誤嚥性肺炎（生命を脅かす）、敗血症（生命を脅かす）、呼吸不全（生命を脅かす）は、治験薬と多分関連がなく、被験者の SLE の結果であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大発作痙攣、誤嚥性肺炎、敗血症、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US056-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00172
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	発熱（熱） 腎不全（腎不全）

41 歳黒人ーアフリカ系アメリカ人男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は、治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与（唯一の投与）を 2004 年 7 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。2004 年 11 月 18 日、Week 8 追跡調査のために来院した。病歴は、ループス腎炎であった。合併症は、うっ滞性皮膚炎、高血圧、貧血、白血球減少症、血小板減少症、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、蛋白尿、斑状丘疹状皮疹、過敏症（環境アレルギー）、胃食道逆流性疾患、疲労、末梢性浮腫、皮膚潰瘍であった。スクリーニング時の身体検査で顕著な所見はなかった。併用薬に、セファレキシン、サルブタモール、レボチロキシン、フェノフィブラート、ビタミンとミネラル、ベナゼプリル、フェキソフェナジン、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、バンコマイシン（静脈内投与）、ムピロシンが含まれていた。

治験薬投与開始（唯一の投与）から 15 日後の 2004 年 7 月 28 日に、皮膚潰瘍が発現した（左ふくらはぎ下部のうっ滞性潰瘍）。2004 年 7 月 30 日、被験者は治験薬の注入のために来院したが、開放性皮膚潰瘍のために延期となった。被験者は潰瘍にムピロシン外用剤を使用していた。2004 年 8 月 1 日、被験者は右下肢にも皮膚潰瘍があることに気付いた。2004 年 8 月 4 日、治験責任医師は、これらの創傷が治癒するまで治験薬の注入を再延期することにした。皮膚潰瘍の培養は、シュードモナス菌を示した。2004 年 8 月 11 日、被験者の家族は、創傷は治癒しておらず、かなりの疼痛が生じていると述べた。2004 年 8 月 13 日、被験者は激しい痛みがあり、身体活動が困難なため治験薬を中止したいと述べ、皮膚潰瘍事象のために投与中止となった。その時点で、被験者は両脚にウンナブーツを使用し、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルを通してバンコマイシンの静脈内投与を受けていた。その後、セフタジジム[1]とゲンタマイシンの投与を受けた。治験責任医師は皮膚潰瘍を重篤な有害事象とは判断せず、治験薬と多分関連なしと評価した。2004 年 8 月 19 日、治験薬の初回投与（唯一の投与）から 37 日後に、被験者は発熱した。2004 年 8 月 24 日、被験者は発熱のために入院した（最高 38℃）。クレアチニンが 6 mg/dL を超えており、腎不全が認められ、入院が延長された。ベースラインのクレアチニン値は 1.2 mg/dL であった。腎生検を実施し、その結果は急性尿細管損傷と一致し、ゲンタマイシン腎毒性と一致していた。被験者のループス腎炎は非活動性であった。被験者は少なくとも 3 回透析を受けた。腎機能が改善したため透析は中止となった。2004 年 8 月 27 日、被験者の体温は 35.3～36.9℃の範囲に下がり、発熱は回復と判断された。2004 年 9 月 2 日、被験者は退院した。2004 年 9 月 15 日、クレアチニン値は 2.5 mg/dL に改善した。入院中の尿蛋白は 9 g で、最終来院時には 2 g 強に減少していた。ベースライン時には約 1 g であった。2004 年 9 月 15 日、腎不全は回復と判断され

た。治験責任医師は、腎不全（重度）と発熱（中等度）は治験薬と多分関連しておらず、それぞれゲンタマイシン治療と腎不全が原因であった可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱及び腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00040
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	馬尾症候群（馬尾症候群）

44 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験の最終受診日は 2005 年 8 月 26 日であった。病歴には、下肢手術、扁桃摘出、及び肺臓炎が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。

併用薬には、アザチオプリン、prednisone、メトプロロール、アレンドロン酸、エナラプリル、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 14 日後の 2004 年 4 月 26 日に、背部痛が発現し、アセトアミノフェン、コデイン、及び cyclobenzaprine が処方された。治験薬の 4 回目投与から 6 日後の 2004 年 5 月 14 日に、背部痛が劇的に増悪し、しびれ、ピリピリ感、脱力、及び右脚まで広がる放散痛が認められた。救急医療室を受診し、髄核ヘルニアがあることが分かった。診断は、L5-S1 椎骨の大きく脱出した椎間板ヘルニア起因の馬尾症候群であった。これは、右側の S1-S2 に神経根障害を発生させ、重度の馬尾症候群は、尿失禁及び便失禁を誘発した。2004 年 5 月 19 日、被験者は入院し、手術を受けた。L5、S1、及び S2 の神経根減圧術を受けた。椎弓切除が実施され、L5-S1 椎骨の巨大なヘルニアが除去された。さらに、L5、S1、及び S2 の椎間孔拡大術、L5-S1 の椎間板切除も受けた。2004 年 5 月 25 日、被験者は退院した。2004 年 6 月 30 日の時点で、排泄（便／尿）コントロールが正常にできるようになっており、両脚に痛みはなく、正常な両下肢の感覚及び筋力があった。しかしながら、両臀部にごくわずかなピリピリ感は残っていた。同日、馬尾症候群は、後遺症（両臀部のピリピリ感）を残して回復したとみなされた。治験薬の投与は中断され（最終投与日：2004 年 5 月 8 日）、2004 年 7 月 12 日に再開した。治験責任医師は、馬尾症候群（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、馬尾症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00034
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス心膜炎（SLE による可能性が高い心膜炎）

55 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 22 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。2005 年 4 月 9 日、治療期を終了した後、延長試験に移行し、延長試験での初回投与を受けた。2005 年 9 月 8 日、被験者は、延長期の治療を終了した。病歴には、帝王切開、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、高コレステロール血症、レイノー現象、閉経、心膜炎、及び胸膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両手首関節の腫脹及び圧痛が認められた。併用薬には、エナラプリル、prednisone、ヒドロキシクロロキン、リセドロン酸、カルシウム、マルチビタミン、鉄、及びアトルバスタチンが含まれていた。

治験薬の初回投与から 7 日後の 2004 年 3 月 29 日に、胸痛が発現した。2004 年 3 月 31 日、被験者は、胸痛を訴えて救急医療室を受診し、同日、心膜炎のため入院した。メチルプレドニゾロン、prednisone、アセチルサリチル酸、ニトログリセリン、メトプロロール、及びモルヒネにて治療を受けた。同日、心電図は正常であったが、心エコーで軽度の僧房弁／三尖弁逆流、軽度の心房肥大、及び境界性肺高血圧症が認められた。2004 年 4 月 1 日、胸痛は回復し、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。2004 年 4 月 4 日、心膜炎は回復したとみなされた。治験責任医師は、心膜炎（中等度）は、治験薬とは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00301
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚有棘細胞癌（右眼瞼の扁平上皮癌）

63 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 22 日であった。病歴には、関節痛、及び皮膚有棘細胞癌が含まれていた。合併症には、脱毛症、関節炎、発疹、口腔内潰瘍形成、疲労、及び紅斑が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、口内潰瘍、関節リウマチ、疲労、及び関節の圧痛及び腫脹が認められた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ピメクロリムス、prednisone、ヒドロコルチゾン、ミノキシジルが含まれていた。

治験薬の 10 回目投与から 14 日後の 2005 年 2 月 28 日に、被験者は、右下瞼に病変があることに気づいた。2005 年 3 月 3 日、病変に対して剖検が実施され、扁平上皮癌であることがわかった。2005 年 3 月 31 日、モース術が実施され、1.8 cm の病変が除去された。残存腫瘍がなくなり、境界線が明確になるまで、モース術は繰り返し実施された。本事象は、回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、右眼瞼の扁平上皮癌（中等度）は、合併症であり、治験薬とは関連なしと述べた。治験責任医師は、本事象は「医学的に重要」であると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚有棘細胞癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00387
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	過長過多不規則月経（過長過多不規則月経）

35 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 月 3 月 29 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 9 月 22 日であった。その後、被験者は LBSL99 試験に参加し、2005 年 10 月 18 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。病歴には、帝王切開（2 回）、虫垂切除、胆嚢切除、虹彩炎、ウイルス性胃腸炎、乳房嚢胞、逆流性食道炎、トランスアミナーゼ上昇、食道胃十二指腸内視鏡検査、卵管結紮、上気道感染、及び肝炎が含まれていた。合併症には、脱毛症、乾燥症候群、疲労、関節炎、筋肉痛、喘息、背部痛、過敏性腸症候群、上気道感染、季節性アレルギー、呼吸困難、不正子宮出血、食欲不振、睡眠障害、粘膜潰瘍、胸膜炎、白血球減少症、リンパ球減少症、貧血、運動障害、頭痛、好中球減少症、レイノー現象、発赤、平滑筋腫、及びシェーグレン症候群が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、サルブタモール、cyclobenzaprine、ヒドロキシジン、ペチジン／プロメタジン、ピロカルピン、ナプロキセン、シクロスポリン、アモキシシリン、及び硫酸鉄が含まれていた。

治験薬の 6 回目投与から 54 日後の 2004 年 12 月 6 日に、過長過多不規則月経が発現した。2005 年 2 月 9 日、過長過多不規則月経は回復し、重篤な有害事象とはみなされなかった。2005 年 4 月 5 日、過長過多不規則月経が再発した。過長過多不規則月経が発現した結果、鉄欠乏性貧血を発現していると思われた。2005 年 11 月 28 日、LBSL99 試験でベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受けた後、被験者は入院し、腹式子宮全摘を受けた。合併症は併発しなかった。卵巣は正常であるように見受けられたため、両側卵管卵巣摘除は実施不要であった。2005 年 12 月 1 日、被験者は、合併症なく退院した。治験薬の投与は継続した。過長過多不規則月経は、子宮摘出後、回復したとみなされた。治験責任医師は、過長過多不規則月経（中等度）は、治験薬とは関連なく、線維性漿膜癒着、軽度の慢性子宮頚管炎、及び表在性腺筋症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、過長過多不規則月経と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00170
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（術後腹部血腫）、クロストリジウム性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）

43 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 6 月 15 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、2006 年 5 月 15 日に Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、光線過敏症反応、皮膚粘膜潰瘍形成、胸膜炎、血小板減少症、リンパ球減少症、梅毒検査陽性、血管炎、うつ病、貧血、血沈亢進、胆嚢切除、肛門周囲膿瘍、痔瘻切除、及び卵管結紮が含まれていた。合併症には、関節炎、脱毛症、関節痛、線維筋痛、過敏性腸症候群、インスリン依存性糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、過敏症、薬物過敏症（アスピリン）、不安、皮膚真菌感染、尿失禁、及び血栓症が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両頬、前額部、及び頚部の頬部皮疹、脱毛症、胸部紅斑、手指、右股関節、及び両肩の多発性関節痛、両足の第 5 趾のボタン穴変形、及び左手指の滑膜炎が認められた。併用薬には、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、ロシグリタゾン、ラニチジン、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、ドキセピン、アルプラゾラム、メトプロロール、ワルファリン、及びケトコナゾール軟膏が含まれていた。

治験薬の 3 回目投与から 13 日後の 2004 年 7 月 26 日に、被験者は、本試験に参加以前の 2004 年 3 月から予定されていた腹式子宮摘除を受けた。同日、腹部血腫が発現した。子宮摘除は、子宮類線維症、機能不全性子宮出血の増悪、及び尿失禁に対して実施された。2004 年 7 月 30 日、被験者は、疼痛が続き、脱力も発現したと述べた。CT スキャンにて 2 ヵ所の骨盤部血腫及び左腹直筋血腫が認められた。これにより、入院期間が延長された。赤血球 4 単位による治療が実施された。2004 年 7 月 31 日、血腫は、排出され、焼灼された。2004 年 8 月 3 日、被験者は退院し、自宅に戻った。自宅にて、7 日間の静注点滴及びセフトリアキソンの静注投与を受け、2 日に 1 度創部チェックが行われた。2004 年 8 月 15 日、被験者は、下痢、嘔吐、及び悪心を訴えて救急医療室を受診したが、脱水に対して静注点滴を受けたのみで帰宅させられた。2004 年 8 月 16 日、被験者は、左側の腹部／骨盤部痛及び下痢を訴えて、入院した。CT スキャンにて腹部血腫が認められ、これが左側腹部/骨盤部痛を引き起こしていた。嘔吐は回復していた。血腫を引き起こすような外傷歴はなかった。血栓症の病歴に対してワルファリンを毎日服用していた。2 回目の入院中には、血腫の画像診断検査やドレナージは行われなかった。2004 年 8 月 18 日、下痢は、顕著に改善した。血腫の経過観察のため、入院延長となった。2004 年 8 月 19 日、便培養にて、クロストリジウム・デフィシ

レ（C. difficile）が陽性となり、下痢便を検体として、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎の診断が示唆された。メトロニダゾールによる治療が 2 週間実施された。2004 年 9 月 2 日、被験者は、治験薬投与のため受診し、軽度の下痢が続いていることがわかった。下痢が完全に回復するまで、さらにもう 1 週間メトロニダゾールを継続することになった。2004 年 8 月 31 日から主治医の指示に従って、正常細菌叢の再増殖のために乳酸菌のサプリメントを摂取していたと報告した。2004 年 9 月 13 日、被験者は、電話にて、下痢は続いているが、改善してきたことを報告した。主治医は、2004 年 9 月 3 日に開始したメトロニダゾールをさらに 14 日間追加処方した。2004 年 9 月 30 日、便培養にて、C.difficile が陰性となり、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎は回復したとみなされた。同日、メトロニダゾールによる治療は終了した。2004 年 10 月 5 日、被験者は、断続的に下痢が続いていることを報告した。2004 年 11 月 12 日、下痢は断続的に続いていた。治験責任医師は、今回の下痢は、C.difficile に起因するものではなく、他に原因（不明）があるとした。被験者は、2004 年 10 月 14 日に再度骨盤部 CT を実施したが、縮小してはいたが、腹部血腫が残存していると報告した。処置後腹部血腫、及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎のため、治験薬の投与は中断された。2004 年 9 月 2 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、処置後腹部血腫（中等度）及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎（中等度）は治験薬とは関連なく、処置後腹部血腫は子宮摘除と、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎は子宮摘除の際に使用された静注の抗生剤によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00243
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肛門感染（肛門周囲感染）

病歴に、処置後腹部血腫及びクロストリジウム・デフィシレ大腸炎による入院（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00170 参照）が追加された。本事象発現時の併用薬には、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、フルドロキシコルチド、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、ロシグリタゾン、ラニチジン、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、アルプラゾラム、メトプロロール、ケトコナゾール軟膏、ゾルピデム、クロピドグレル、及びマルチビタミンが含まれていた。

治験薬の 7 回目投与から 20 日後の 2004 年 11 月 22 日に、紅斑及び圧痛等の肛門周囲感染の症状を発現した。2004 年 11 月 23 日、被験者は、救急医療室を受診した。感染部は、穿刺され、排膿された。同日、被験者は入院し、シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが開始された。2004 年 11 月 24 日の臨床検査で、白血球数 6.1、好中球数 74%、リンパ球 19%であることが分かった。便検査では、C. difficile は陰性であった。2004 年 11 月 25 日、被験者は、退院した。2004 年 12 月 3 日、一般外科医を再受診した。その時点で、膿瘍は治癒しかけていた。2004 年 12 月 4 日、抗生剤治療は終了した。膿瘍は認められず、肛門周囲感染は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、肛門周囲感染（重度）は、治験薬とは関連なく、慢性免疫抑制及び糖尿病によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肛門感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00327
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	外陰異形成（外陰異形成）、子宮頚部上皮異形成（子宮頚部上皮異形成）

27 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 12 日であった。病歴には、虚血性大腸炎、抗リン脂質抗体症候群、帝王切開、子宮頚部上皮内腫瘍（CIN III）に対するループ式電気焼灼切除術、腟上皮内腫瘍（VAIN I）、コンジローマ（trichloroacetic acid [TCA]にて処置）、CIN I、外陰上皮内腫瘍（VIN I）、ループス腎炎、疲労、うつ病、胸水が含まれていた。合併症には、深部静脈血栓症、高血圧、便秘、足部白癬、腹痛、関節炎、レイノー現象、末梢性浮腫、関節痛、網状皮斑、脱毛症、頭痛、霧視、子宮頚部上皮異形成、異形成（下部生殖管）、及び尖圭コンジローマが含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、prednisone、ワルファリン、ベナゼプリル、カルシウム、アレンドロン酸、ビサコジル、及びダルテパリンが含まれていた。

治験薬の 13 回目投与から 21 日後の 2005 年 2 月 2 日に、被験者は、子宮頚管及び陰唇の生検を受けた。婦人科での細胞診報告書には、低グレードの CIN I 及び低グレードの VAIN I と記載されていた。上皮内腫瘍の進行の場合に備えて、レーザー焼灼が計画された。2005 年 3 月 31 日、被験者は入院し、腟、陰唇、陰核包皮病変に対して、腟鏡診による生検、及びレーザー焼灼、再度の子宮頸部細胞診を受けた。2005 年 4 月 1 日、被験者は、退院した。2005 年 5 月 16 日、一連の TCA 治療が開始された。2005 年 5 月 31 日、婦人科にて再診、もう一度 TCA 治療を受けた。子宮頸部細胞診は 3～5 ヵ月毎に予定され、TCA 治療も継続された。2005 年 6 月 19 日、子宮頸部及び陰唇の上皮異形成に対して 2 回目のレーザー焼灼術が実施された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、外陰異形成及び子宮頸部上皮異形成（中等度）は、治験薬とは関連なく、合併症（非特定）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、外陰異形成及び子宮頸部上皮異形成と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US043-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00058
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非感染性虫垂炎（遺残虫垂炎－非感染性）

21 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 18 日であった。病歴には、虫垂切除、肋軟骨炎、肺炎、肺浸潤、末梢性浮腫、心膜炎、胸膜摩擦音、白血球減少症、子宮内膜症、関節痛（右肩痛）、及び心嚢液貯留が含まれていた。合併症には、咽喉頭疼痛、関節痛（両膝痛）、発赤、ほてり、酒さ、胸膜痛、咳嗽、筋骨格痛、胸膜心膜炎、薬物過敏症（ロフェコキシブ及びトラマドール）、夜間頻尿、睡眠障害、疲労、無力症、上気道感染、多発性関節炎、紅斑、呼吸困難、腸運動過剰、胃食道逆流疾患、胃結腸反射、喫煙（1 箱/日）、不安、及びうつ病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、爪囲紅斑、肺動脈成分摩擦音、及び胸痛が認められた。

併用薬には、アザチオプリン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、propoxyphen／アセトアミノフェン、ジクロフェナク、マルチビタミン、クロナゼパム、及びエスシタロプラムが含まれていた。

2004 年 7 月 17 日、悪心及び頭痛が発現したが、これらの症状は、前日の夜の飲酒によるものであると思われた。治験薬の 7 回目投与から 26 日後の 2004 年 7 月 18 日に、被験者は、腹痛のため入院した。同日の朝 7 時 30 分に、被験者は、腹部右側や腰背部周辺に放散する腹部中央の鋭い痛みで目が覚めた。下痢はなかったが、血液が混じっていない黄色や緑色の嘔吐を 3 回発現した。寒気はあったが、熱はなかった。排尿困難もなかった。救急医療室での臨床検査では、異常所見はなかった。被験者が嫌がったため骨盤部検査は限られたが、肉眼的異常は認められなかった。同様に超音波検査も限局的に実施されたが、異常所見はなかった。身体検査の間、臍部近辺の触診で圧痛があった。臍部右側では触るとすぐに圧痛が認められ、右下腹部では和らいだ。尿検査では、蛋白も潜血も検出されなかったが、白血球 2-4/hpf、細菌(+)であった。白血球数は 7.5 x10^3、ヘモグロビン 13.2g/dL、及び血小板数 211 であった。基礎的な代謝プロファイル、肝機能検査、アミラーゼ、及びリパーゼ等のその他の臨床検査結果は、正常であった。腹部 CT スキャンでは管状構造の炎症性変化が盲腸に隣接して認められた。その他の腸の異常や骨盤部の異常は認められなかった。2004 年 7 月 19 日、腹痛に対して腹部内視鏡検査が実施鎖荒れた。被験者は、過去に虫垂切除を受けていたが、約 2.5cm 長の虫垂切断端に炎症があることが分かった。虫垂切断端は切除された。ダグラス窩内膜症も認められた。膀胱、肝、胃、及び小腸／大腸の外表面には特筆すべき所見は認められなかった。病理報告書には、虫垂の一部に急性虫垂炎が認められたが、悪性所見はなかったと記載されていた。感染の報告はなかったが、セフロキシムによる治療が実施された。アセトアミノフェン／オキシコドン及びオキシコドンによる治療も実施された。退院時

には抗生剤は何も処方されなかった。2004 年 7 月 21 日、非感染性虫垂炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、非感染性虫垂炎と治験薬とは関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

非感染性虫垂炎（中等度）は、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00035
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（左膝窩静脈血栓症）

24 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 2 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、延長試験の最終受診日は 2005 年 7 月 25 日であった。病歴には、増殖性糸球体腎炎、凍瘡、網状皮斑、汎血球減少症、骨減少症、ざ瘡、リンパ節症、末梢性浮腫、滑膜炎、帯状疱疹、錯感覚、色素性母斑切除、及び左腓腹部の表在性静脈炎が含まれていた。合併症には、血小板減少症、貧血、蛋白尿、発熱、斑状出血、光線過敏症反応、及び疲労が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、norgestimate／エチニルエストラジオール、アザチオプリン、アセトアミノフェン、ビタミンＢ複合体、ビタミン E、カルシウム、及び prednisone が含まれていた。

治験薬の 4 回目投与から 2 日後の 2004 年 4 月 7 日に、左腓腹部の疼痛及び腫脹が発現した。翌日、患部を温め、脚を挙げ、イブプロフェンを頓用で服用するようにと指示を受けた。治験薬の 4 回目投与から 7 日後の 2004 年 4 月 12 日、被験者は、脚の状態が良くなってきたが、まだ少し痛みと腫脹があると述べた。2004 年 4 月 14 日、左脚痛及び腫脹が悪化したと訴えた。初回静脈弁検査では、血栓は認められなかった。医師は、疼痛はベーカー嚢胞によるものであると評価し、被験者に引き続き患部を温めるように指導した。2004 年 4 月 15 日の夕方、疼痛がとてもひどくなったと訴えた。2004 年 4 月 16 日の朝、2 回目の静脈弁検査が実施され、左膝窩静脈血栓症が認められた。2004 年 4 月 14 日に実施された静脈弁検査の結果についてレビューされ、明らかに血栓があった事がわかった。トラマドール、及び皮下エノキサパリンによる治療が実施され、予防としてワルファリンが投与された。2004 年 4 月 16 日、norgestimate／エチニルエストラジオールは中止された。2004 年 4 月 19 日、再度静脈弁検査が実施されたが、血栓の明らかな進行は認められなかった。治験薬の投与は継続した。2004 年 6 月 22 日、左膝窩静脈血栓症は、回復したとみなされた。治験責任医師は、左膝窩静脈血栓症は、治験薬とは多分関連なく、併用薬の norgestimate／エチニルエストラジオールによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00342
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿）

56 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 16 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 1 日であった。病歴には、胆嚢切除、胆石症、発熱、頭痛、副鼻腔炎、脱毛症、外尿道口狭窄、関節鏡下手術（左膝）、膝関節形成（左膝）、足関節部骨折、手根管症候群、手根管除圧、血管炎、蛋白尿、月経過多、子宮卵管卵巣摘除、大腸ポリープ、脳炎、肺浸潤、光線過敏性皮疹、胸膜障害、痔核、冠動脈アテローム硬化症、線維症、及び肺炎が含まれていた。合併症には、リンパ節症、疲労、筋肉痛、皮膚裂傷、魔性性浮腫、左脚ブロック、線維筋痛、関節炎、変形性関節症、高血圧、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、脂質異常症、肥満、過敏性腸症候群、季節アレルギー、薬物アレルギー（クリンダマイシン）、痛風、下肢浮腫（左足関節）が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ナプロキセン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、マルチビタミン、アスピリン、ランソプラゾール、葉酸、エストラジオール、アテノロール、バルサルタン、フロセミド、及び塩化カリウムが含まれていた。

2004 年 11 月 22 日、治験薬の 12 回目投与を受けた。この日の尿検査で蛋白尿が発現していることが分かった。2005 年 1 月 18 日（治験薬の 14 回目投与日）、24 時間蓄尿検査にて蛋白が依然として陽性であることが確認された。被験者は、腎臓専門医に紹介され、後日腎生検が予定された。治験薬の 15 回目投与（二重盲検試験での最終投与）から 14 日後の 2005 年 2 月 28 日、県者は、腎生検のため入院した。生検の結果、足突起消失及び慢性虚血を伴う糸球体増大が認められた。ループスに関連した損傷は認められなかった。2005 年 3 月 1 日、被験者は、クロニジン及びトラセミドを処方されて、退院した。2005 年 3 月 15 日、蛋白尿は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、蛋白尿（軽度）は、治験薬とは多分関連なしとし、合併症の高血圧によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00290
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増悪）

49 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 5 月 17 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 3 日であった。病歴には、股関節形成（両股関節）、骨壊死（両股関節）、腎炎、子宮摘除、深部静脈血栓症、肺塞栓症、肺炎、気管支炎、感覚鈍麻、及び体重増加が含まれていた。

合併症には、視力補正用レンズ使用者、副鼻腔炎、咽喉頭疼痛、乾癬、骨粗鬆症、変形性関節症、失禁、関節腫脹、内出血発生の増加傾向、高血圧、呼吸困難、不眠症、うつ病、消化不良、貧血、疲労、寝汗、蛋白尿、肥満、びまん性増殖性糸球体腎炎が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、肥満、及び両肩及び両手首関節の圧痛が認められた。

併用薬には、ビタミン C、ビタミン E、ベンラファキシン、アスピリン、ビタミン B12、ビタミン B6、ベナゼプリル、オメプラゾール、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

治験薬の初回投与日の 2004 年 5 月 17 日、受診時に、治験薬投与開始前の 24 時間蓄尿検査で蛋白が増加していた（下記の表参照）。被験者の 24 時間蓄尿蛋白値は、試験期間を通じて上昇したままであった。病院記録によると、被験者は、試験参加前の約 3 年間、ジクロフェナクを服用していたと記載されていた。この 3 年間に、血清クレアチニンが増加していたが、ジクロフェナクを中止することで、正常化していた。2005 年 3 月 30 日、腎生検のため、被験者は入院した。左腎下極の腎生検の結果、限局的／部分的な糸球体の瘢痕を伴うごくわずかなメサンギウム増殖が認められ、これは巣状硬化性ループス腎炎と一致した。2005 年 3 月 31 日、被験者は、退院した。2005 年 11 月 3 日、24 時間蓄尿蛋白は、245 mg であり、Day 0 のベースライン値よりも良くなっていた。治験薬の投与は中断された。蛋白尿増悪は、回復したとみなされた。治験責任医師は、蛋白尿（生命を脅かすもの）と治験薬とは多分関連なく、肥満による野のである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

	正常範囲	2004/05/17	2004/10/13	2004/12/21	2005/01/05
24 時間蓄尿蛋白	<150 mg/24 hr	539	255	5358	800
クレアチニン・クリアランス (CrCl)	75-15 mL/min/1.73	50	59	119	78
クレアチニン（CR）	0.5-1.4 mg/dL	1.7	-	-	1.7

		2005/01/05	2005/02/22	2005/03/29	2005/11/03
24 時間蓄尿蛋白		1174	3060	-	245
クレアチニン・クリアランス (CrCl)		78	86	-	-
クレアチニン（CR）		-	-	1.2	1.4

被験者番号	US052-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00320
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）、尿管結石（尿管結石症）

61 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 10.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 7 月 13 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 9 日であった。病歴には、滑液包炎、尿路感染症、腎結石症、副鼻腔炎、脱毛症、下痢、レイノー現象、強膜炎、耳下腺管嚢胞、歯肉障害、背部痛、及び砕石が含まれていた。合併症には、高血圧、梅毒検査陽性、耳鳴、甲状腺機能低下症、高脂血症、浮動性めまい、爪囲炎、蕁麻疹、薬物過敏症（ヒドロクロロチアジド、ペニシリン）、耳下腺腫大、光線過敏症反応、副鼻腔うっ血、及びインスリン非依存性糖尿病が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ロフェコキシブ、prednisone、レボチロキシン、メチルドパ、グリブリド／メトホルミン、シンバスタチン、及び fosinopril が含まれていた。

治験薬の 4 回目投与から 4 日後の 2004 年 9 月 21 日に、右腎石に対して体外衝撃波砕石が実施された。治験薬の 4 回目投与から 5 日後の 2004 年 9 月 22 日に泌尿器科医を受診し、腹痛及び発熱 [1] のため、入院した。被験者は、腹部及び鼠蹊部に放散する右側腹部痛を訴えた。体温は、約 38.2℃であり、悪心及び嘔吐も認められた。生理食塩水の静注投与が実施された。造影剤使用／不使用での腹部 CT スキャンで、尿管膀胱移行部に 8 mm の結石、及び右腎下極中央の腎杯に大きめの結石を伴う水腎症が認められた。尿検査では、潜血（赤血球 3/hpf、白血球 1/hpf）が認められた。白血球数は、12,000 であった。発熱及び感染症疑いに対して、レボフロキサシンが投与された。2004 年 9 月 23 日、被験者は、退院した。最終診断は、腹痛及び尿管結石症であった。本事象は、退院時に回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、腹痛（重度）及び尿管結石症（重度）は、治験薬とは関連なく、腎石が移動したことによる可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛及び尿管結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00201
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（急性ウイルス性胃腸炎）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 2 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 19 日であった。病歴には、胃食道逆流疾患、胃底部造嚢術、唾液腺炎、耳下腺炎、耳下腺摘出（2 回）、耳下腺炎、頻脈、乱視、脳炎、嚥下障害、びらん性食道炎、高血圧性脳症、不全片麻痺、裂肛ヘルニア、吐血、悪心、脱毛症、胆嚢切除子宮全摘、虫垂切除、鼻中隔手術、眼手術、耳介側頭神経症候群、扁桃摘出、及び卵管結紮が含まれていた。

合併症には、高血圧、高コレステロール血症、不安、うつ病、シェーグレン症候群、片頭痛、真菌アレルギー、痙攣、骨減少症、神経障害性疼痛、周期性嘔吐症候群、末梢性浮腫、関節痛、疲労、胸膜痛、光線過敏症反応、アフタ性潰瘍、不眠症、低カリウム血症、動物アレルギー（イヌ）、心雑音、心室肥大、僧房弁閉鎖不全症、動脈弁閉鎖不全症、発熱、筋肉痛、筋骨格硬直、乾燥症状、アレルギー性鼻炎、ほてり、歯痛、及びレイノー現象が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、頬部紅斑、アフタ性口腔潰瘍、収縮期駆出性雑音、及び手指の腫脹及び圧痛が認められた。併用薬には、カルシウム／ビタミン D、アルプラゾラム、ドキサゾシン、アレンドロン酸、セチリジン、クロニジン、エストラジオール、プロポキシフェン／アセトアミノフェン、ガバペンチン、プラバスタチン、カリウム、オランザピン、オクスカルバゼピン、エスシタロプラムシュウ酸塩、フロセミド、ザレプロン、ジクロフェナク／ミソプロストール、ヒドロキシクロロキン、及び prednisone が含まれていた。

2005 年 1 月 21 日、延長試験における治験薬の 2 回目の投与から約 4 時間後に、悪心、嘔吐、及び重度の全身性筋肉痛が発現した。その 2 時間後、痛みがあまりにもひどいため、被験者は治験責任医師に連絡を取った。被験者は、重度の悪心、嘔吐、脱水、及び筋痛のため入院した。発熱や悪寒はなかったが、入院した日の朝、少し発汗が認められていた。発熱があったかもしれなかったが、何も記録されていなかった。被験者は、関節痛、脱力やピリピリ感はなかったが、約 3 年前に発現したループス再燃の際、同じような症状があったと述べた。静注での水分補給、オンダンセトロン、及びモルヒネにて治療を受けた。入院約 12 時間後、悪心及び嘔吐はかなり改善した。筋肉痛は依然として重度であり、上肢／下肢ともに、大きな筋肉群で 7-8/10 の強さの痛みであった。静注モルヒネ投与により筋肉痛は改善し、6/10 となった。モルヒネは漸減され、経口オキシコドン／アセトアミノフェンに変更された。痛みは、動悸を伴う再現性のあるもので、定期的に起こり、動作による変化はなかった。被験者は、ウイルス性疾患に罹患している可能性が高いと考えられ、急性ウイルス性胃腸炎と診断された。2005 年 1 月 21 日、胸部 X 線検査では、2004 年 7 月 28 日の胸部 X 線画像と比

べて、わずかで新たな両肺基底部の無気肺以外に重要な変化は認められなかった。気胸、限局的コンソリデーション、肺水腫、或いは胸水等はなかった。被験者の心臓は肥大していなかった。2005 年 1 月 24 日、症状は回復し、被験者は退院した。急性ウイルス性胃腸炎は回復したとみなされた。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、急性ウイルス性胃腸炎（重度）は、治験薬と多分関連なしとし、ウイルス性疾患いよるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00347
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（原因不明の呼吸困難）

58 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 11 月 6 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2005 年 10 月 6 日、被験者は、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、口腔内潰瘍形成、及び光線過敏症反応が含まれていた。合併症には、頭痛、関節炎、脱毛、末梢性浮腫、関節痛、筋肉痛、血管炎、粘膜潰瘍、紅斑、変形性関節症、複合アレルギー、胃食道逆流疾患、骨粗鬆症、睡眠時無呼吸症候群、糖尿病の近親者、過敏性腸症候群、うつ病、肥満、線維筋痛、夜間頻尿、不安、脂肪肝、下痢、及び閉経が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、メトトレキサート、prednisone、アレンドロン酸、ラベプラゾール、葉酸、フェキソフェナジン、セルトラリン、zaleplon、クロナゼパム、バルサルタン、及びトラゾドンが含まれていた。

延長試験における験薬の 2 回目投与から 43 日後の 2005 年 3 月 1 日に、被験者は、労作時呼吸困難を訴えて、病院に行った。入院時、境界型低酸素症状態であった。肺検査が実施されたが、呼吸困難に対する原因は肺には認められなかった。胸部 CT スキャンでは肺塞栓症のエビデンスは認められなかったが、肝の脂肪浸潤は明らかであった。胸部 X 線検査では、肺容量が減少していたが、両肺とも清明であった。2-D 心エコーでは、両心房の肥大、軽度の左心室肥大、僧房弁閉鎖不全症痕、及びごくわずかな心嚢液貯留が認められた。肺機能検査では、努力性呼気 1 秒量（FEV1）は 1 リットルで、対努力肺活量（FVC）は、61 であった。拡散容量は測定されなかった。酸素飽和度は適正であったが、被験者は、息切れを訴え続けた。被験者には低酸素症の徴候は認められなかった。外来で受診し、非侵襲的陽圧人工呼吸器の使用を再開するように勧められた。被験者は、いくらかの脱力を訴えたが、病院の医師は、これはループス及び被験者の全身状態が良くないことに起因すると考えた。2005 年 3 月 4 日、肺リハビリテーションを勧められて、被験者は退院し、帰宅した。2005 年 3 月 10 日、被験者は、クリニックを受診し、依然として軽度の息切れを訴えていた。治験薬の投与は、本事象により中断された。被験者は、後遺症を残して回復したとされた。治験責任医師は、原因不明の呼吸困難（中等度）は、治験薬と多分関連なく、糖尿病及び肥満によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00360
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脳症（脳症）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 7 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2006 年 1 月 10 日であった。病歴には、食欲不振、肩回旋筋腱板修復（右肩）、関節脱臼（右肩）、手根管除圧、光線過敏症反応、関節炎、血小板減少症、リンパ球減少症、血沈亢進、電撃療法（うつ病に対して）、及び SLE 関連器質性脳症候群が含まれていた。合併症には、うつ病、不眠症、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、脱毛、関節痛、口腔内潰瘍形成、過敏症（環境アレルギー）、薬物過敏症（コデイン）、不安、幻聴、及び幻視が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ナブメトン、トラゾドン、クロナゼパム、ビタミン B6、ベンツトロピン、マルチビタミン、セチリジン、トピラマート、アリピプラゾール、ラモトリギン、ゾルピデム、リスペリドン、アトルバスタチン、カルシウム、metaxalone、ランソプラゾール、及びリセドロン酸が含まれていた。

2005 年 10 月 13 日、被験者は、重大な認知障害、失見当識、及び不明瞭発語にて予定外受診をした。家族の報告によると、それらの症状は、延長試験における治験薬の 2 回目投与から 14 日後の 2005 年 10 月 4 日から発現していた。2005 年 10 月 13 日～2005 年 10 月 15 日に器質性脳症候群及び精神病に対して、メチルプレドニゾロンの静注点滴を毎日受ける予定になっており、2005 年 10 月 13 日、メチルプレドニゾロンの 1 回目投与が実施されたが、反応が認められなかった。2005 年 10 月 15 日、被験者は入院し、同日、2 回目のメチルプレドニゾロンの投与を受けた。入院時、被験者は、嗜眠状態であったが、頭頂後頭部頭痛を訴えていた。身体検査及び神経学的検査では、病巣は認められないと結論付けられた。中枢神経系血管造影、脳磁気共鳴映像法（MRI）、磁気共鳴血管造影（MRA）、腰椎穿刺、頬部 X 線検査、及び脳電図等の診断学的検査が実施されたが、全て基本的には正常であった。頭部 CT スキャンでは、頭蓋内に異常は認められなかったが、小血管に虚血性変化が認められた。その他の診断学的検査の結果は、下記の表の通りである。被験者は、ループス及びクロナゼパム、トピラマート、トラゾドン、及びゾルピデム等による過剰投薬による脳症（非感染性）と診断された。被験者は、又、腸球菌性尿路感染、及び非感染性眼瞼炎とも診断され、治療を受けた。2005 年 10 月 16 日、3 回目のメチルプレドニゾロンの投与を受けた。入院約 10 日後、被験者の精神状態が正常に戻った。2005 年 10 月 25 日、筋電図が実施され、肘部の軽度尺骨神経障害が認められた。入院中に認められたその他の所見としては、被膜下水分貯留を伴う脂肪肝（超音波検査にて）、軽度プロラクチン上昇、血清フェリチン減少、及び起立性低血圧が認められた。2005 年 10 月 26 日、脳症は回復したとみなされ、同日、被験

者は退院した。治験薬の投与は継続した。2005 年 11 月 3 日（Week 68、Day 476 の施設受診）、受診時に、試験責任医師は、顕著な改善を認めた。同日、被験者は、延長試験における治験薬の 3 回目投与を受けた。治験責任医師は、脳症（重度）は、治験薬と関連なく、SLE 及び併用薬（クロナゼパム、トピラマート、トラゾドン、及びゾルピデム）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳症と本剤との関連性は否定できると考える。

検査項目	結果（単位不明）		検査項目	結果（単位不明）
アルブミン	2.7		アルカリホスファターゼ	145
アラニンアミノトランスフェラーゼ	67 (ベースライン値：約 35)		血清アンモニア	41
抗カルジオリピン抗体 パネル	陰性		抗二本鎖デオキシリボ核酸	陰性
抗 B 型肝炎表面抗体、C 型肝炎抗体	陰性		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	54(ベースライン値：約 35)
B2 グリコプロテイン	陰性		ビリルビン	0.2
尿素窒素	24		C3	151
C4	39		カルシウム	8.8
クロール	113		サイトメガロウイルス	陰性
炭酸ガス	20		クレアチンキナーゼ	68
クレアチニン	0.7		脳脊髄液：白血球	1
脳脊髄液：赤血球	16 (チューブ#1)、なし（チューブ#2）		脳脊髄液：グルコース	84
脳脊髄液：蛋白質	26		クリプトコッカス抗原	陰性
エプスタイン-バーウイルス	陰性		培養	陰性
フェリチン	8		トランスフェリン	301
総鉄結合能	376		ブドウ糖	114
ヘマトクリット	32 (ベースライン値：約 38)		ヘルペスポリメラーゼ連鎖反応	陰性
国際標準化比	1		カリウム	3.4
ナトリウム	144		酸素飽和度	100%（室内空気）
血小板	213		部分トロンボプラスチン時間比	0.3
赤血球内葉酸	748		ロイター株／レアギン	無反応
ラッセル蛇毒時間	正常		甲状腺機能	甲状腺刺激ホルモン：0.34 遊離 T4：1.4
総蛋白	5.6		脳脊髄液：トキソプラズマ症	抗体：陰性 血清：陰性
尿検査	赤血球：1 個、 白血球： 0-2 個		尿中蛋白質	<6
尿中クレアチニン	34		尿：毒物	陰性
尿培養	大便連鎖球菌：100 コロニー、アンピシリン及びガチフロキサシンに感受性あり		尿：毒物ビタミン B12	721
白血球数	10,000			

被験者番号	US033-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00351
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（顔面の蜂巣炎）

38 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2003 年 12 月 3 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 5 月 25 日であった。病歴には、ツベルクリン反応陽性、末梢性浮腫、四肢動脈血栓症（左脚）、ループス腎炎、卵管結紮、及び帝王切開が含まれていた。合併症には、高コレステロール血症、胃食道逆流疾患、ネフローゼ症候群、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、頭痛、手根管症候群、うつ病、腹水、低アルブミン血症、低カリウム血症、口腔内潰瘍形成、蛋白尿、末梢性浮腫、紅斑、疲労、関節痛、体重減少、皮膚血管炎、腎炎、無月経、鼻の蜂巣炎、及び鼻／口／右外耳道のヘルペス感染が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、シクロホスファミド、イブプロフェン、タクロリムス軟膏、halobetasol、クロベタゾール、prednisone、hydrocodone／アセトアミノフェン、ワーファリン、アトルバスタチン、クロモリン、エスシタロプラム、クロトリマゾール 、ヒドロコルチゾンクリーム[1]、及びパントプラゾールが含まれていた。

延長試験における治験薬の 6 回目投与から 25 日後の 2005 年 6 月 21 日、被験者は、2005 年 6 月 19 日に顔面の蜂巣炎のため入院した、と報告した。被験者によれば、蜂巣炎は、恐らく鼻の疼痛部分から発生し、抗生剤の静注投与及び経口 prednisone にて治療を受けた。治験薬の投与は継続した。2005 年 6 月 23 日、蜂巣炎は、回復した。治験責任医師は、顔面の蜂巣炎（中等度）は、治験薬と多分関連なしとし、併用薬のシクロホスファミドによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US033-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00346
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膀胱瘤（膀胱瘤増悪）、直腸ヘルニア（直腸ヘルニア）

57 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 3 月 8 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 29 日であった。病歴には、副鼻腔炎、子宮摘出、内膜症、唾液腺切除、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、側頭動脈炎、上気道感染、鼻潰瘍、及び膀胱瘤が含まれていた。合併症には、近視、高コレステロール血症、関節炎、消化不良、頭痛、レイノー現象、アレルギー性鼻炎、光線過敏症反応、シェーグレン症候群、脱毛症、疲労、滑膜炎、皮膚感染、斑状丘疹状皮疹、末梢性浮腫（手指）、線維性組織球腫（右手首関節）、胸膜痛、胸痛、尿沈渣陽性、及び腰痛が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、グルコサミン／コンドロイチン、マルチビタミン、魚油、ビタミン E、ビタミン B 複合体、アセチルサリチル酸、葉酸／硫酸第一鉄、ゼラチン、及びジフェンヒドラミンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 4 回目投与日の 2005 年 6 月 27 日に、中等度の膀胱瘤増悪が発現した。本事象は、重篤とはみなされなかった。治験薬の 4 回目投与から 15 日後の 2005 年 7 月 11 日、選択的膀胱瘤及び直腸ヘルニアの前方／後方修復術のため、入院した。手術後、膀胱瘤及び直腸ヘルニアは、回復したとみなされた。2005 年 7 月 12 日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、膀胱瘤増悪及び直腸ヘルニア（中等度）と治験薬とは関連なく、子宮摘出後の膣円蓋脱によるものである可能性が高い、と述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膀胱瘤及び直腸ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00366
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

29 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（プラセボ）の静脈内投与を 2004 年 5 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2006 年 4 月 11 日、被験者は、Week 24 追跡調査のために来院受診した。病歴には、咽喉頭疼痛、動悸、呼吸困難、及び寝汗が含まれていた。合併症には、霧視、耳鳴、発疹、薬物過敏症（アスピリン）、静脈瘤、内出血発生の増加傾向、振戦（両手）、不安、うつ病、頭痛、便秘、痔核、貧血、斑状丘疹状皮疹、足腫脹、及び関節腫脹が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、コデイン／アセトアミノフェン、ベンザルコニウム／リドカイン局所剤、サリチル酸メチル局所剤、ダルベポエチン、オロパタジン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与から 8 日後の 2005 年 9 月 27 日に、被験者は、霧視、歩行不安定、及び不明瞭発語を訴え、一過性脳虚血発作の評価のため入院した。脳波検査、頭部 CT スキャン、及び頭部磁気共鳴映像法（MRI）／磁気共鳴血管造影（MRA）では異常所見はなかった。一過性脳虚血発作に対して、アスピリン及びエノキサパリンにて、尿路感染に対して、シプロフロキサシンにて治療を受けた。2005 年 9 月 29 日、一過性脳虚血発作は、回復したとみなされ、被験者は退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、一過性脳虚血発作（生命を脅かすもの）と治験薬とは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00160
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（両上腕の深部静脈血栓症）

49 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 12 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 27 日であった。病歴には、溶血性貧血、関節炎、リウマチ因子陽性、口腔カンジダ症、発熱、リンパ節症、梅毒、皮膚血管炎、痔核、結腸ポリープ、疲労、上気道感染、肺炎、関節痛、気管支炎、子宮摘除、及びレイノー現象が含まれていた。合併症には、白血球減少症、脱毛症、強迫性パーソナリティ障害、口腔内潰瘍形成、胃炎、虚血性心筋症、抗リン脂質抗体症候群、呼吸困難、器質化血栓と一致する心尖部石灰化[1]、冠動脈疾患、ループス腎炎、高血圧、及びうつ病が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、憩室炎、鼻上円板状皮疹、脱毛症、及び舌の潰瘍形成が認められた。

併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、ワルファリン、アテノロール、エナラプリル、クロピドグレル、ニフェジピン、ランソプラゾール、セルトラリン、ラモトリギン、アセトアミノフェン、カルシウム、パンクレリパーゼ、及びリスペリドンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 2 回目投与から 17 日後の 2005 年 4 月 30 日に、左手の疼痛及び腫脹が発現した。2005 年 5 月 1 日、被験者はそのことを医師に報告した。検査にて、左橈骨動脈拍動は良く取れたが、左手は腫れており、冷たくてチアノーゼを起こしていた。右手に異常は認められなかった。上肢動脈造影、上肢ドップラー検査、及び二次元心エコーが実施された。静脈のドップラー検査では、左上腕の急性深部静脈血栓症が認められた。左指動脈血栓症もあることがわかった。2005 年 5 月 2 日、被験者は、ヘパリンの静脈投与を受けるために入院した。t-PA が 1 日間投与された[1]。再度動脈造影が実施されたが、橈骨動脈/尺骨動脈の血流に有意な改善は認められなかった。ワルファリン及びエノキサパリンによる治療も実施された。治験責任医師は、被験者の直近の国際標準化比（INR）が 2.1 と治療効果を下回っており、不十分な抗凝固作用が深部静脈血栓症を引き起こした可能性が高いことに気づいた。治験薬の投与は中断された。本報告時、深部静脈血栓症は軽快したとみなされた。2005 年 8 月 19 日、追加情報を入手し、2002 年 7 月 11 日に実施された心エコーにて駆出率が 35-54%であり、心尖部血塊及び前心尖部の重度の運動低下 - 無動が認められたことがわかった。心尖部の石灰化は、器質化血栓と一致していた。同日に実施された選択的冠動脈造影では、左前下行枝（LAD）遠位部の病変、中隔動脈の広範囲にわたる限局的遠心性閉塞、及び LAD 及び左回旋枝（LCX）の重度のびまん性末梢性疾患を伴う閉塞性冠動脈疾患

（CAD）が認められた。治験責任医師は、深部静脈血栓症（重度）と治験薬とは多分関係なく、患者の合併症（抗リン脂質抗体症候群）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00384
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	椎間板突出（椎間板すべり症）、腰部脊柱管狭窄症（腰部脊柱管狭窄症）

36 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 5 月 3 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 12 月 12 日であった。病歴には、バニオン手術、痔核、直腸出血、気管支炎、及び心膜炎が含まれていた。合併症には、高血圧、口腔内潰瘍形成、関節炎、レイノー現象、疲労、片頭痛、貧血、色素沈着障害、リンパ節症、坐骨神経痛、及び椎間板すべり症／狭窄が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、prednisone、カルシウム／ビタミン D、アテノロール、メドロキシプロゲステロン、ガバペンチン、dehydroepiandrosterone,及びリシノプリルが含まれていた。

延長試験における治験薬の 2 回目投与から 1 日後の 2005 年 6 月 30 日に、椎間板すべり症／狭窄と診断された。期間は不明だが、背部痛が続いていた。延長試験における治験薬の 5 回目投与から 43 日後の 2005 年 10 月 25 日に、L4、L5、及び S1 椎間板の脊椎固定のために入院した。手術後、椎間板すべり症/狭窄は、回復したとみなされた。2005 年 10 月 27 日、ヘマトクリットが 28%であり、低血圧が認められたため、被験者は自己輸血を受けた。2005 年 10 月 30 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、椎間板突出（中等度）と腰部脊柱管狭窄症（中等度）は、治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、椎間板突出と腰部脊柱管狭窄症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00334
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱）

50 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 16 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 29 日であった。病歴には、視神経炎、強膜炎、無菌性髄膜炎、リンパ節症、子宮全摘、扁桃摘出、上肢骨折（右肘）、圧迫骨折（右足）、発熱、光線過敏症反応、鼻潰瘍、過長過多不規則月経、クッシング様症状、胸膜炎、悪寒、皮膚乾燥、帯状疱疹、頻尿、耳痛、歯痛、痛風、嘔吐、白内障、腟真菌症、霧視、裂肛ヘルニア、顔面痛、筋痙縮、滑膜炎、急性高山病、胃食道逆流疾患、足骨折（中足骨）、歯膿瘍、下痢、線維筋痛、耳鳴、自己免疫性肝炎、不眠症、酒さ、嚥下障害、血管炎、及び多汗症が含まれていた。合併症には、関節炎、レイノー現象、口腔内潰瘍形成、片頭痛、嚥下障害、僧帽弁逸脱、静脈瘤、線維筋痛、うつ病、背部痛、疲労、強皮症、筋肉痛、網状皮斑、皮膚血管炎、白血球減少症、ほてり、食道障害、皮膚乾燥が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、メトトレキサート、prednisone、マルチビタミン、カルシウム、アセトアミノフェン／コデイン、鉄、葉酸、オメプラゾール、及びサリチル酸／eurcrin（ハンドクリーム）が含まれていた。

延長試験における治験薬の初回投与から 10 日後の 2005 年 4 月 21 日に、被験者は試験実施施設に電話をし、頻尿、尿意逼迫、及び灼熱感の症状を報告した。尿路感染症と推測されたため、トリメトロプリム／サルファメトキサゾールが処方された。2 回服用後、高熱が発現した。被験者は、救急医療室を受診し、アセトアミノフェン及びシプロフロキサシン（1 回）にて治療を受けた。発熱が回復した後、被験者は帰宅した。約 5 時間後、約 39.4℃の熱を発現し、入院した。尿培養及び血液培養が実施されたが、増殖はなかったと報告された。モルヒネ、hydromorphone、オンダンセトロン、レボフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタム、及びアンピシリンの静注投与にて治療を受けた。発熱は回復した。2005 年 4 月 25 日、被験者は退院し、継続する尿路感染症に対して経口レボフロキサシンが処方された。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、発熱（中等度）は、治験薬とは関連なく、尿路感染症疑いに処方されたトリメトロプリム／サルファメトキサゾールによるアレルギー反応によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00362
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	脊椎症（腰椎症）

59 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 2 月 5 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 24 日であった。病歴には、胸膜炎、心膜炎、尿路感染症、椎間板変性症、肋骨骨折、回転性めまい、滑液包炎、手根管症候群、靭帯損傷、発疹、肩回旋筋腱板症候群、乱視、筋骨格硬直、体重減少、頚腕症候群、肥満、光線過敏症反応、足底筋膜炎、及び筋痙縮が含まれていた。合併症には、多発性関節炎、坐骨神経痛、高血圧、骨粗鬆症、高コレステロール血症、関節炎、慢性疲労症候群、呼吸困難、頭痛、消化不良、うつ病、乾性角結膜炎、閉経、及び滑膜炎が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、エトドラク、ヒドロキシクロロキン、prednisone、テノーミン、オメガ 3／ルテイン点眼薬、アレンドロン酸、カリソプロドール、鉄、アセトアミノフェン/ヒドロコドン、カルシウム、アルプラゾラム、及びメサドンが含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与から 21 日後の 2005 年 7 月 13 日に、背部痛増悪が発現した。画像検査にて、L4-L5 椎間板が屈曲時や伸長時に動いたり、縮小してしまう脊椎すべり症（グレード 2）が認められた。磁気共鳴映像法（MRI）では、椎間板脱水が認められ、これは、CT 骨髄像で確認された。待機的減圧術及び固定術が予定された。2005 年 9 月 14 日、透視下での L4-L5 の閉鎖式後方経路腰椎椎体間固定術（開放式に変更された）のため、入院した。後方関節固定術、細片化自家移植、同種移植、L4 の椎弓切除、及び筋膜切除が実施された。被験者は、手術によく耐えた。2005 年 9 月 17 日、気管支炎の疑いに対して、レボフロキサシンが開始された。術前の尿検査にて尿路感染症の可能性も考えられた。2005 年 9 月 19 日、被験者は、退院した。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、脊椎症（重度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US003-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00229
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

56 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2003 年 11 月 19 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及の治療を終了し、被験者の希望で、2005 年 1 月 24 日に治験薬の投与を中止した。2004 年 6 月 11 日、Week 24 追跡調査のために来院した。病歴には、脱毛症、鼻潰瘍、口腔内潰瘍形成、胸膜炎、胆嚢切除、及び子宮切除が含まれていた。合併症には、頭痛、高血圧、胃食道逆流疾患、過敏性腸症候群、関節炎、健忘、肥満、インスリン非依存性糖尿病、光線過敏症反応、うつ病、疲労、関節痛、両腕のエリテマトーデス性皮疹、両下肢浮腫が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、両腕のエリテマトーデス性皮疹、関節痛、及び両下肢の浮腫及び静脈瘤が認められた。併用薬には、セレコキシブ、モメタゾン、メトホルミン、フロセミド、ロサルタン、パロキセチン、カリウム、エストラジオール、カルシウム、カルシトニン、ランソプラゾール、及びパントプラゾールが含まれていた。

被験者は、治験実施施設に 2004 年 12 月 22 日に下痢、悪心、及び嘔吐が 4 日間続いたことを知らせた。被験者は、嘔吐に対してプロクロルペラジンを、下痢に対して diphenoxylate ／アトロピンを服用した。延長試験における治験薬の初回投与（10.0 mg/kg）から 9 日後の 2004 年 12 月 29 日に、被験者は胸痛を訴えた。2005 年 1 月 1 日、被験者は、胸痛のため入院した。息切れや発汗はなかった。胸痛は、鋭痛、電撃痛で左肩への放散痛であった。約 3 年前と 9 年前にも同じような同じような痛みを発現したことはあったが、これらは冠動脈疾患とは関連していなかった。心酵素には異常は認められなかった。心エコーでは、虚血は認められなかった。頸動脈ドップラー検査でも動脈内の狭窄は認められなかった。被験者は、入院当日には、一度ニトログリセリンの投与を受け、その後は、胸痛に対して 2 回/日で投与を受けた。

2005 年 1 月 3 日、ロラゼパム頓用を処方されて、被験者は退院した。同日、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。主治医によれば、胸痛は酸逆流によるものであると被験者は述べた。被験者によれば、本報告時、被験者は依然としてとても弱っているとのことであった。治験薬の投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）と治験薬とは多分関連なく、胃食道逆流疾患の病歴によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US010-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00398
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（右股関節の骨壊死増悪）

30 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 1.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了し、治験薬の最終投与日は 2005 年 8 月 30 日であった。その後、被験者は、LBSL99 試験に参加し、2005 年 10 月 4 日よりベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を開始した。病歴には、ガングリオン、心膜炎、尿路感染症、脊髄除圧、線維筋痛、関節脱臼（膝蓋骨）、蕁麻疹、レイノー現象、胸膜炎、及び左側人工股関節全置換が含まれていた。合併症には、骨壊死（両大腿骨頭）、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流疾患、関節痛、多発性関節炎、疲労、倦怠感、形性関節症、片頭痛、肥満、滑膜炎、及びうつ病が含まれていた。

スクリーニング時の身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、prednisone、マルチビタミン、パントプラゾール、メトホルミン、ベンラファキシン、カルシウム／ビタミン D、K が含まれていた。

延長試験における治験薬の 5 回目投与（10.0 mg/kg）から 29 日後の 2005 年 9 月 28 日に、被験者は整形外科医を受診し、右股関節置換術を受けるように言われた。LBSL99 試験における治験薬の 2 回目投与から 41 日後の 2005 年 12 月 8 日に、右股関節の骨壊死増悪に対する右側人工股関節全置換のため、被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、右股関節の骨壊死増悪（軽度）と治験薬とは関連なしと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00164
投与群	ベリムマブ 4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ 4.0 mg/kg
重篤な有害事象	B 細胞性リンパ腫（左側乳房腫瘤/大細胞型 B 細胞性リンパ腫）

60 歳の白人女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬（ベリムマブ 4.0 mg/kg）の静脈内投与を 2004 年 3 月 31 日から開始した。被験者はベリムマブ 4.0 mg/kg 群に割付けられた。延長試験では、ベリムマブ 4.0 mg/kg の投与を受けた。被験者は、治療期及び延長期の治療を終了した。2005 年 12 月 2 日、被験者は、Week 24 追跡調査のため来院した。病歴には、痙攣、深部静脈血栓症、リウマチ性心疾患、子宮全摘、虫垂切除、腎障害、気管支炎、上気道感染、皮膚乳頭腫、爪真菌症、末梢血管障害、大動脈アテローム硬化症、腎嚢胞、胸痛、バニオン手術、稗粒腫、網膜静脈閉塞（左眼）、レーザー療法、黄斑浮腫、皮膚科医用、血腫（左股関節）、関節吸引（左股関節）、便秘、脂漏性角化症、腹痛、皮膚病変、憩室炎、血管炎、網膜炎、異名性半盲、趾変形、脳炎、脳血管発作、皮脂欠乏性湿疹、斑状出血、クッシング様症状、肋骨骨折、頭痛、悪心、無力症、骨折（指骨）、足関節部骨折、大腸アトニー、下肢痛、凝固亢進、反射消失（くるぶし反射）、網膜血管炎、視神経障害、網膜虚血、光線過敏症反応、レイノー現象、ループス腎炎、頚椎骨折、浮動性めまい、両麻痺、末梢性感覚運動ニューロパチー、血栓性静脈炎、及びアデノイドロ蓋扁桃摘出が含まれていた。合併症には、視神経炎、白内障、脂漏性角化症、心雑音、便秘。高血圧、関節炎、圧痕浮腫、無力症、ヨードアレルギー、骨粗鬆症、背部痛、横断性脊髄炎、軟骨石灰化症、脊柱後弯症、鼻中隔穿孔、骨粗鬆症性骨折、抗リン脂質抗体症候群、尿意切迫、粘膜潰瘍、疲労、夜間頻尿、末梢性浮腫、脊椎圧迫骨折、薬物過敏症（コデイン）、化学物質アレルギー（静脈性腎盂造影造影剤）、発熱、及び呼吸困難が含まれていた。スクリーニング時の身体検査では、クッシング様症状、脊柱後弯症、鼻中隔穿孔修復、腹部膨満及び腹部圧痛、滑膜炎、圧痕浮腫、及び両下肢の筋力低下が認められた。試験参加前の前治療薬には、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、レフルノミド、及びシクロホスファミド静注投与が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシブチニン、エストラジオール、葉酸、カリウム、ラクツロース、フェノバルビタール、パミドロン酸、キナプリル、フロセミド、panafil 軟膏、及びワルファリンが含まれていた。

延長試験における治験薬の初回投与（4.0 mg/kg）から 26 日後の 2005 年 5 月 21 日に、被験者は、左乳房腫瘤を発見した。2005 年 6 月 14 日、左乳房の生検が実施され、B 細胞性リンパ腫と診断された。生検の結果は悪性で、隣接した乳房組織にびまん性に浸潤している新生物との鑑別は難しかった。免疫組織化学的染色法で、bcl 2+、CD20 +細胞型であることが分かった。被験者には、リンパ腫の直接的な家族歴はなかったが、母方の叔母といとこが乳癌に罹患していた。その他には癌の家族歴はなかった。本事象のため、被験者は、治験から

脱落した。本事象は未回復である。治験責任医師は、左乳房のリンパ腫（重度）は、治験薬と関連あるかもしれないと述べた。また、本重篤な有害事象の主たる原因は不明であるが、SLE、合併症、併用薬、或いはその他に原因がある可能性があるとも述べた。

治験依頼者の見解：

B 細胞性リンパ腫は、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US008-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00348
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（発熱性白血球減少症）、敗血症（敗血症）

その他の病歴として、B 細胞性リンパ腫の診断があった（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00164 参照）。本事象発現時の併用薬は、アザチオプリン、リツキシマブ＋シクロホスファミド、ドキソルビシン＋ビンクリスチン、prednisone、カルシウム、マルチビタミン、hydrocodone＋アセトアミノフェン、オキシブチニン、エストラジオール、葉酸、カリウム、ラクツロース、フェノバルビタール、パミドロン酸、キナプリル、フロセミド、papain/尿素/クロロフィリン軟膏、ワルファリン、dolasetron、及びリドカインであった。

2005 年 6 月 14 日（延長期でのベリムマブ 4.0 mg/kg の初回投与から 50 日後）、被験者は左胸のリンパ腫と診断され、治験薬の投与が中止された。2005 年 6 月 29 日、化学療法が開始された。2005 年 7 月 13 日、被験者は高熱（104.7 F）のため入院し、白血球減少症と診断された。身体検査にて、右腓腹部に創傷が認められた。血球形態は「化学療法導入による骨髄抑制と合致」していた。セフェピム、ピペラシリン＋タゾバクタム、ゲンタマイシン及びトブラマイシンの静脈内投与が開始された。2005 年 7 月 14 日、3 単位の血球[1]が投与された。血液培養では、セラチア・マルセッセンスの増殖が認められた。2005 年 7 月 18 日、被験者の創傷部からの検体でも同微生物の増殖が認められた。抗生剤の静脈内投与療法が退院まで継続され、退院時には経口レボフロキサシンが 10 日間分処方された。抗生剤による治療開始 2 日後の培養の再検査では、何の増殖も認められなかった。2005 年 7 月 19 日、被験者は退院した。治験責任医師からは、発熱性白血球減少症（重度）及び敗血症（重度）はベリムマブとは「関連なし」で、最も可能性の高い原因はそれぞれ、左胸のリンパ腫に対する化学療法、及び脚の創傷であると報告された。

検査項目	正常範囲	7 月 13 日	7 月 14 日	7 月 15 日	7 月 19 日
ヘモグロビン	11.5～16 g/dL	8.8	7.3	10.5	11.6
ヘマトクリット	35.0～47.0 K/UL	25.1	20.6	29.8	33.2
血小板	130～400 K/UL	221	184	203	372
白血球数	7.5～10.5 K/UL	0.4	0.6	3.3	7.1
絶対白血球数	1.0～3.0 K/UL	-	0.1	0.2	0.04
絶対好中球数	1.6～7.0 K/UL	-	2.6	2.8	6.5

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症及び敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00387
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

被験者 US022-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 27 歳の黒人女性であった。2004 年 5 月 13 日にベリムマブ 4.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が 2 回行われた。被験者は治療期を完了し、延長期を一部完了して、2006 年 2 月 1 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は SLE 以外には何もなかった。現病歴は、貧血、高血圧、骨障害及び関節炎であった。併用薬は、デソニド、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、ビタミン C、カルシウム、妊婦用ビタミン剤、魚油、ビタミン E 及びトレチノインであった。

2005 年 7 月 7 日、延長期において 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。このとき、妊娠検査の結果は陰性であった。2005 年 8 月 4 日、妊娠検査で陽性と判定され、妊娠 3 週目と判断された。ベリムマブは投与されず、治療は中止された。2005 年 9 月 24 日（ベリムマブの 2 回目かつ最終投与から 79 日後）、被験者は自然流産した。2005 年 9 月 27 日、被験者は外来で子宮内容除去術（D&C）を受けた。被験者は同日、自然流産から回復したと判断された。治験責任医師からは、自然流産（重度）は「医学的に重要」、ベリムマブとは「関連なし」、原因不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00317
投与群	ベリムマブ、4.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（［狼瘡を伴う］非心臓性胸痛）

被験者 US058-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2004 年 4 月 21 日にベリムマブ 4.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が 2 回行われた後、被験者からの申し出により治験薬の投与が中止された。被験者は治療期及び延長期を完了し、2005 年 12 月 21 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、子宮摘出、胆嚢切除、結節性紅斑、口内乾燥及び感覚鈍麻（両下肢）であった。現病歴は、脱毛症、悪心、胸膜炎、頭痛、胃食道逆流性疾患、線維嚢胞性乳腺疾患、涙腺肥大、耳下腺腫大、疲労、背部痛、薬物過敏症（アスピリン及びヒドロキシクロロキン）、関節痛、筋肉痛、網状皮斑、レイノー現象、斑状丘疹状皮疹及び関節炎であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、メトトレキサート、ジクロフェナク、prednisone、アセトアミノフェン、葉酸、フォリン酸、propoxyphene・アセトアミノフェン合剤、trimethobenzamide 及び hydrocodone・アセトアミノフェン合剤であった。

2005 年 7 月 18 日（延長期での 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 27 日後）、被験者は左胸壁痛を来し、入院した。被験者は、胸壁の上部が「痛くて動けない」と訴えた。診察の結果、この痛みは胸膜性の原因によるものではないことがわかった。被験者は 2005 年 7 月 20 日に非心臓性胸痛から回復したと判断された。被験者は同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、非心臓性胸痛（中等度）はベリムマブとは「関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US016-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00323
投与群	ベリムマブ、10 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

被験者 US016-013 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳の白人女性であった。2004 年 2 月 11 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 7 月 27 日であった。病歴は、靱帯損傷、帝王切開（3 回）、鼻手術（鼻中隔血腫の治療）、解離性障害、皮膚有棘細胞癌切除、背部痛、四肢痛（右踵）、足底筋膜炎、下痢、寝汗、筋痙縮、鼻乾燥、喘息、レイノー現象、肥満、喘鳴、不眠症及び湿疹であった。現病歴は、関節炎、うつ病、薬物過敏症（サルファ剤、グアイフェネシン、ハロペリドール、プロクロルペラジン、thiothixene、テトラヒドロゾリン、trifluoperazine 及びフェノチアジン系薬剤）、線維筋痛、片頭痛、高血圧、病気の近親者（脳動脈瘤の家族歴）、過敏性腸症候群、脱毛症、関節痛、口腔内潰瘍形成、疲労、腱炎、筋肉痛、蛋白尿、月経困難症、頬部紅斑、手・膝関節の圧痛／腫脹及び胃食道逆流性疾患[1]であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、イブプロフェン、prednisone、シタロプラム及びアミトリプチリンであった。

2005 年 6 月 11 日（延長期での 4 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 3 日後）、被験者は胸痛のため入院した。被験者は観察室に入れられ、ECG 及び血液検査が行われた。結果は報告されなかった。胸痛の原因と思われた胃酸逆流に対し、エソメプラゾール、calcium carbonate antacid 及び pantoprazole が投与された。2005 年 6 月 12 日、被験者は胸痛から回復し、退院した。2005 年 7 月 6 日、ストレス試験の結果、「正常範囲内」であった。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胸痛（重度）は治験薬とは「関連なし」で、被験者の併存疾患である胃食道逆流性疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00295
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺の悪性新生物（悪性新生物、下葉、気管支／肺） 脱水（脱水） 再生不良性貧血（再生不良性貧血） 尿路感染（尿路感染） 骨転移（続発性骨悪性新生物） 骨髄転移（続発性骨髄悪性新生物） 治療薬毒性（治療効果に影響を及ぼした免疫抑制薬）

被験者 US027-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 61 歳の白人女性であった。2003 年 12 月 19 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10 mg/kg の投与が 2 回行われた。被験者は治療期を完了し、延長期を一部完了して、2006 年 2 月 28 日に 8 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、喫煙（期間不明）、血尿、両側乳房切除、子宮摘出、ヘルペスウイルス感染、滑膜炎及び線維嚢胞性乳腺疾患であった。現病歴は、睡眠時無呼吸、骨減少症、胃食道逆流性疾患、高血圧、高コレステロール血症、季節性アレルギー、不眠症、脱毛症、光線過敏性反応、関節炎及びレイノー現象であった。スクリーニング時の身体的診察で、過体重、頬部皮疹、両腕の汎発性皮疹及び手指の滑膜炎が認められた。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、マルチビタミン、結合型エストロゲン、アテノロール、ramipril、アスピリン、アトルバスタチン、ヒドロクロロチアジド、カルシウム、メチルセルロース、ゾルピデム、アレンドロン酸、クロニジン、葉酸、フェキソフェナジン、ジフェンヒドラミン、hydrocodone、デュロキセチン、トラゾドン、cyclobenzaprine、エスシタロプラム、リドカイン（パッチ）、ラベプラゾール、tiagabine、フェンタニル、アルプラゾラム及び salsalate であった。

2005 年 3 月 25 日（延長期での 2 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 16 日後）、被験者は背部痛及び肩痛のため入院した。被験者は下葉非小細胞肺癌と診断された。癌は隣接する椎骨及び肋骨へと直接広がっていた。放射線療法と化学療法（カルボプラチン・パクリタキセル合剤）による併用療法が行われた。2005 年 4 月 23 日、被験者は、脱水（中等度）、再生不良性貧血（中等度）、尿路感染（軽度）及び治療薬毒性（生命を脅かす）のため入院した。このときは骨及び骨髄への転移と診断された。脱水、貧血、尿路感染及び薬物毒性に対する治療が行われた。状態改善後、被験者は 2005 年 4 月 25 日に退院し、非小細胞肺癌の治療を継続した。カルボプラチン及びパクリタキセルによる治療は 2005 年 9 月 6 日に完了した。痛みはごくわずかとなった。2005 年 9 月 26 日の追跡調査時において、痛みの大分部はベースライン時の関節炎性疼痛によるものであることがわかったが、依然として胸椎の下方から中央に痛みがあり、特に運動時に顕著であった。被験者は軽度の第 6 胸椎圧迫骨折を負っていた。また、軽度の貧血（ヘモグロビン＝9.8 gm%で、赤血球指数正常）及び化学療法後の血小板減少症（59,300 mm^3）も来していた。2005 年 10 月 21 日、治験責任医師より、

被験者の SLE は安定しており、骨痛も減少したと報告された。治験薬の投与は中止され、肺癌は未回復と判断された。治験責任医師からは、肺癌（生命を脅かす）は治験薬とは「多分関連なし」で、被験者の喫煙歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺の悪性新生物、脱水、再生不良性貧血、尿路感染、骨転移、骨髄転移及び治療薬毒性と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US031-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00341
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（息切れ［注入に伴う遅発性反応］）

被験者 US031-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2004 年 5 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 10 月 27 日であった。病歴は、脱毛症、血尿、頭痛、肩関節形成、脊椎椎弓切除、虫垂切除、胆嚢切除、子宮卵管卵巣摘除、血栓症及び肺塞栓症 [1] であった。現病歴は、光線過敏性反応、口腔内潰瘍形成、関節痛、うつ病、胃食道逆流性疾患、高血圧、線維筋痛、不眠症、高コレステロール血症、抗リン脂質抗体症候群、不安、低カリウム血症、薬物過敏症（サルファ剤及びクリンダマイシン）、爪真菌症、関節炎、過敏症（環境アレルギー）及び浮腫であった。スクリーニング時の身体的診察で、頬部紅斑、口腔内潰瘍、腟潰瘍、指の腫脹、関節痛、右膝関節の腫脹及び足部浮腫が認められた。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、valdecoxib、レフルノミド、トリアムシノロン軟膏、prednisone、ランソプラゾール、プラバスタチン、カルシウム・ビタミン D 合剤、マルチビタミン、ワルファリン、propoxyphene・アセトアミノフェン合剤、ブメタニド、ビタミン B12、ビタミン E、シタロプラム、キナプリル、trazadone、オキシコドン・アセトアミノフェン合剤、cyclobenzaprine、fluorimethane スプレー、クロナゼパム、ciclopirox、ジフェンヒドラミン、ロラタジン、エノキサパリン、レボフロキサシン、アセトアミノフェン、risendronate、olanzepine 及びエゼチミブであった。

2004 年 10 月 9 日、注入に伴う反応として、息切れ、発汗、悪心、咳嗽及び胸部絞扼感が認められた。ジフェンヒドラミンが投与され、これらの症状は消失した。この事象は重篤でないと判定された。2004 年 11 月 5 日、注入に伴う反応として、胸痛、胸部絞扼感及び咳嗽が認められた。静注メチルプレドニゾロン及びジフェンヒドラミンが投与され、これらの症状は消失した。この事象は重篤でないと判定された。このような経緯から、2005 年 6 月 10 日には、prednisone、ジフェンヒドラミン及び olanzapine が前投薬された。延長期でのベリムマブ 10.0 mg/kg の初回注入の約 100 分後（2005 年 6 月 10 日）、被験者は咽喉灼熱感及び咳嗽を訴えた。この反応が発現した際、注入速度を 22 mL/hour に落とし、経口アセトアミノフェン及び経口ジフェンヒドラミンが投与された。これらの症状は消失し、注入速度を 50 mL/hour まで上げたが、問題は起こらなかった。2005 年 6 月 11 日、注入完了から約 26 時間後に、被験者は両側胸痛及び呼吸促迫を訴えて救急外来を受診した。約 4 時間にわたって酸素の投与が行われた。スパイラル CT スキャンで肺塞栓症は認められなかった。胸部 CT スキャンで血管異常の所見は認められなかった。両肺野に著変はなく、胸水も認められなかった。血管遮断、腔内欠損及びその他の肺塞栓症所見は認められなかった。動脈瘤の所見は認められなかった。胸部 X 線検査では、肺の拡張は良好で、著変はなかった。心電図では、心拍数が 90 回/分で、虚血性変化は認められなかった。前胸部誘導に広範な ST-T 波

平低化がいくらか認められた。臨床検査値は正常範囲内であった。2005 年 6 月 11 日、酸素飽和度が室内空気で 98～100%と安定し、救急外来での処置は完了した。救急外来での診断は、原因不明の息切れであった。胸壁痛は過換気及び不安によるものと判断された。肺塞栓症の可能性が排除されたことから、治験責任医師は、注入後の諸症状は注入に伴う遅発性反応であると判断した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。被験者は注入に伴う遅発性反応から回復した。治験責任医師は、注入に伴う遅発性反応（呼吸困難）（重度）は「医学的に重要」な事象で、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断した。

治験依頼者の見解：

呼吸困難は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US031-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00364
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血糖（非ケトン性高血糖）

被験者 US031-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2004 年 6 月 15 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 5 月 15 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、光線過敏性反応、皮膚粘膜潰瘍形成、胸膜炎、白血球減少症、リンパ球減少症、梅毒検査陽性、血管炎、うつ病、貧血、血沈亢進、胆嚢切除、肛門周囲膿瘍[1]、痔瘻切除及び卵管結紮であった。現病歴は、関節炎、脱毛症、関節痛、線維筋痛、過敏性腸症候群、インスリン依存性糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、胃食道逆流性疾患、過敏症、薬物過敏症（アスピリン）、不安、皮膚真菌感染、尿失禁及び血栓症であった。スクリーニング時の身体的診察で、両側頬部・前額部・頚部の皮疹、脱毛症、胸部紅斑、手指・右股関節・両側肩関節の多発性関節痛、左右第 5 指のボタン穴変形及び左手指の滑膜炎が認められた。その他の病歴として、二重盲検期における術後腹部血腫及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎による入院歴（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00170 参照）並びに肛門感染による入院歴（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00243 参照）があった。本事象発現時の併用薬は、ナブメトン、アザチオプリン、prednisone、セチリジン、インスリン、プラバスタチン、rosiglitazone、パロキセチン、フェンタニル、フロセミド、アルプラゾラム、メトプロロール、ゾルピデム、clopidrogel、マルチビタミン、リシノプリル、カリウム、オキシコドン・アセトアミノフェン合剤、クロトリマゾール、ケトコナゾール、nitrofurantoin、クリンダマイシン及びフルコナゾールであった。

2005 年 10 月 6 日（延長期での 3 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 24 日後）、悪心、嘔吐、脱水、下痢、血糖増加（400 超）及び全身倦怠が認められた。被験者は常用しているインスリンをスケジュールどおりに使用した。2005 年 10 月 7 日、血糖値が 600 を超えていた。嘔吐が続いており、食べた物はすべて吐いていた。被験者は救急外来を受診し、その後入院した。入院時の診断検査の結果、白血球数が 9.1、ヘモグロビンが 16.6、ヘマトクリットが 49、pH が 7.37、炭酸ガス分圧が 42、重炭酸塩が 23.7、ブドウ糖が 462、クレアチニンが 0.9、血中尿素窒素が 10、カリウムが 3.2、クロールが 93、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 57 L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 、アルカリホスファターゼが 189、尿中ブドウ糖が 1000 超、尿中ケトンが 15、心筋酵素が「異常なし」であった。被験者は非ケトン性高血糖症と診断され、静脈内輸液[1]を投与された。被験者は 2005 年 10 月 10 日に非ケトン性高血糖症から回復したと判断された。被験者は同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、高血糖（軽度）は治験薬とは「関連なし」で、糖尿病が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血糖と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00349
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経痛（後頭神経痛）

被験者 US036-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2004 年 6 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了した。治験薬の最終投与日は 2005 年 11 月 28 日であった。病歴は蕁麻疹及び体重減少であった。スクリーニング時の身体的診察でリンパ節異常が認められた。現病歴は、近視、発疹、閉経、静脈瘤、関節の腫脹・圧痛及び足部浮腫であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、セレコキシブ、マルチビタミン、ビタミン E、カルシウム、ビタミン C 及び葉酸であった。

2005 年 6 月 13 日（15 回目の治験薬投与から 7 日後）、片頭痛性の頭痛が発現した。被験者は治験実施施設に、2005 年 6 月 22 日に医師の診察を受け、疼痛、悪心及び浮動性めまいといった症状に対してアセトアミノフェン・hydrocodone 合剤、プロメタジン及び meclizine を投与され、入院したと報告した。頭部 CT スキャン及び腰椎穿刺検査で異常は認められなかった。院内記録によれば、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、全血球数及び電解質パネルの検査結果は正常であった。脳の造影・非造影磁気共鳴画像検査及び頚椎の磁気共鳴画像検査で異常は認められなかった。被験者は難治性後頭部痛及びループス性脳炎と診断された。Ketorolac 及び静注ヒドロコルチゾンが投与された。被験者は 2005 年 6 月 25 日に退院した。被験者は後頭神経痛から回復した（後遺症あり）と判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、後頭神経痛（重度）は治験薬とは「関連なし」で、被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00409
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	血小板減少症（血小板減少症）

被験者 US041-021 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 31 歳のアジア人女性であった。2004 年 7 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期を完了し、2006 年 6 月 26 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、光線過敏性反応、関節炎、無菌性骨壊死（右股関節）、股関節形成、口腔内潰瘍形成、脱毛症及び漿膜炎であった。現病歴は、糸球体腎炎、白血球減少症、低補体血症、頭痛、貧血、疲労、蛋白尿、皮膚病変及び好中球減少症であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ミコフェノール酸、lansopraxole、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、benazapril であった。

2005 年 12 月 12 日（延長期での 5 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与当日）、血小板数が 6,000 であった。これに先行して抗 dsDNA 抗体価の上昇（2005 年 11 月 12 日に 68 IU/mL）が認められていた。ベースラインの抗 dsDNA 抗体価は、30 IU/mL 未満（2004 年 7 月 21 日）、55 IU/mL（2005 年 9 月 17 日）であった。被験者への連絡が何度か試みられ、2005 年 12 月 16 日にようやく連絡が取れた際、被験者は血小板数が危険なほど低値であるとして来院を勧められた。しかし、被験者はよその町に出掛けるところで来院を拒んだ。被験者は外出先で医療機関を受診するよう勧められたが、そのとおりにはしなかった。被験者は 2005 年 12 月 23 日に帰宅し、血小板減少症のため入院した。血小板数は 12,000/mm^3 であった。血小板減少症は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）又はアザチオプリンによる骨髄抑制に起因するものと考えられた。被験者によれば、鼻出血や歯肉出血はないとのことであった。アザチオプリンの投与は休止された。血液専門医による汎血球減少症の評価が行われた。2005 年 12 月 23 日、血小板輸血（4 単位）[1] が行われた。2005 年 12 月 24 日、血小板数は 121,000/mm^3 に改善されたものの、減少し始めた。2005 年 12 月 27 日、骨髄生検が行われた。血液専門医は、血小板数が輸血後徐々に減少していることから、ITP ではなく、生検所見は骨髄異形成症候群（MDS）と一致していると判断した。別の血液病理医の見立ては、MDS ではなく、形態学的に正常な巨核球が増加したことに伴う、骨髄反応正常の、血小板の末梢破壊であった。2005 年 12 月 30 日、被験者は退院した。2006 年 1 月 5 日、血小板数は 53,000/mm^3 であった。治験責任医師は、ベリムマブ注入が抗血小板抗体又は抗赤血球抗体の出現を招いたのではないかと懸念し、ベリムマブの投与を中止した。2006 年 6 月 26 日、血小板数は 75,000/mm^3 であった。治験責任医師は、血小板減少症（重度）は SLE に続発したものである可能性が高く、治験薬と「関連あるかもしれない」と評価した。治験責任医師は、血小板減少症は「危険域」から脱し、被験者の全般的な健康状態に差し迫った脅威をも

たらすことはないと判断した。被験者は 2006 年 6 月 26 日に血小板減少症から回復した（後遺症あり）と判断された。

治験依頼者の見解：
血小板減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US041-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00536
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	直腸出血（直腸出血）

その他の病歴として、血小板減少症による入院歴があった（SAE 報告番号 HGS-1006-SL-00409 参照）。本事象発現時の併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、カルシウム、ビタミン D、アレンドロン酸、benazapril 及び prednisone であった。

2006 年 1 月 14 日（延長期での 5 回目のベリムマブ 10.0 mg/kg の投与から 33 日後）、被験者は直腸からの鮮血出血により入院した。胃腸の検査では、消化管に原因を特定することができなかった。結腸内視鏡検査の結果は正常であった。血液学的検査により経過を観察し、静注免疫グロブリン、フィルグラスチム、レボフロキサシン及び docusate が投与された。血小板数は着実に増加し、2006 年 1 月 25 日には 54,000 となり、この時点で被験者は退院した。被験者は無症状のままで、直腸出血からは回復したと判断された。治験責任医師の所感では、血小板数は 50,000 を超えていたことから、血小板減少症は原因ではないと考えられた。血小板数は 150,000 超まで増加した。治験責任医師からは、直腸出血（軽度）はベリムマブとは「関連なし」で、最も可能性の高い原因は不明であると報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00363
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫（子宮類線維症）

被験者 US046-008 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳の黒人女性であった。2004 年 2 月 25 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与が行われた。被験者は、この用量にて、52 週間の治療期と 24 週間の延長期を両方とも完了した。被験者は LBSL99 試験（2005 年 9 月 6 日に開始）においてベリムマブ 10.0 mg/kg による治療を継続し、本叙述の作成時点でも同試験に参加中であった。病歴は、高血圧、頭痛、眼瞼炎（右眼）、子癇及び卵管結紮であった。現病歴は、関節炎及び高脂血症であった。併用薬は、クロロキン、prednisone、葉酸、アトルバスタチン、isotretinoin、ニフェジピン及びアレンドロン酸であった。

2005 年 4 月 6 日（LBSL02 試験の 24 週間延長期におけるベリムマブの初回投与から 8 日後）、骨盤部超音波検査で子宮類線維症が認められた。子宮類線維症に関連する徴候・症状や、骨盤部超音波検査の実施に至った事象は報告されなかった。2008 年 9 月 27 日（48 回目［LBSL99 試験での 27 回目］のベリムマブ投与から 21 日後）、被験者は待機的子宮摘出術のため入院した。被験者は術後に子宮類線維症から回復したと判断された。被験者は 2008 年 9 月 29 日に退院した。ベリムマブに対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、子宮類線維症（軽度）はベリムマブとは「多分関連なし」で、ホルモン不足が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮平滑筋腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-026
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00316
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難増悪（息切れの悪化）

被験者 US046-026 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2004 年 6 月 8 日にベリムマブ 10.0 mg/kg IV の初回投与が行われた。延長期においてベリムマブ 10.0 mg/kg の投与が行われた。被験者は治療期及び延長期を完了し、2006 年 5 月 18 日に 24 週目の追跡調査のため来院した。病歴は、脱水、下痢、錯感覚、呼吸困難、悪心、肺炎、胸痛及び乾性咳嗽であった。現病歴は、関節炎、筋肉痛、疲労、シェーグレン症候群、薬物過敏症（アザチオプリン及びサルファ剤）、うつ病、高血圧、貧血、不眠症、浮腫、胃食道逆流性疾患、滑膜炎、肥満及び口内乾燥であった。スクリーニング時の身体的診察で異常は特に認められなかった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、メロキシカム、prednisone、アレンドロン酸、トラマドール、amytriptyline、ファモチジン、ミルタザピン、ゾルピデム、エナラプリル、カルシウム、マルチビタミン及びトピラマートであった。

延長期でのベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与から約 2 週間後、乾性咳嗽を伴う息切れ及び労作性呼吸困難が発現した。2005 年 8 月 16 日（延長期での 2 回目のベリムマブ投与から 22 日後）、被験者は息切れの悪化により入院した。肺高血圧症が疑われた。胸部 X 線検査で異常は認められず、心電図検査及び心エコー図検査の結果も正常範囲内であった。肺高血圧症の所見は認められなかった。胸部 CT スキャンで異常は認められなかった。肺機能検査で閉塞性換気障害は認められず、気管支拡張薬投与後の反応から過反応性気道疾患が示唆された。全血球数から、正球性貧血（ヘモグロビンが 10.7 g/dL）及び軽度の白血球数増加（11,400）が明らかになった。入院中、「重度の帯状に広がる胸痛」が発現し、2 時間持続した。これは、ECG、心筋酵素及び Adenosine Cardiolite Stress Test に異常が認められなかったことから、「心臓性ではない」と診断された。ネブライザーによる治療が行われた。エナラプリルはロサルタンに切り替えられ、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の投与が開始された。被験者の状態は改善した。息切れは「心臓性ではない」と判断され、被験者は 2005 年 8 月 19 日に本事象から回復した。被験者は同日退院した。ベリムマブに対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、息切れの悪化（中等度）はベリムマブとは「多分関連なし」で、被験者の併存疾患であるシェーグレン症候群が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難増悪と本剤との関連性は否定できると考える。